

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩЕЙ СИСТЕМЫ «МИРЕНА» У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье рассматриваются возможности применения ЛНГ-ВМС «Мирена» у женщин с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: левоноргестрелсодержащая внутриматочная система «Мирена», метаболические нарушения, контрацепция.

E. N. Kirillova

POSSIBILITY OF USING THE LNG-IUS «MIRENA» IN WOMEN WITH METABOLIC DISORDERS

The article deals with the possibility of using «Mirena» to treat and contraception in women with metabolic disorders

Key words: levonorgestrel-bearing intrauterine system «Mirena», metabolic disorders, contraception.

Избыток массы тела является одной из важнейших проблем современной медицины. В экономически развитых странах ожирение приобретает характер неинфекционной эпидемии, являясь потенциальной причиной развития многих заболеваний, в том числе и нарушений репродуктивной функции [1, 3]. В современных условиях на фоне роста соматической заболеваемости женского населения (в том числе метаболических нарушений) сохраняется тенденция к увеличению гинекологической патологии, её «омоложению». В репродуктивном и пременопаузальном возрасте к числу наиболее распространенных патологических процессов относится доброкачественная патология эндо- и миометрия, требующая длительного гормонального лечения. Кроме того, актуальной проблемой для этих возрастных групп являются вопросы контрацепции и влияния оральных контрацептивов на метаболизм липидов, особенно у женщин с избыточной массой тела [2].

Разработка в 1990 г. в Финляндии новой внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) «Мирены» позволила обеспечить надежную защиту от нежелательной беременности у женщин при экстрагенитальной патологии (нарушения липидного обмена, ожирение, сахарный диабет) и получить выраженный лечебный эффект при заболеваниях репродуктивной системы [4, 5, 7]. Левоноргестрел является одним из наиболее активных гестагенов, обладающий сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектом, а также слабыми андрогенными свойствами. В то же время минимум побочных эффектов при использовании

ЛНГ-ВМС связан с тем, что контрацептивное и лечебное действие «Мирены» реализуется на уровне эндометрия, где создается наибольшая концентрация левоноргестрела (480-1500 нг/г), который обладает выраженным сродством к рецепторам прогестерона. Через сеть капилляров в базальном слое эндометрия левоноргестрел мигрирует в системный кровоток, где определяется уже через 15 минут после введения внутриматочной системы (0,3-0,6 нмоль/л). Однако эта доза составляет менее 2/3 суточной дозы левоноргестрела при приеме мини-пили (30 мкг/сут) или при использовании норпланта (30-60 мкг/сут). В ряде научных работ показано, что уровни гормона выравниваются через несколько недель после введения ЛНГ-ВМС и поддерживаются в довольно стабильных значениях в течение всего периода применения контрацептива. Таким образом, ещё одним достоинством системы является отсутствие выраженного влияния на функцию гипоталамо-гипофизарной системы [6, 8].

Целью нашего исследования явилась оценка показаний, частоты развития побочных эффектов, а также изучение влияния ЛНГ-ВМС на гормональные и метаболические параметры у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста с избыточной массой тела.

Материалы и методы.

В женских консультациях г. Минска с 2006 по 2011 гг. нами было произведено обследование 51 женщины с установленной ЛНГ-ВМС и имеющих избыточную массу тела. Согласно классификации ВОЗ (1997 г.) избыточную массу тела имела 31 (60,7%) пациентка: средний ИМТ составил 27,4±2,3

■ Оригинальные научные публикации

кг/м²; ожирение I степени – 14 (27,5%) обследованных женщин: средний ИМТ – 32,3±2,4 кг/м² и у 6 (11,8%) выявлено ожирение II степени: средний ИМТ – 36,8±1,7 кг/м².

С целью анализа показаний для введения ЛНГ-ВМС в нашей стране обследованные женщины были разделены на 2 группы: в I группу вошли 24 женщины репродуктивного возраста (от 31 до 45 лет; средний возраст составил 37,2±1,9 года), ко II группе были отнесены 27 женщин перименопаузального возраста (от 46 до 52 лет; средний возраст составил 48,5±2,3 года).

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, измерение антропометрических параметров. Тип распределения жировой ткани у пациенток оценивали по отношению ОТ/ОБ. Величина индекса, превышающая 0,85 свидетельствовала об андроидном типе ожирения.

Исходно, а также через 3, 6 и 12 мес. на фоне использования ЛНГ-ВМС проводились исследования липидного спектра крови – общего холестерина (ОХС), фракций липопротеинов (ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП), триглицеридов (ТГ). В периферической крови определялись концентрации следующих гипофизарных гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (Прл); а также половых стероидов: эстрадиола (Е2), прогестерона (П), тестостерона (Т). В указанные выше сроки выполнялся ультразвуковой мониторинг. Толщину эндометрия определяли как самую толстую часть в продольном сечении, включая оба слоя эндометрия. Наличие гипозоженной структуры в яичниках диаметром — 3 см трактовалось как киста.

Результаты и обсуждение.

При анализе показаний для введения ЛНГ-ВМС выявлено, что в группе репродуктивного возраста «Мирена» у 9 (37,5%) женщин была установлена с контрацептивной целью и у 15 (62,5%) – с лечебной. Показаниями для введения системы с лечебной целью явились: внутренний эндометриоз – у 5 (33,3%) пациенток, интерстициальная миома матки – у 4 (26,7%), железистая гиперплазия эндометрия – у 6 (40%) (после РДВ и гистологической верификации диагноза). Всем пациенткам перименопаузального возраста ЛНГ-ВМС была введена с лечебной целью. Показаниями к её назначению явились: гиперпластические процессы эндометрия (в т.ч. рецидивирующие) – у 12 (44,4%) пациенток, внутренний эндометриоз – у 2 (7,4%), миома матки – у 3 (11,1%). У 10 (37,1%) женщин имелась сочетанная гормонозависимая патология матки.

Обращал на себя внимание тот факт, что у женщин репродуктивного возраста, которым «Мирена» вводилась с контрацептивной целью, при отсутствии органических изменений, в анамнезе отмечались различные патологические состояния репродуктивной сферы: в 33,3% – наличие дисменореи, в 44,4% – наличие меноррагий. К концу первого года использования установлено устранение симптомов дисменореи у всех женщин, а также выраженное снижение объема менструальной кровопотери и уменьшение продолжительности менструаций у женщин с меноррагиями.

В процессе наблюдения 3 пациентки, использовавшие «Мирену» с целью контрацепции, решили извлечь внутриматочную систему, так как хотели продолжить репродуктивную функцию. Срок использования ЛНГ-ВМС у них составил в среднем 3,9±0,2 года. Восстановление фертильности и зачатие произошло в среднем через 4,7±0,5 мес. При оценке общих лабораторных данных, обращал на себя внимание высокий уровень гемоглобина у женщин, планировавших беременность (134,6±6,8 г/л). Это можно рассматривать как фактор профилактики анемии беременных за счет накопления запаса железа в организме на фоне использования ЛНГ-ВМС, приводящей к снижению длительности и объема потери крови во время менструации.

В ходе наблюдения за женщинами с ЛНГ-ВМС установлено, что наиболее частой жалобой (в 82,4% случаев) являлись указания на ациклические маточные кровотечения. Однако анализ годовых менограмм показал, что если в первый месяц использования «Мирены» число дней с кровянистыми выделениями в среднем составило 14,1±0,3 дней, то к 6 меся-

цу – уже 6,1±0,4 дней, а к концу первого года использования – 4,3±0,2. Наиболее длительные кровянистые выделения в нашем исследовании отмечены у молодых женщин с диагнозом внутреннего эндометриоза. В то же время, наличие необильных кровянистых выделений не требовало, как правило, назначения дополнительного лечения.

Согласно данным литературы, наиболее вероятной причиной появления кровотечений «прорыва» являются морфологические изменения сосудистого компонента эндометрия под влиянием левоноргестрела, характеризующиеся увеличением объема сосудов, их расширением в поверхностных слоях с истончением стенок и соответственно увеличением хрупкости.

Уменьшение менструальной кровопотери у пациенток, которые использовали ЛНГ-ВМС с лечебной целью, также закономерно приводило к стабилизации гематологических показателей, так как изначально многие из обследованных женщин, имеющих гинекологическую патологию, страдали вторичной железодефицитной анемией, связанной с полименореей. В течение 12 месяцев отмечено повышение гемоглобина по сравнению с исходными показателями в среднем на 18,2%, что составило 14,1±0,6 г/л.

Важным методом контроля положения системы в матке является трансвагинальное ультразвуковое сканирование. Однако, в отличие от медьсодержащих спиралей, локализация «Мирены» определяется по таким косвенным признакам, как дистальные тени. Ввиду физических и геометрических особенностей, такой признак как отражение, часто не визуализируется из-за феноменов рассеивания и поглощения. При проведении ультразвукового контроля, также как и другие исследователи, на фоне использования ЛНГ-ВМС мы отмечали наличие персистирующих фолликулов (d 2-3 см) и формирование фолликулярных кист (d 3-5 см). В течение первых 3-6 месяцев наблюдения наличие образований в яичниках выявлено в 11,8% случаев. Все у женщин репродуктивного возраста. При динамическом наблюдении через 12 мес. функциональные образования в яичниках не определялись. Назначения дополнительных препаратов не проводилось. На основании анализа публикаций о влиянии ЛНГ-ВМС на формирование функциональных образований яичников можно сделать вывод, что первые месяцы использования «Мирены» сопровождаются относительным повышением уровня левоноргестрела в крови, который может приводить к нарушению функции яичников. Длительное использование ЛНГ-ВМС не влияет на функцию яичников, реализуя действие на уровне эндометрия.

Дополнительно проведенное исследование кровотока в артериях матки на фоне применения «Мирены» позволило выявить изменения индексов сосудистого сопротивления, наиболее выраженные в базальных артериях.

У пациенток с миомой матки при динамическом УЗ-контроле изучались изменения среднего объема матки и среднего диаметра миоматозных узлов под влиянием ЛНГ-ВМС. У подавляющего большинства женщин через 12 месяцев отмечено уменьшение среднего диаметра матки, который исходно был равен 112,2±4,9 см³, а через 12 мес. – 101,4±3,6 см³. У большинства пациенток также отмечено достоверное уменьшение (p<0,05) интерстициальных миоматозных узлов диаметром до 3 см (с 2,7±0,4 до 1,6±0,3 см). Однако необходимо отметить, что достоверных изменений в среднем диаметре узлов субсерозной локализации выявлено не было. Кроме того, у 2-х пациенток за время наблюдения была отмечена устойчивая динамика роста миоматозных узлов, что привело к необходимости извлечения ЛНГ-ВМС. Данная ситуация, вероятно, связана с гетерогенностью прогестероновых рецепторов и возможным разнонаправленным влиянием ЛНГ-ВМС на рост миоматозных узлов, а также подчеркивает необходимость тщательного ультразвукового мониторинга у пациенток с миомой матки и установленной ЛНГ-ВМС.

Учитывая наличие повышенной массы тела, всем пациенткам рекомендовалась диетотерапия, увеличение двигательной активности и другие методы немедикаментозной коррекции веса во время наблюдения.

Оригинальные научные публикации □

Анализ динамики антропометрических показателей до лечения и на фоне 12 мес. использования ЛНГ-ВМС в массе тела, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ и ИМТ достоверных изменений не выявлено.

Необходимо отметить, что при индивидуальном анализе липидного спектра крови пациенток с избыточной массой тела (особенно перименопаузального возраста) часто отмечалась гиперхолестеринемия (ОХС > 5,0 ммоль/л), гипертриглицеридемия (ТГ > 1,77 ммоль/л) и гипоальфалиппротеинемия (ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л), что подтверждает необходимость тщательного выбора гормональной терапии, с учетом её возможного неблагоприятного влияния на течение метаболических процессов у этих женщин.

При оценке изменений показателей липидного спектра крови у обследованных женщин выявлено, что исходный уровень ОХС в сыворотке крови пациенток I группы в среднем составлял $5,02 \pm 0,41$ ммоль/л, II группы – $5,47 \pm 0,24$ ммоль/л. Через год использования «Мирены» — $4,78 \pm 0,21$ ммоль/л и $4,96 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно. Средний исходный уровень триглицеридов составлял – $1,54 \pm 0,19$ ммоль/л в I группе и $1,89 \pm 0,23$ ммоль/л во II группе пациенток. Через год в этих показателях достоверных изменений выявлено не было: $1,43 \pm 0,12$ и $1,56 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно. Начальный уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови обследованных женщин I группы составлял $1,28 \pm 0,06$ ммоль/л, II группы – $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л. После 12-ти месячного использования ЛНГ-ВМС – $1,31 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,25 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно. Уровни ХС ЛПНП сыворотки крови составляли: $2,98 \pm 0,16$ ммоль/л в I группе и $3,52 \pm 0,14$ ммоль/л во II группе женщин. Через год наблюдения – $2,67 \pm 0,11$ и $2,79 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно.

Таким образом, использование «Мирены» у женщин с избыточной массой тела не привело к изменениям липидного обмена и способствовало профилактике дальнейших метаболических нарушений.

Проведенный анализ гормонального статуса пациенток через год использования ЛНГ-ВМС не выявил достоверных изменений в сывороточных уровнях ФСГ, ЛГ, Прл, а также Е2, П и Т, что указывает на локальное действие левоноргестрела.

Выводы

1. В г. Минске у женщин репродуктивного возраста с из-

быточной массой тела «Мирена» используется у 62,5%, а у пациенток перименопаузального возраста только с целью терапии гормонозависимой патологии матки.

2. ЛНГ-ВМС не оказывает системного влияния на организм. Результаты наблюдения за пациентками с избыточной массой тела и ожирением не выявили увеличения массы тела, повышения артериального давления, изменения уровня липидов и гормонального статуса.

3. При использовании «Мирены» отмечен её высокий контрацептивный эффект (не зарегистрировано ни одного случая беременности) и терапевтический эффект у женщин, имеющих гормонозависимую патологию матки и метаболические нарушения.

4. Необходимо расширять применение ЛНГ-ВМС с целью контрацепции, особенно у женщин с идиопатическими меноррагиями и функциональной дисменореей, а также имеющих нарушения жирового обмена.

Литература

1. Макаренко, Т. А., Цхай В. Б., Пашов А. И. Значение метаболического синдрома в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. // Журнал практич. врача акушера-гинеколога. – 2002. - № 3. – С. 18-25.
2. Медицинские критерии приемлемости применения средств контрацепции. – 4-е изд.- Женева: ВОЗ, 2009 г.
3. Серов, В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 9-11.
4. Прилепская, В. Н., Межевитинова Е. А. Гормональная внутриматочная рилизинг-система «Мирена». // Медицинские новости. – 2008. – № 14. – С.32-34.
5. Чернуха, Г. Е., Могиревская О. А., Шигорева Т. В. Клинико-морфологические аспекты воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия. // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 4. – С. 56-61.
6. Jensen, J. T. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: an overview. // Obstet. Gynecol. Surv. – 2005. – Vol. 60, № 9. – P. 604-612.
7. Kaunitz, A. M., Meredith S., Inki P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. // Obstet. Gynecol. – 2009. - Vol. 113. – P. 1104-16.
8. Wildemeersch, D., Janssens D., Andrade A. The Femilis LNG-IUS: contraceptive performans – an interim analysis. // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2009. - Vol. 14 (2). – P. 103-10

Поступила 10.09.2012