Применение рилизинг-системы «Мирена®» в профилактике и лечении гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом. (Взгляд эндокринолога)

О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева
ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

На современном этапе распространенность метаболического синдрома (МС) в общей популяции достаточно высока и составляет 14–24%. Лидируют по этому показателю США, относительно часто встречается МС и в странах Северной Европы. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, МС без признаков расстройств углеводного обмена выявлен у 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) – у 42 и 64%, а при сахарном диабете (СД) – у 78 и 84% больных соответственно. Известно, что в патогенезе развития МС ведущую роль играет инсулинорезистентность. При этом основными клиническими проявлениями МС являются СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или другие признаки атеросклероза, и данный синдром рассматривают как "прелюдию" к СД.

Женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Доказано, что не только гиперлипидемия, но и нарушение соотношения между отдельными фракциями липидов (дислипопротеинемия) играют важную роль в патогенезе ИБС и развитии системного атеросклероза [4, 6].

Установлены следующие критические показатели уровня липидов сыворотки крови, повышающие риск развития ИБС: общий холестерин (ОХС) более 240 мг/дл; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) менее 35 мг/дл; липопротеины низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/дл; триглицериды (ТГ) более 500 мг/дл.

Механизм влияния половых стероидов на липидный спектр крови сложен [19]. Полагают, что гормоны действуют на катаболизм ЛПВП в основном посредством изменения активности печеночной липопротеидлипазы [4, 6]. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушению липидного обмена и формированию инсулинорезистентности, что и обусловливает склонность к увеличению массы тела. В жировой ткани происходит активный синтез женских половых гормонов, являясь местом внегонадного синтеза эстрогенов: эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона. При избытке жировой ткани этот координированный процесс может нарушаться, а в период окончания менструальной функции усугубляться.

Важно и то, что ожирение характеризуется значительным преобладанием количества жировой ткани над мышечной и наиболее часто встречается у женщин 30–70 лет. Преобладание жировой ткани над мышечной косвенно подтверждает наличие гиперандрогении у женщин в период менопаузы и, естественно, не зависит от индекса массы тела: может встречаться как у женщин с нормальной массой тела, так и с ожирением. При этом висцеральное ожирение также напрямую связано с состоянием инсулинорезистентности. Висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на печень и является метаболически более активной, чем подкожная клетчатка. Увеличение количества висцерального жира с возрастом связано как с физиологическими изменениями в организме женщины, так и с изменениями образа жизни. Однако не исключена и генетическая предрасположенность по аутосомно-рецессивному типу.

Нарушения в системе гемокоагуляции и фибринолиза при МС также очевидны и проявляются в виде снижения фибринолитической активности, вызываемого увеличением содержания ингибитора активатора плазминогена-1, а также повышения уровня фибриногена. Естественно, все это приводит к преобладанию процессов тромбообразования и гиперкоагуляции над процессами фибринолиза, часто встечающимися у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Более того, именно гиперинсулинемия в сочетании с гипертриглицеридемией и высоким уровнем фактора некроза опухоли-α способствует повышению содержания ингибитора активатора плазминогена-1.

В последние годы появились сообщения о том, что МС рассматривается как состояние, характеризующееся хроническим вялотекущим иммунным воспалением. Повышение уровня С-реактивного белка выше 3 мг/л является независимым предиктором развития сердечно-сосудистой заболеваемости и используется как один из критериев Американской национальной образовательной программы по контролю за уровнем холестерина в крови (NCEP).

У женщин с проявлениями МС также происходит усиление стимуляции глюкокортикоидов. Это увеличивает размеры абдоминальных адипоцитов и приводит к абдоминальному перераспределению жира. Во многих исследованиях установлено, что уровень тестостерона в крови положительно коррелирует с количеством абдоминального жира. У женщин в период перименопаузы снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, гиперандрогении и способствует формированию абдоминального ожирения. Адипоциты запускают каскад внегонадного синтеза половых стероидов. Гиперандрогения, подтвержденная низкими значениями ГСПС, является сильным и независимым фактором риска развития СД 2-го типа, болезней сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии, общей смертности. Низкий уровень ГСПС ассоциируется с накоплением висцерального жира. Женщины с таким типом распределения жира имеют низкий уровень ГСПС, и увеличение содержания свободного тестостерона в сыворотке крови происходит параллельно нарастанию инсулинорезистентности. При этом гиперандрогения у женщин в данный возрастной период может способствовать развитию инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность, в свою очередь, привести к гиперандрогении за счет продукции андрогенов яичниками и снижения выработки ГСПС печенью на фоне гиперинсулинемии. По данным исследований, проведенных в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, у женщин с МС выявляется

более низкий уровень ГСПС в сыворотке крови, а также повышенный уровень свободного тестостерона и инсулинорезистентности по сравнению с их здоровыми сверстницами. Кроме того, низкие концентрации ГСПС и висцеральное ожирение также могут оказывать неблагоприятное влияние на прогрессирование инсулинорезистентности. Порочный круг замыкается избыточной секрецией эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, которые включаются в механизмы рецепторной чувствительности органов-мишений за счет белковой субстанции инсулиноподобного фактора роста-1, имеющегося, в частности, в эндометрии, вызывая развитие в нем гиперпластических процессов.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой патологию женского организма, существенным звеном патогенеза которой является ановуляция, а одним из наиболее частых клинических проявлений – маточные кровотечения. Морфологически чрезмерное по интенсивности размножение клеток и есть гиперплазия. Основные звенья патогенеза ГЭ непосредственно связаны с нарушениями овуляторно-менструальной функции. ГЭ, связанная с инсулинорезистентностью, может развиться в любом возрасте, но чаще всего в период перименопаузы. Ранее было принято считать, что данный этиопатогенетический вариант ГЭ может развиться вследствие синдрома поликистозных яичников, ожирения, гиперандрогенемии (Е.Н.Андреева, 2001). Однако наиболее приемлемой является версия о том, что первичное звено в развитии данной патологии – генетически унаследованная резистентность к инсулину, а поликистоз яичников, ожирение и гиперандрогенемия являются лишь вторичными проявлениями, отмечаемыми не у всех пациенток с инсулинорезистентностью. Исходя из этого инсулинорезистентность передается генетически по аутосомно-доминантному или полигенному типу наследования, но в возникновении ГЭ основными являются следующие факторы:

• снижение энергетической утилизации глюкозы и "сращение" жирных кислот;

• гиперинсулинемия воздействует на IGF-рецепторы в ткани яичников, что приводит к одновременному росту фолликулов, которые персистируя превращаются в кисты, длительно продуцируют андрогены (вызывая гиперандрогению), андрогены ароматизируются в эстрогены, вызывая гиперэстрогенемию, которая на фоне нарушенной рецепторной чувствительности в матке приводит к ГЭ;

• в жировой ткани происходит ароматизация избыточных андрогенов с повышенным по сравнению с нормой продукцией эстрона;

• подавляется продукция ГСПС, поддерживая избыточно активное состояние как эстрогенов, так и андрогенов.

Учитывая сложность указанного механизма развития патологии эндометрия при инсулинорезистентности, для клиницистов основной проблемой является не только проведение лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику и лечение ГЭ, но и подбор контрацепции для данной категории больных.

В настоящее время наиболее эффективным и перспективным методом контрацепции для женщин, у которых возможно развитие гиперпластических процессов в эндометрии и/или имеющих отягощенный гинекологический и/или эндокринологический анамнез, является левоноргестрелвыделяющее внутриматочное средство (ЛНГ-ВМС), разработанное в 1975 г. фирмой "Лейрас Фармасьютикалс" в Финляндии, известное в Сингапуре, Великобритании и России под названием «Мирена®» [1].

Мирена® представляет собой Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг левоноргестрела, высвобождающегося через мембрану в полость матки со скоростью 20 мкг/сут. Левоноргестрел – представитель 2-го поколения гестагенов, относящийся к классу 19-норстероидов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектами.

Преимущества системы с левоноргестрелом:

- гормональная внутриматочная рилизинг-система;
- контрацептивная эффективность метода, сопоставимая с хирургической стерилизацией (но при этом метод обратим);
- изменяет чувствительность эндометрия к эстрогенам;
- не блокирует овуляцию;
- не изменяет концентрацию эстрогенов в плазме;
- возможно использование как прогестагенового компонента при проведении гормональной заместительной терапии (ГЗТ).

Левоноргестрел оказывает выраженное лечебное воздействие на эндометрий, во-первых, за счет того, что не увеличивает кровопотерю во время менструации, сгущает цервикальную слизь, а также оказывает профилактическое влияние на возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза. Левоноргестрел уменьшает концентрацию простагландинов и сократительную активность матки, снижает возможность экспульсий системы и не усугубляет дисменорею. Кроме того, левоноргестрел, выделяемый в полость матки, не проходит через желудочно-кишечный тракт, и, следовательно, отсутствуют пресистемный метаболизм и эффект первичного прохождения через печень, что способствует профилактике гипертриглицеридемии у женщин с МС и ожирением.

По контрацептивной эффективности Мирена® сопоставима с таковой хирургической стерилизацией, но в отличие от последней противозачаточный эффект ее полностью обратим [1, 5, 10, 12, 14–16, 18, 25, 26]. Удаление ЛНГ-ВМС приводит к восстановлению нормального уровня фертильности у подавляющего большинства женщин уже в течение первого года. У 79,1% женщин фертильность восстанавливается в течение года и у 86,6% – в течение 2 лет после удаления ЛНГ-ВМС.

Изначально Мирена® была разработана как метод контрацепции. Однако в ходе клинических испытаний оказалось, что, кроме высокой контрацептивной надежности, она обладает рядом лечебных свойств [7].

Лечебные свойства Мирены® обусловлены ее специфическим влиянием на эндометрий. В отличие от медьсодержащих ВМС, на фоне которых менструальные кровотечения становятся более обильными и длительными, при использовании ЛНГ-системы у большинства женщин менструации становятся скудными, а у некоторых пациенток возникает олигоменорея и даже вторичная аменорея. Подавление функции эндометрия дает лечебный эффект при таких состояниях, как идиопатическая гиперполименорея (обильные менструальные кровотечения при отсутствии органической патологии эндометрия) и дисменорея. Причем по эффективности лечения ЛНГ-система превосходит и такие хирургические методы, как гистероскопическая абляция и гистерэктомия (M.Heikkila, P.Nylander, T.Luukkainen, 1982; A.Faundes, F.Alvares, V.Brache и соавт., 1988). Данные клинических исследований, проведенных I.Milsom и соавт., показывают, что Мирена® является эффективным методом лечения болезненных менструаций (дисменореи).

У женщин с СД 1-го и 2-го типа с обильными и длительными менструациями нередко возникает железодефицитная анемия разной степени тяжести. Уменьшение объема и длительности менструальной кровопотери на фоне ЛНГ-системы приводит к повышению не только уровня гемоглобина, но и общих запасов железа в организме женщины, что помогает при лечении и профилактике железодефицитной анемии за счет снижения длительности и количества менструальной кровопотери [13, 24]. При этом Мирена® тормозит пролиферативные процессы в эндометрии, вызывает развитие атрофических преобразований в слизистой оболочке матки, подавляет митотическую активность клеток желез [9, 21].

По данным зарубежных исследований, выявлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки [8, 22, 27]. A.Singer и соавт. в своем исследовании показали уменьшение размеров миомы после введения ЛНГ системы уже через 6–18 мес наблюдения, что, вероятно, связано с увеличением продукции белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1, обусловливая подавление стимулирующего влияния последнего на эндометрий за счет снижения митотической активности. При этом на фоне использования левоноргестрел-

содержащей системы уменьшается и выраженность симптомов предменструального синдрома.

Особенностью Мирены® является возможность ее использования в комбинации с тамоксифеном при лечении рака молочной железы. В настоящее время тамоксифен довольно широко используется как гинекологами, так и онкологами. Являясь частичным агонистом эстрогенов, данный препарат способствует повышению риска возникновения гиперплазии и рака эндометрия, поэтому на современном этапе широко изучается возможность использования Мирены® у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы. Предполагается, что ЛНГ-система способна осуществить регрессию гиперплазированного под воздействием тамоксифена эндометрия (P.Neyen и соавт., 1994).

Результаты последних крупномасштабных исследований (длительностью наблюдения – до 5 лет) свидетельствуют об отсутствии влияния Мирены® на артериальное давление и массу тела, которые являются основными проявлениями МС [20, 24].

Однако влияние гестагенов на липидный спектр крови, изменения которого являются одним из пусковых механизмов каскада возникновения МС, исследуется и в настоящее время. Так, установлено, что влияние гестагенов на липидный спектр крови зависит от пути введения, вида и дозы препарата [19]. В частности, высокие дозы производных 19-тестостерона, в отличие от таких же доз 17-гидроксипрогестерона, снижают уровень ХС ЛПВП [22]. При этом, учитывая, что на фоне ЛНГ-системы концентрация левоноргестрела в крови намного ниже, чем при применении любого другого гестагенного метода контрацепции, некоторые системные эффекты, в том числе и воздействие на липидный спектр, выражены незначительно [11, 17].

Влияние левоноргестрела на липидный спектр крови на фоне Мирены® изучено в основном в исследованиях с участием женщин в пери- и постменопаузе, а результаты их противоречивы [3]. Так, Affandi и соавт. обнаружили на фоне ЛНГ-системы повышение концентрации ОХС в сыворотке крови [2]. По данным K.Andersson и соавт., единственным значительным изменением липидного профиля у женщин в постменопаузе при использовании Мирены® в сочетании с эстрогенами было временное снижение фракции ХС ЛПВП к 6 мес наблюдения [3]. В другом сравнительном исследовании не было выявлено достоверных различий в средних значениях концентрации ХС ЛПВП, ОХС и ТГ у пациенток, применявших Мирену®, и представительниц контрольной группы (медьсодержащие ВМС). M.Coleman и соавт. не обнаружили изменений в метаболизме ОХС, ТГ, а также сывороточной концентрации ХС ЛПВП на фоне применения ЛНГ-ВМС [8]. В сравнительном исследовании, проведенном K.Singh, S.Ratnam, показано снижение концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП на фоне Мирены® по сравнению с медьсодержащими ВМС, однако при этом отношение ХС ЛПВП к ОХС оставалось выше 0,2, т.е. больше критической величины риска развития сердечно-сосудистой патологии [22]. В исследовании липидного профиля у женщин в постменопаузе при применении кожного пластыря с эстрадиолом в комбинации с Мирено® не было выявлено отрицательного влияния на метаболизм липидов в печени [23]. T.Raudaskoski и соавт. получили данные о повышении фракции ХС ЛПВП и снижении ХС ЛПНП у женщин в перименопаузе, использовавших в течение года ЛНГ-систему, высвобождающую 5 или 10 мг левоноргестрела в сутки в сочетании с пероральным эстрадиолом [3, 28]. Другие исследователи обнаружили временное уменьшение уровней ХС ЛПВП у женщин в постменопаузе в среднем на 15% к 6 мес терапии на фоне Мирены® в сочетании с эстрадиолом в виде накожного геля. К концу года терапии уровень ХС ЛПВП вернулся к исходному значению.

В ходе исследования Мирены® у женщин репродуктивного возраста с СД 1-го типа в течение 1 года была отмечена ее высокая эффективность и безопасность. Кроме того, ни у одной пациентки не отмечали достоверно значимого повышения суточной дозы инсулина на 1 кг массы тела и уровня гликированного гемоглобина, отражающего степень компенсации углеводного обмена за последние 3 мес. Анализ динамических показателей липидного спектра крови выявил, что наиболее выраженные изменения наблюдались у женщин с исходным уровнем ОХС 5,2–6,47 ммоль/л (снижение показателей ОХС и ХС ЛПВП с 6 мес контрацепции и повышение уровня ХС ЛПНП к 12 мес наблюдения). Несмотря на достоверно значимые уровни изменения липидного спектра крови, все показатели за период наблюдения находились в пределах нормы (П.Р.Абакарова, 2001) [1, 2].

Согласно данным, полученным в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, использование Мирены® у женщин с СД позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе не сопровождалось достоверно значимыми изменениями показателей углеводного обмена, среднесуточной потребности в инсулине, показателей системы гемостаза. При этом неблагоприятные изменения липидного спектра крови в виде увеличения концентрации ОХС, ХС ЛПНП и ТГ наблюдалось лишь в подгруппах женщин с исходным уровнем ОХС⩾5,2 ммоль/л (О.Р.Григорян, 2004).

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что Мирена® признана специалистами не только наиболее перспективным методом контрацепции, но и лечебным средством в профилактике и лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с МС. При этом ряд важных вопросов, как ее контрацептивного, так и терапевтического эффекта, изучен недостаточно и требует пристального внимания врачей разных специальностей (гинекологов, эндокринологов, онкологов и др.).

Литература

1. Внутриматочная контрацепция. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: Медпресс, 2000.
2. Affandi B, Suherman SK et al. Serum lipid in Norplant implant user: a cross-sectional study. Contraception 1987; 36: 429–34.
3. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, Rybo G et al. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women – effects on lipid during 12 months of treatment. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41 (5): 476–83.
4. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. J Am Med Assoc 1991; 265: 1861–7.
5. Buchen H, Villard-Mackintosh L, Vessey M et al. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 780–8.
6. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: result from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 6: 1102–9.
7. Chi I, Farr G. The non-contraceptive effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device. Adv Contracep 1994; 10: 271–85.
8. Coleman M, McCowan L, Farquhar C. The levonorgestrel-releasing intrauterine device: a wider role than contraception. Aust NZ J Obstet Gynecol 1997; 37 (2): 195–201.
9. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol 1997; 90 (2): 257–63.
10. Diaz J, Faundes A, Diaz M, Marchi N. Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. Contraception 1993; 47: 169–75.
11. Fabraeus L, Larsson-Cohn U, Wollentin L. L-norgestrel and progesterone have different influences on plasma lipoproteins. Eur J Clin Invest 1983; 13: 447–53.
12. Farley TMM, Rosenberg M, Rowe PJ et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1992; 339: 785–8.
13. Faundes A, Alvarez F, Brach V et al. The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anaemi during fertility regulation. Int J Gynaecol Obstet 1988; 26: 429–33.
14. Faundes A, Alvarez F, Diaz J A. Latin American experience with levonorgestrel IUD. Ann Med 1993; 25: 149–53.
15. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. Contraception 1991; 43: 447–58.
16. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. In: Frontiers in human reproduction. Seppala M, Hamberger L (Eds.) New York The New York Academy of Sciences, 1991; 43–9.
17. Nilsson CS, Lahteenmaki PLA, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrbeic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fert Steril 1984; 41 (1): 52–5.
18. Ortiz ME, Croxatto H. Mode of action of IUDs Contraception 1987; 36: 37–53.
19. Porkka KV, Erkkola R, Taimela S, Raitakari OT et al. Influence of oral contraceptive use on lipoprotein and other coronary heart disease risk factors. Ann Med 1995; 27 (2): 193–8.
20. Robinson GE, Bounds W, Kubba AA et al. Functional ovarian cysts associated with levonorgestrel-releasing intrauterine device. Br J Fam Plann 1989; 14: 131–2.
21. Silveberg SG, Haukkamaa M, Arko H et al. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. Int J Gynecol Pathol 1986; 5 (3): 235–41.
22. Singer A, Ikomi A. Successful treatment of uterine fibroids using an intrauterine progesterone device. Int J Gynecol Obstet 1994; 46 (Suppl. 2): 55.
23. Singh K, Ratnam SS. A study on the effects of Norplant implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. Contraception 1997; 56: 77–83.
24. Sivin I, Schmidt F Effectiveness of IUDs: A review. Contraception 1987; 36: 55–84.
25. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mg/d and copper Tcu 380 Ag intrauterine contracepnive divice: a multicenter study. International Covvittee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril 1994; 6 (1): 70–1.
26. Sivin I, Stern J, Coutinho E et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20. Contraception 1991; 44: 473–80.
27. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. Contraception 1999; 60 (5): 281–7.
28. Wilson S, Marley C. A comparative study of users of Norplant in England and Indonesia. Br J Fam Plann 1995; 21 (3): 98–101.