

Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17 β -эстрадиол, на состояние вагинальной среды у женщин

Р. И. Габидуллина, д.м.н., проф. кафедры¹

Э. И. Галимьянова, аспирант кафедры¹

А. М. Шарапова, врач – акушер-гинеколог²

Р. Р. Багирли, аспирант кафедры¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²Поволжский центр онкодиагностики, г. Казань

Effect of combined oral contraceptive containing 17 β -estradiol on vaginal environment in women

R. I. Gabidullina, E. I. Galimyanova, A. M. Sharapova, R. R. Bagirli

Kazan State Medical University, Povolzhsky Centre of Oncodiagnostics; Kazan, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего 1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (Е2/НОМАС), на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 52 практически здоровые женщины, нуждающиеся в контрацепции, в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст составил 35,1 (3,9) года. До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли микробиоценоз, увлажненность и кислотность (рН) влагалища, проводили корреляцию с уровнем половых гормонов в крови. **Результаты.** Через 6 месяцев применения КОК, содержащего Е2/НОМАС, определялась нормофлора с преобладанием лактобактерий у 50 (96,2%) женщин. Наблюдалось значимое повышение увлажненности влагалища, тенденция к повышению кислотности вагинальной среды. Применение метода парных корреляций не выявило статистически значимых связей между изменениями значений рН, увлажненности влагалища с уровнями половых гормонов и ГСПГ. **Заключение.** Применение КОК, содержащего Е2/НОМАС, в течение 6 месяцев не оказывает негативного влияния на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного периода.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, микробиоценоз влагалища, увлажненность влагалища, рН влагалища.

Summary

Objective. To study the effect of a combined oral contraceptive (COC) containing 2.5 mg of norgestrel acetate (NOMAC) and 1.5 mg of 17 β -estradiol (E2) (NOMAC-E2) on microbiocenosis and status of the vaginal environment in women of reproductive age. **Material and methods.** The study involved 52 generally healthy women in need of contraception aged 18 to 49 years. The average age was 35.1 (3.9) years. Before and after 6 months of COC use the microbiocenosis, vaginal moisture and acidity (pH) have been determined, a correlation with the level of sex hormones in the blood has been performed. **Results.** After 6 months of using COC containing NOMAC-E2 normal flora with a predominance of lactobacilli was determined in 50 (96.2%) women. There was a significant increase in vaginal moisture, tendency to increase the acidity of vaginal environment has been obtained. The use of pairwise correlation method did not reveal any statistically significant relationships between the changes in pH values, vaginal moisture content and the level of sex hormones and SHBG level. **Conclusion.** The use of COC containing NOMAC-E2 for 6 months does not have adversely effect on microbiocenosis and state of the vaginal environment in women of reproductive age.

Key words: combined oral contraceptives, vaginal microbiocenosis, vaginal moisture, vaginal pH.

Введение

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) стали популярным методом контрацепции современных женщин. В последние десятилетия отмечается стремительный прогресс в развитии комбинированной оральной контрацепции: применение аналогов натуральных гормонов, разработка новых гестагенных компонентов, а также модернизация новых схем применения уже существующих комбинированных оральных контрацептивов [1, 2].

Микробиота влагалища обеспечивает первую линию защиты нижних половых путей. Микросреда с ее влагалищной микробиотой,

регулируемой гормональной и иммунной системой, находится под защитой и влиянием множества факторов, включая методы контрацепции [3]. Имеющиеся в настоящее время исследования на тему влияния эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов на экологию влагалища весьма противоречивы. Необходимость понимания влияния контрацептивов на состояние влагалища обусловлена не только с ассоциированным развитием дисбиотических состояний, такими как бактериальный вагиноз (БВ), но и с повышенным риском инфекций, передаваемых половым путем, включая ВИЧ [5].

Цель исследования: изучить влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (Е2/НОМАС), на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования

Проспективное наблюдательное исследование проведено на базе женской консультации № 5 ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани с 2015 по 2019 год с соблюдением принципов Хельсинкской декларации.

Работа выполнена по результатам исследования 52 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, нуждающихся в кон-

Таблица 1
Характеристика женщин, принявших участие в исследовании

Характеристика	N = 52
Возраст, лет, M (SD)	35,1 (3,9)
Масса тела, кг, M (SD)	59,4 (6,3)
Состояние в браке	
Брак не зарегистрирован, n (%)	4 (7,7%)
Замужем, n (%)	46 (88,5%)
Разведена, n (%)	2 (3,8%)
Социальный статус	
Студентки, n (%)	2 (3,8%)
Домохозяйки, n (%)	6 (11,6%)
Работающие, n (%)	44 (84,6%)
Репродуктивный статус	
Роды в анамнезе, n (%)	52 (100%)
Нерожавшие, n (%)	0
Курение, n (%)	0

трацепции. Средний возраст составил 35,1 (3,9) года.

Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст пациенток (18–49 лет); состояние соматического и психического здоровья; отсутствие инфекций, передаваемых половым путем; ИМТ не более 30 кг; некурящие женщины, имеющие овуляторный менструальный цикл; желание использовать гормональную контрацепцию в течение 6 месяцев; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 и старше 50 лет; III–IV категории приемлемости КОК; беременность; лактационный период; курение сигарет; вестибулодиния; дистрофический вульвовагинит.

Характеристика женщин, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

В течение 6 месяцев женщины получали КОК, содержащий 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (Е2/НОМАС) в режиме 24/4 (прием активных таблеток в течение 24 дней, далее в течение 4 дней прием таблеток, не содержащих активные вещества). До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли состояние влагалища по степени чистоты вагинального мазка, микробиоценозу влагалища, увлажненности и кислотности (рН); также оценивали уровни половых гормонов в крови и их корреляции со значениями увлажненности и кислотности.

Увлажненность влагалища опре-

деляли с помощью фильтровальной бумаги марки «Ф» (Россия) согласно ГОСТ 12026–76 в виде полосок 100 × 10 мм, которые подносили к нижнему краю вульварного кольца, сантиметровой лентой измеряли длину увлажненной части. Определение рН вагинальной среды проводили с помощью индикаторной бумаги «Кольпо-тест рН» (Россия).

Микробиоценоз влагалища изучали с помощью микроскопии, культурального исследования и молекулярно-биологическим методом (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, тест «Фемофлор» [Россия]). Тест «Фемофлор» включал в себя определение следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* ± *Prevotella bivia* ± *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex* Type 1, *Herpes simplex* Type 2.

Исследование уровня гомонов у женщин проводилось на 2–3-и сутки менструального цикла. Методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ИХЛА) на микрочастицах с использованием моноклональных антител в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (Э), общего тестостерона (Т_о), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), расчетным методом

определяли свободный тестостерон (Т_{св}) и индекс свободных андрогенов (ИСА).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и GraphPad Prism 8.2.0. Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD). Для количественных признаков, не имеющих нормального распределения, рассчитывались медиана, первый и третий квартили Me [Q1; Q3]. Для сравнений с подтвержденным нормальным законом распределения применяли t-критерий Стьюдента. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся непараметрический метод с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка значимости различий в распределении качественных показателей проводилась с помощью критерия согласия χ² (хи-квадрат). За уровень значимости в исследовании принято $p < 0,05$. Наличие связи между количественными показателями и между явлениями оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена и Пирсона с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента. Для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока.

Результаты исследования

По результатам исследования исходно нормофлора с преобладанием лактобактерий была выявлена у 42 (80,8%) женщин. В ходе микроскопического исследования отделяемого влагалища у 6 (11,5%) женщин были выявлены мицелии грибов, при бактериологическом исследовании содержимого влагалища у них выявлена *C. albicans* в титре более 10⁴ КОЕ/мл. Трём (5,8%) пациенткам поставлен диагноз «бактериальный вагиноз» (БВ), одной (1,9%) – «аэробный вагинит» (при бактериологическом исследовании содержимого влагалища была выявлена *E. faecalis* в титре

Таблица 2

Значения уровней гормонов у женщин до начала и через 6 месяцев применения E2/NOMAC

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	P
Эстрадиол, пг/мл; Ме [Q1; Q3]	123 [81; 172]	171,9 [104]	0,11
Общий тестостерон, нмоль/л; М [SD]	0,83 [0,36]	0,72 [0,35]	0,15
Свободный тестостерон, нг/мл; Ме [Q1; Q3]	0,009 [0,007; 0,020]	0,007 [0,005; 0,019]	0,03
ДГЭА-С, мкг/дл; Ме [Q1; Q3]	215,0 [101,1]	171,2 [83,1]	0,04
ГСПГ, нмоль/л; Ме [Q1; Q3]	79,4 [61,5; 99,5]	89 [76; 116,9]	0,26
ИСА; Ме [Q1; Q3]	1,1 [0,7; 1,5]	0,91 [0,64]	0,04

Примечание: статистический анализ проведен с использованием критерия Манна–Уитни.

10⁴ КОЕ/мл). При этом женщины жалоб не предъявляли и считали себя здоровыми, хотя при клиническом исследовании минимальные симптомы заболевания были выявлены. Всем пациенткам проведена этиопатогенетическая терапия до назначения КОК с контролем эффективности. Через 6 месяцев приема E2/NOMAC определялся нормобиоценоз с преобладанием лактобактерий у 50 (96,2%) женщин. По результатам клинического исследования, микроскопии, бактериологического исследования и «Фемофлор» в отделяемом влагалища у 2 (3,8%) пациенток был выявлен умеренный дисбиоз. В ваготипе определялись *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium spp.* в титре 10⁵ КОЕ/мл, *Streptococcus spp.* в титре 10⁵ КОЕ/мл.

Исследование pH вагинального содержимого до и через 6 месяцев применения КОК, содержащего E2/NOMAC, показало, что отмечалась тенденция к увеличению кислотности влагалища без статистической значимости. Так, до назначения КОК pH влагалища составила 4,5 (4,2; 4,5), достигая через 6 месяцев значения 4,2 (4,2; 4,2) ($p = 0,07$).

Увлажненность влагалища до начала использования КОК составила 2,41 (0,59) см. Отмечалось статистически значимое увеличение увлажненности до 2,99 (0,39) см ($p < 0,001$) на фоне приема препарата.

Анализ уровня гормонов в крови показал, что в целом наблюдались изменения, характерные для действия гормональной контрацепции, известные в литературе: снижение свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов. Наблюдалось значимое снижение ДГЭА-С (табл. 2).

Применение метода парных корреляций не выявило статистически значимых связей между изменениями значений pH, увлажненности влагалища с изменениями уровня половых гормонов и ГСПГ в крови у женщин.

Обсуждение

Механизмы, обеспечивающие постоянство экосистемы влагалища, включают адекватные гормональный фон и статус иммунной системы, pH вагинальной среды, адгезивную конкурентоспособность микроорга-

низмов, способность лактобактерий вырабатывать перекись водорода и антимикробные агенты [5]. Известно, что эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция ими перекиси водорода, молочной кислоты и антибиотикоподобных веществ обеспечивают барьерную функцию. Превалирование в вагинальном биоценозе видов *L. crispatus* и *L. jensenii* является хорошим условием для поддержания постоянства микробиоценоза влагалища [6].

Гормональный вклад КОК, хотя и является внешним фактором, представляет собой один из важных регуляторных механизмов, оказывающих влияние на экосистему влагалища. В опубликованных работах содержатся сведения о том, что КОК оказывают влияние на микробиоценоз влагалища, в частности снижают риск развития бактериального вагиноза (БВ), но увеличивают частоту вульвовагинального кандидоза (ВВК), вызывают сухость влагалища и сгущение цервикальной слизи [7, 8, 9, 10]. Вместе с тем различные комбинации, дозы и виды эстрогенного и прогестинового компонентов, очевидно, могут оказывать различные эффекты. Chappell *et al.* показали, что имеется зависимость между типом прогестина и характеристикой цервико-вагинальной среды [8].

В сравнительном исследовании de Seta *et al.* представлены результаты действия КОК, содержащих аналоги натуральных эстрогенов. Продemonстрировано статистически значимое снижение вероятности развития ВВК и БВ у пациенток, принимающих КОК, содержащий E2/NOMAC. Снижение риска разви-

тия ВВК авторы связали с возможным более сильным антиэстрогенным эффектом NOMAC и (или) меньшим, по сравнению с другим препаратом, уменьшением уровня pH [11]. Повышенный риск развития ВВК на фоне приема КОК связывают с физиологической и фармакологической гиперэстрогемией, которая ведет к увеличению влагалищного гликогена, снижению pH и, как следствие, повышенной колонизации дрожжей во влагалище [3]. В проведенном нами исследовании до начала приема КОК 19,2% женщин имели стертую клиническую картину ВВК, БВ и эрозивного вагинита, подтвержденную микроскопическим, культуральным и молекулярным методами. Прием E2/NOMAC в течение 6 месяцев не оказывал статистически значимого влияния на pH влагалища. Частота развития ВВК не увеличивалась, что, возможно, связано с тем, что перед началом приема препарата проводились углубленное обследование пациенток и, при выявлении заболевания влагалища, соответствующее лечение. Через 6 месяцев применения КОК у большинства женщин в ваготипе доминировали лактобактерии (лишь у 3,8% пациенток отмечался умеренный дисбиоз). Brooks *et al.* показали, что использование КОК приводит к колонизации влагалища здоровыми перекись-продуцирующими лактобациллами, такими как *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* [10]. Генотипирование лактобактерий в нашем исследовании не проводилось.

Известно, что слизистая оболочка урогенитального тракта чувствительна к воздействию половых гормонов, а достаточный уровень эстрогенов

обеспечивает адекватное кровоснабжение и поддерживает оптимальный уровень увлажненности влагалища [12]. Хотя повышение уровня эстрадиола в крови у женщин в нашей работе не было статистически значимым, отмечалось статистически значимое увеличение увлажненности влагалища. Этот эффект, очевидно, обусловлен действием аналога эндогенного гормона 17 β -эстрадиола, входящего в состав E2/NOMAS. Сухость влагалища отмечена в исследованиях, в которых женщины принимали КОК, содержащие этинилэстрадиол [7]. Необходимо отметить, что в проведенном нами исследовании не было выявлено корреляции изменений увлажненности влагалища и кислотности влагалища с изменениями уровня половых стероидов в крови.

В литературе очень мало работ, посвященных изучению влияния гормональной контрацепции на вагинальную среду [11]. В проведенном

нами исследовании применение КОК, содержащего аналог натурального эстрогена, в течение 6 месяцев не оказывало негативного влияния на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного периода. Необходимо продолжение исследований в этой области.

Список литературы

1. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России. // Медицинский оппонент. 2018. № 4. С. 16–21. [Prilepskaya V.N. The evolution of contraception in Russia // Medical Opponent. 2018. N4. P. 16–21]
2. Кузнецова И.В. Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства. // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1. № 1 (376). С. 6–14. [Kuznetsova I.V. Individual choice of hormonal contraceptive. // Medical Alphabet. 2019. Vol. 1. N1 (376). P. 6–14.]
3. Fosch S.E., Ficoesco C.A., Marchesi A. et al. Contraception: Influence on Vaginal Microbiota and Identification of Vaginal Lactobacilli Using MALDI-TOF MS and 16S rDNA Sequencing. // The Open Microbiology Journal. 2018. Vol. 12. P. 218–229.
4. Sharon L. Achilles et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 218. N6. P. 622.E1–622.E10.
5. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (2): 4–13. [Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B., Donnikov A.E. Vaginal microbiocenosis and

cytokine genes polymorphism as the female health marker (literature review)]. // Gynecology. 2015. Vol. 17. N2. P. 4–13]

6. Будилова О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Сафронова М.М., Савичева А.М. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 24–32. [Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Safronova M.M., Savicheva A.M. Species diversity of vaginal lactobacilli norm and dysbiotic states. // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017. Vol. 66. N2. P. 24–32]
7. Bagshaw S. The combined oral contraceptive. Risks and adverse effects in perspective. // Drug Saf. 1995. Vol. 12. N2. P. 91–96.
8. Chappell C., Rohan L., Wang L. et al. The effects of reproductive hormones on the viscosity and PH of cervicovaginal fluid. // Contraception. 2013. Vol. 88. N3. P. 457.
9. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M. et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. // PLoS One. 2013. Vol. 8. N9. e73055.
10. Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L. et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. // Contraception. 2017. Vol. 95. N4. P. 405–413.
11. De Seta F. Effects of estrogestins, containing natural estrogen on vaginal flora. / F. De Seta, S. Restaino, R. Banco [et al.]. // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. N11. P. 830–835.
12. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. // Menopause. 2007. Vol. 14. N3. Pt 1. P. 355–369.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Шарипова А.М., Багирли Р.Р. Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17 β -эстрадиол, на состояние вагинальной среды у женщин. Медицинский алфавит. 2020; (26): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-53-56>.

For citation: Gabidullina R.I., Galimyanova E.I., Sharapova A.M., Bagirli R.R. Effect of combined oral contraceptive containing 17 β -estradiol on vaginal environment in women. Medical alphabet. 2020; (26): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-53-56>.



**Научный руководитель
и лектор серии конференций
Кузнецова
Ирина Всеволодовна**

д. м. н., профессор,
руководитель направления
«Гинекологическая эндокринология»
НОЧУ ДПО «Высшая медицинская
школа», директор по научной работе
МЦ «Медицинская академическая
клиника ЭКО», Президент МАГЭТ,
г. Москва

Приглашаем принять участие в серии онлайн-конференций «На орбите женского здоровья: вопросы, взгляды, решения»

Календарь конференций 2020 год: 4 декабря.

Календарь конференций 2021 год: 26 января, 25 февраля, 23 марта, 20 апреля, 20 мая, 15 июня, 28 сентября, 28 октября, 16 ноября.

Образовательная цель:

Обучить междисциплинарному персонализированному подходу к ведению пациенток с гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, влияющих на женское здоровье и репродукцию, на базе освоения технологий диагностики и методов терапии ряда нозологических форм и патологических процессов. Будут изучены вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекций, эндометриоз-ассоциированного бесплодия, патологического течения менопаузы; определены возможности и роль акушеров-гинекологов в диагностике, лечении и профилактике железодефицитных состояний, расстройств сна и связанных с ними нарушений женского здоровья, патологии гепатобилиарной системы, и сердечно-сосудистых заболеваний.

Технический организатор конференций Gynecology.school.
Зарегистрироваться и ознакомиться с научной программой
вы сможете на сайте <https://gynecology.school/>
или воспользовавшись QR-кодом

