



# ГОРМОНАЛЬНА КОНТРАЦЕПЦІЯ ТА СТАН СЛИЗОВОЇ ШИЙКИ МАТКИ В МОЛОДИХ ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ

Н.Г. Скурятіна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

## Резюме

У статті наведені результати порівняльного аналізу використання гормональних контрацептивів у молодих жінок із неускладненою ектопією шийки матки, які ще не народжували дітей. Доведено, що цим жінкам слід віддавати перевагу комбінованому гормональному контрацептиву з «режимом динамічного дозування» (Клайра), який не лише запобігає небажаній вагітності, але й має лікувальні властивості, оскільки стимулює репаративні процеси в ділянках ектопії.

## Ключові слова

Ектопія шийки матки, гормональна контрацепція, кольпоскопія.

Проблема контрацепції у молодих жінок, що не народжували, має останніми роками особливу актуальність у зв'язку з раннім початком статевого життя, зростанням числа абортів і пов'язаними з ними ускладненнями у даного контингенту жінок [1].

Найбільш ефективним методом профілактики абортів у молодих жінок є гормональна контрацепція, яка має не лише контрацептивний ефект, але й лікувальні та профілактичні властивості при патологічних станах гормонозалежних органів [2].

За даними літератури, застосування гормональної контрацепції знижує ризик виникнення запальних захворювань органів малого таза, позаматкової вагітності, порушень менструального циклу, функціональних кіст яєчників, лейоміоми матки, доброякісної патології молочних залоз, залізодефіцитної анемії, остеопорозу тощо [3].

Водночас залишається багато дискусійних питань щодо безпеки гормональних контрацептивів,

зокрема вплив даних препаратів на ризик розвитку пухлин яєчників, раку ендометрія, молочних залоз, пухлин центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, враховуючи відносно високий ризик онкологічної захворюваності й смертності в розвинутих країнах світу [3].

Якщо дослідження щодо захисного та лікувального впливу гормональних контрацептивів відносно гіперплазії ендометрія і молочних залоз можна вважати доведеними, то стосовно шийки матки висловлюються різноманітні точки зору. Деякі автори вказують на високий ризик розвитку диспластичних змін шийки матки, котрі — на те, що частота виникнення цих змін серед жінок, що приймають гормональні контрацептиви, не перевищує таку в популяції, інші — про зникнення диспластичних процесів при застосуванні гормональних контрацептивів [1, 2, 4].

За даними експертів ВООЗ (2002), жінок, що приймають гормональні контрацептиви, можна

віднести до групи ризику за розвитком раку шийки матки, адже вони раніше починають статеве життя, часто змінюють статевих партнерів [5]. У листопаді 2007 року Міжнародна спілка епідеміологічних досліджень раку шийки матки (ICESOC) опублікувала результати аналізу даних про взаємозв'язок раку шийки матки із застосуванням гормональних контрацептивів. Встановлено, що відносний ризик раку шийки матки підвищується при збільшенні тривалості використання гормональних контрацептивів. Ризик знижується після припинення застосування гормональних контрацептивів і через 10 років повертається до показників, характерних для жінок, які ніколи не приймали ці препарати [3].

Результати досліджень, проведених Оксфордською Асоціацією планування сім'ї, й аналіз серед публікацій, присвячених зв'язку раку шийки матки з прийманням гормональних контрацептивів, свідчать про потенційне підвищення ризику розвитку даного захворювання у жінок, які інфіковані вірусом папіломи людини в поєднанні з тривалим застосуванням гормональних контрацептивів [3].

Однак багато авторів не підтверджують цих даних і не виявили негативного впливу гормональних контрацептивів на шийку матки, інші — відмічають їх проєктивний ефект [2, 5].

Специфічність впливу гормонів на залежну тканину шийки матки проявляється в генетично закріплених універсальних реакціях адаптивного типу. Ці реакції проявляються в розвитку морфогенетичних процесів — гіперплазії, гіпертрофії, атрофії, апоптозі гормонозалежних клітинних структур. Процеси в гормонозалежних тканинах, що розвиваються під впливом неадекватної гормональної стимуляції, можуть призводити до появи в тканинах нових біологічних властивостей і часто є причиною патологічного процесу [5].

Як відомо, прогестагени (особливо їх синтетичні аналоги) мають значний проліферативний потенціал щодо слизової оболонки цервікального каналу. У випадку тривалого застосування гормональних контрацептивів це призводить до розвитку аденоматозної (мікрограндулярної, «атипової») гіперплазії ендочервіксу [6].

Аденоматозна гіперплазія ендочервіксу має вигляд залозистого ектропіону, залозистої псевдоерозії, залозистого поліпа шийки матки. Доброякісний характер аденоматозної гіперплазії ендочервіксу підтверджується відсутністю ознак клітинної атипії, низьким проліферативним потенціалом залозистого епітелію, відсутністю ознак інвазивного росту, регресивними змінами після відміни гормональних контрацептивів [6].

Механізм аденоматозного ефекту синтетичних прогестинів полягає в стимуляції залозистої трансформації резервних клітин, які за відсутності екзо-

генних гормонів, як правило, постійно підлягають сквамозній метаплазії. Порушення диференціації резервних клітин під впливом тривалого приймання гормональних контрацептивів створює морфогенетичну основу для розвитку диспластичних змін в епітелії піхвової частини шийки матки. Поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендочервіксу сприяють більш частому розвитку передракових змін шийки матки — дисплазії і раку *in situ* [6].

У молодих жінок, що не народжували, характер впливу різних гормональних контрацептивів на нормальну та патологічно змінену шийку матки пов'язаний з уявленнями про анатомо-топографічну будову і функціональні особливості шийки матки в нормі і при фонових процесах у даних пацієнток [1, 4, 7].

Як відомо, зміщення перехідної зони на ектоцервікс у внутрішньоутробному періоді є нормальним етапом розвитку шийки матки. Так звані «вроджені» ерозії, що виникли в період внутрішньоутробного розвитку, можуть зберігатись до препубертатного віку. Водночас у більшості дівчаток у міру зростання і розвитку організму відбувається зменшення розмірів ектопії, і до моменту статевого дозрівання межа між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм встановлюється на рівні зовнішнього вічка. У низці випадків цей процес затримується, і тоді відмічається утворення так званої «вродженої ектопії». Максимальна частота подібних ектопій спостерігається у віці 20-25 років [1, 4, 7].

Зона переходу плоского багатошарового й циліндричного епітелію має складну гістоархітектуру. У шийці матки в ділянці перехідної зони постійно відбуваються процеси непрямой метаплазії. Початковим етапом у процесі непрямой плоскоклітинної метаплазії є проліферація резервних клітин. За даними літератури, передракові стани та початкові стадії раку шийки матки найбільш часто виникають на межі плоского і циліндричного епітелію [1, 4].

Відомо, що дисплазія розвивається на тлі плоскоклітинної метаплазії. Використання гормональної контрацепції в період підвищеної метапластичної активності, наприклад у період перших менструацій і постпубертатному періоді, може обумовлювати більш високий ризик розвитку дисплазії [1, 4].

На основі аналізу літератури останніх років можна зробити висновок про те, що проблема стану шийки матки в процесі гормональної контрацепції досить актуальна, особливо у молодих жінок, що не народжували. Це пов'язано з тим, що у цих жінок спостерігається більша частота змін епітелію шийки матки, ніж у більш старших вікових групах, при цьому у 85-90% діагностується псевдоерозія [1, 4]. Не можна забувати про те, що молоді жінки, що не народжували, — та єдина вікова група, в якій останніми роками на тлі загального зниження захворюваності на рак шийки матки спостерігається



її підвищення. За даними експертів ВООЗ, псевдоерозія не є протипоказанням до застосування гормональної контрацепції, оскільки вона розглядається як варіант фізіологічної норми [1, 4]. Характер впливу гормональної контрацепції на псевдоерозію у молодих жінок, що не народжували, вивчено недостатньо, тому неможливо зробити висновок про переваги або недоліки даного методу контрацепції на стан шийки матки.

**Мета дослідження** — провести аналіз впливу гормональної контрацепції на стан шийки матки при неускладненій ектопії у молодих жінок, що не народжували.

## Матеріали та методи

Обстежено 85 молодих жінок віком від 18 до 24 років, що не народжували, із неускладненою ектопією шийки матки, які були розподілені на три групи залежно від застосування препарату гормональної контрацепції. У 1-у групу увійшло 30 жінок, які використовували комбінований монофазний оральний контрацептив Логест, 2-у групу склали 28 жінок, які застосовували комбінований гормональний контрацептив із «режимом динамічного дозування» Клайра, у 3-ю групу увійшло 27 пацієнок, які використовували піхвову гормональну контрацепцію НоваРінг.

Обстеження кожної жінки включало загальноклінічні методи досліджень відповідно до наказів МОЗ України № 417 і 676 (анамнез, скарги, огляд у дзеркалах, забір мазків для онкоцитологічного дослідження, проста та розширена кольпоскопія шийки матки, бімануальне дослідження).

Ультразвукове дослідження (УЗД) здійснювалось на апараті Aloka SSD-1700 (Японія) трансвагінальним і трансабдомінальним датчиками.

Мікробіологічне обстеження включало бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту цервікального каналу шийки матки, піхви та уретри [8]. Для виявлення уреоплазм та мікоплазм застосовували тест-системи Mycoplasma DUO. Хламідії та вірус папіломи людини (ВПЛ) 16 і 18 типів виявляли за допомогою ланцюгової полімеразної реакції (ЛПР).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики за С. Гланц (1998) із використанням статистичної програми Microsoft Excel [9].

## Результати та їх обговорення

У процесі обстеження пацієнок із гінекологічного анамнезу встановлено, що ранній початок статевого життя відмічено у 73 (85,9%) пацієнок. У процесі клініко-анамнестичного дослідження

встановлено, що у 5 (5,9%) жінок було раннє менархе, у 7 (8,2%) — пізнє менархе. Порушення менструальної функції в анамнезі у вигляді онсоменореї відмічали 11 (12,9%); міжменструальних кровотеч — 2 (2,4%); гіперполіменореї — 3 (3,5%) пацієнтки. Жінки мали в анамнезі: запальні захворювання статевих органів — 18 (21,2%), доброякісні пухлини яєчників — 9 (10,6%), ендометріоз — 1 (1,2%). З анамнезу встановлено, що пацієнтки мали інфекції, які передаються статевим шляхом: хламідії — 4 (4,7%), уреалазми — 14 (16,5%), трихомонади — 2 (2,4%); бактеріальний вагіноз мали 6 (7,1%) жінок. Пацієнтки раніше отримували лікування з приводу цих інфекцій.

При огляді в дзеркалах у всіх пацієнок виявлено зміни покривного епітелію шийки матки. При проведенні кольпоскопії у всіх молодих жінок виявлялась неускладнена ектопія округлої форми, яскраво-червоного кольору, з гладкою поверхнею без ознак запалення і патологічної секреції.

При цитологічному дослідженні матеріалу, взятого із цервікального каналу і піхвової частини шийки матки, відмічено, що «цитограма без особливостей» виявлялась у 29 (34,1%), проліферація циліндричного епітелію — у 56 (65,9%) пацієнок.

На момент обстеження у молодих жінок були відсутні клінічні прояви запальних захворювань статевих органів. Ці жінки не мали скарг, методи об'єктивного дослідження вказували на відсутність запального процесу. При бактеріоскопічному дослідженні піхвового вмісту не було значних відхилень від норми. Спеціальними методами не виявлено наявності внутрішньоклітинних бактерій і вірусів. Аналіз бактеріологічного дослідження матеріалу, взятого із цервікального каналу шийки матки і піхви, показав, що у 76 (89,4%) жінок були виявлені представники нормальної мікрофлори (лактобактерії і біфідумбактерії); у 9 (10,6%) — *St. epidermalis*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium spp.* у низькому мікробному числі ( $10^2$ - $10^3$  КОЕ/г).

З метою контрацепції пацієнтки отримували низькодозовані гормональні препарати: 30 жінок — Логест, 28 — Клайру, 27 — НоваРінг.

Монофазний препарат Логест має постійну дозу етинілестрадіолу (20 мкг) і гестодену (75 мкг) протягом усього менструального циклу, яка міститься в 1 таблетці і приймається 21 день із наступною 7-денною перервою.

Комбінований гормональний контрацептив із «режимом динамічного дозування» Клайра відрізняється змінним вмістом у різних таблетках естрогенного та гестагенного компонентів у наближенні до нормального менструального циклу. Гормони в контрацептиві представлені естрадіолу валеріатом і діеногестом. Таблетки приймають із першого дня менструального циклу протягом 28 днів, кожну

нову упаковку починають приймати після останньої таблетки попередньої упаковки.

НоваРінг — піхвовий гормональний контрацептив у вигляді кільця, виготовлений із гіпоалергенного матеріалу евантану, діаметром 54 мм і товщиною 4 мм. По біологічному градієнту шляхом дифузії з кільця в піхву щодня в постійному режимі виділяється 15 мкг етинілестрадіолу і 120 мкг етоногестрелу. Вводять кільце в перший день менструального циклу, виймають через 21 день із наступною 7-денною перервою.

Тривалість приймання контрацептивів складала 12 місяців. Динамічний нагляд за пацієнтками здійснювали через 3, 6, 9, 12 місяців і протягом 1 року після відміни гормональних контрацептивів.

Через 6 місяців приймання контрацептивів при кольпоскопічному дослідженні встановлено, що у 26 (86,7%) жінок 1-ї групи, 24 (85,7%) — 2-ї групи, 22 (81,5%) — 3-ї групи в ділянках ектопії виникали зміни, що нагадували зміни під час вагітності: слизова мала ціанотичний відтінок, з'являвся набряк.

Через 9-12 місяців приймання препаратів відмічалась епітелізація шийки матки різного ступеня вираженості. Позитивна динаміка кольпоскопічної картини при застосуванні Логесту відмічена у 14 (46,7%) пацієнток, на тлі приймання Клайри — у 16 (57,1%), при піхвовому шляху введення — у 12 (44,4%). При кольпоскопії спостерігали появу відкритих та закритих залоз, що свідчило про зменшення розмірів ектопії. У 2 (7,1%) жінок 2-ї групи виявлена повна епітелізація шийки матки.

Аналіз даних цитологічного дослідження показав, що на тлі приймання гормональних контрацептивів спостерігалось підвищення числа проміжних і поверхневих клітин плоского епітелію і зменшення клітин циліндричного епітелію, що слід розглядати як процес епітелізації ектопії. Число нормальних цитогам за 12 місяців спостереження зросло на 16,7% — у 1-й групі, на 25,0% — у 2-й групі, на 11,1% — у 3-й групі.

Після відміни гормональних контрацептивів при динамічному нагляді протягом року у 25 (83,3%) пацієнток 1-ї групи, 26 (92,9%) — 2-ї групи й у 22 (81,5%) — 3-ї групи не виявлено прогресування патологічного процесу, виникнення дисплазії в ділянках ектопії і незміненому епітелію шийки матки. У 5 (16,7%) жінок 1-ї групи, у 2 (7,1%) — 2-ї групи, у 5 (18,5%) — 3-ї групи протягом року спостерігалось збільшення розмірів ектопії внаслідок приєднання запального процесу шийки матки (у 9 пацієнток) і проведення штучного переривання вагітності (у 3 пацієнток).

## Висновки

Таким чином, аналізуючи наведене вище, можна зробити такі висновки:

1. Гормональна контрацепція сприяє профілактиці раку в молодих жінок, що не народжували, оскільки вони частіше проходять гінекологічне та цитологічне дослідження і, відповідно, висока ефективність виявлення ранніх стадій передракових змін і початкових форм раку шийки матки.
2. Враховуючи те, що молоді жінки ведуть активне статеве життя, частіше змінюють статевих партнерів, є носіями інфекцій, які передаються статевим шляхом, ведення пацієнток, що приймають гормональні контрацептиви, повинно здійснюватись під контролем комплексного (клінічного, кольпоскопічного, цитологічного) обстеження.
3. Молодим жінкам із неускладненою ектопією шийки матки, які ще не народжували дітей, слід віддавати перевагу комбінованому гормональному контрацептиву з «режимом динамічного дозування» (Клайра), який не лише запобігає небажаній вагітності, але й має лікувальні властивості, оскільки стимулює репаративні процеси в ділянках ектопії.

Надійшла до редакції 02.06.2016 р.

## Список використаної літератури

1. Прилепская В.Н. Влияние гормональных контрацептивов на состояние шейки матки у молодых нерожавших женщин / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Проблемы репродукции. — 1997. — Т. 3, № 3. — С. 61-62.
2. Сохраняет ли контрацепция здоровье женщины? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. — 24 с.
3. Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости / Н.М. Подзолкова // РМЖ. — 2009. — № 17 (1). — С. 5-10.
4. Назарова Н.М. Клинико-морфологические особенности экто- и эндоцервикса у молодых нерожавших женщин с псевдоэрозией при гормональной контрацепции: Автореф. на получение науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.М. Назарова. — М., 1992. — 23 с.
5. Руководство по контрацепции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 400 с.
6. Глуховец Б.И., Глуховец Ш.Т. Влияние противозачаточных средств на состояние женского организма. Режим доступа: <http://www.r-komitet.ru/zdravie/z-z-008.htm>.
7. Окраинская О.А. Влияние гормональной контрацепции на состояние шейки матки при эктопии у подростков: Дис. канд. ... мед. наук: 14.00.01 / О.А. Окраинская. — Челябинск, 2008. — 152 с.
8. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). — Том 3 / Под ред. А.И. Карпищенко. — С.-Петербург: Интермедика, 2001. — 544 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика; [пер. с англ.] / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.