

Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия

А.Л.Тихомиров[✉]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]pacificoff@mail.ru

Внесение изменений в рассмотрение этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия позволило утверждать, что профилактика последних с использованием современной гормональной контрацепции может значительно уменьшить частоту и объем хирургического лечения. Главным протективным механизмом комбинированных оральных контрацептивов является подавление овуляции и супрессия фолликулогенеза, т.е. ежемесячных не всегда адекватно циклических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, комбинированные оральные контрацептивы, Линдинет 30.

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия. Гинекология. 2018; 20 (4): 26–28. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.26-28

Short survey

Combined oral contraceptives in the prevention of recurrence of typical endometrial hyperplasia of endometrium

A.L.Tikhomirov[✉]

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]pacificoff@mail.ru

Abstract

Changes in consideration of etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes allowed to claim that their preventive maintenance using modern hormonal contraceptives may significantly reduce the frequency and volume surgical treatment. The main protections are ovulation suppression COC mechanism and suppression folliculogenesis, i.e. monthly do not always adequately cyclic processes in endometrium.

Key words: hyperplasy of the endometrium, combined oral contraceptives, Lindinet 30.

For citation: Tikhomirov A.L. Combined oral contraceptives in the prevention of recurrence of typical endometrial hyperplasia of endometrium. Gynecology. 2018; 20 (4): 26–28. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.26-28

Диффузные гиперпластические процессы эндометрия относятся к одной из основных форм его пролиферативных заболеваний и считаются наиболее распространенной патологией слизистой полости матки [1]. Это гетерогенная группа патологических процессов, включающих доброкачественную эстрогензависимую пролиферацию желез или разрастание генетически измененной ткани. В настоящее время патогенез гиперпластических процессов эндометрия нецелесообразно рассматривать как последовательное увеличение степени тяжести пролиферативных, структурных и клеточных изменений. Прежде всего это касается так называемых рецидивирующих гиперплазий эндометрия, свидетельствующих, якобы, о «повышении онкологической настороженности», хотя все определяет гистология полученного тотального соскоба эндометрия, а не склонность к повторному его утолщению на фоне непрофилактируемых своевременно ановуляторных менструальных циклов преимущественно в соответствующие периоды жизни женщин. Гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия – это по сути противорецидивное лечение после раздельного диагностического выскабливания, когда исключены признаки атипии. При таких состояниях наиболее эффективными являются прогестины пролонгированного действия и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона – до 6 мес. А что дальше, если ановуляторные циклы возобновляются, если женщина еще достаточно молода, но уже или пока не планирует беременность? В литературе представлены сведения о влиянии оральных контрацептивов на снижение риска развития рака эндометрия, так как эта тема чрезвычайно актуальна с точки зрения общественного здоровья и профилак-

тической медицины, а использование низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) отслежено в США и Западной Европе уже с 1973 г. На фоне применения КОК отмечается снижение частоты развития рака эндометрия при длительном использовании (риск снижается на 20% в год после 2 лет приема) [2]. Исследование, проведенное Центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США еще в конце XX в., показало снижение риска развития рака эндометрия на 50%, что связывалось с применением комбинированной гормональной контрацепции в течение минимум 12 мес. Защитный эффект сохраняется до 15 лет после прекращения применения КОК [1, 3, 4]. Отмечена также эффективность КОК в профилактике рецидивов гиперплазий эндометрия при отсутствии клеточной атипии по данным морфологического исследования у некурящих до 45 лет [5]. При этом Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) допускает использование КОК до 55 лет, т.е. до достижения среднестатистического возраста постменопаузы [6].

Подавляющее количество КОК с изученными непротиводействующими протективными эффектами в качестве эстрогенного компонента, обеспечивающего стабилизацию и имитирование цикла, содержат в своем составе этинилэстрадиол, который обладает не только высокой биодоступностью, но и невозможностью из-за наличия этинильной группы трансформироваться в организме женщины в эстрадиол, эстрон, эстрон-сульфат и вновь в эстрадиол [7], т.е. исключает пролиферативные воздействия на эндометрий. Более важное значение для профилактики гиперпластических процессов эндометрия имеет вид прогестина,

входящего в состав КОК. Эффективность прогестагенов в составе КОК определяется по следующим параметрам: способности блокировать овуляцию, связывать рецепторы прогестерона, вызывать гистологические изменения в тканях матки и задержку менструации. Прогестагены наряду с гестагенным влиянием обладают и другими биологическими эффектами. Особое место среди гестагенов, входящих в состав КОК, занимают прогестагены III поколения. Среди них имеются различия, но они не столь существенны, главное – это расположение отдельных восстановительных боковых цепочек основной молекулы стероида. Выраженность того или иного действия обусловлена разным сродством прогестагенов к рецепторам соответствующего стероида. Гестоден, входящий в состав КОК Линдинет, – это один из тщательно изученных прогестагенов III поколения. Данный прогестаген с высокой прогестагенной активностью при пероральном введении обладает также и высокой селективностью. Двойная связь в положении C15 у гестодена увеличивает его связывающую способность с рецепторами прогестерона по сравнению с рецепторами тестостерона. Поступая в кровь, а затем в эндометрий, гестоден связывается преимущественно с рецепторами к прогестерону и оказывает свое биологическое действие. По сравнению с другими гестагенами (дезогестрел, норгестимат) гестоден является наиболее активным. Он не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. Иными словами, весь принимаемый гестоден поступает в системный кровоток, что позволяет избежать как недостатка, так и превышения оптимальной дозировки и, соответственно, устранить зависимость действующей концентрации гестагена от скорости обменных процессов, которая определяется целым рядом факторов (особенностями питания, временем суток, психоэмоциональным состоянием и др.). Как и левоноргестрел, прогестагены III поколения входят в группу прогестагенов под названием «го-наны» – производные 19-нортестостерона, имеющие остаточную андрогеничность. Гестоден обладает большей способностью связываться с рецепторами прогестерона (следовательно, и подавлять овуляцию) по сравнению с левоноргестрелом, хотя различия между этими двумя прогестагенами в отношении способности контактировать с глобулином, связывающим половые стероиды, а следовательно, и в степени андрогеничности, не столь уж и велики. Гестоден обладает не только большей прогестагенной активностью по сравнению с левоноргестрелом, но и является существенно менее андрогеничным. Это подтверждается анализом изменений уровней HDL фракции холестерина и соотношением HDL/LDL в многочисленных исследованиях, посвященных КОК, содержащих гестоден [8].

Отношение между процентом связывания прогестагенов с прогестероновыми рецепторами и уровнем их связывания с рецепторами андрогенов называется индексом селективности. Некоторые исследования прогестероновых рецепторов *in vitro* как с участием человека, так и на мышках показали, что связывание норэтиндрона и левоноргестрела (прогестагенов I и II поколений) на 80 и 40% ниже, чем гестодена. А связывание гестодена с андрогенными рецепторами ниже, чем у левоноргестрела (прогестагена II поколения) [8, 9].

Итак, гестоден обладает выраженным гестагенным, чуть меньшим антиэстрогенным действием, практически не оказывает андрогенного эффекта, и не найден его эстрогенный эффект.

Целью обычной схемы приема КОК служит моделирование естественных циклов путем индукции периодических кровотечений отмены, которых можно избежать, пропуская интервалы отмены гормонов, продолжающиеся 7 дней. Поэтому применение схем с продленным циклом, предусматривающих прием КОК в течение 3 мес с последующим интервалом отмены гормонов продолжительностью 7 дней, позволяет уменьшить частоту развития менструаций и жалоб, связанных с менструальным циклом. Отсрочка кровотечения отмены может снизить или устранить клинические проявления, связанные с менструацией, на-

пример обильное менструальное кровотечение и дисменорею, и оказывает благоприятное влияние на фоне рассматриваемых гинекологических заболеваний. Непрерывный прием КОК сопровождается более выраженной супрессией гипоталамо-гипофизарной системы, предотвращает циклические колебания уровня стероидов в сыворотке крови [10]. При пролонгированном применении КОК частота рецидивов типичных гиперплазий эндометрия после раздельного диагностического выскабливания у относительно молодых (до 45 лет) некурящих женщин не превышает 7%. При этом наблюдаются преждевременная секреторная и децидуоподобная трансформация эндометрия, угнетение спиральных артерий при уменьшении гиперандрогении, снижении менструальноподобной кровопотери, симптомов дисменореи [11].

Таким образом, II этап комплексного консервативного лечения пациенток с типичными гиперплазиями эндометрия рассчитан на применение препаратов, направленных на противорецидивный эффект. В эту группу можно включить оральный контрацептив Линдинет 30, в том числе с продленным циклом приема. Линдинет 30 применяется (в зависимости от планов женщины) либо до планируемой беременности, либо для профилактики и контрацепции вплоть до менопаузы, учитывая положительный неконтрацептивный эффект препарата на различные системы организма.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».
E-mail: rascificoff@mail.ru

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 423–58. / *Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo*. M.: GEO-TAR-Media, 2009; s. 423–58. [in Russian]
2. Grimes DA, Economy KE. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 227–35.
3. Vessey M, Painter R. *Br J Cancer* 2006; 95: 385–9.
4. Hannaford PC et al. *BMJ* 2007; 335: 651.
5. Киселев В.И. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы. М.: Медпрактика-М, 2010. / Kiselev VI. i dr. *Giperplasticheskie processy organov zhenской reproduktivnoy sistemy*. M.: Medpraktika-M, 2010. [in Russian]
6. Allen RH, Cwiak CA *Contraception for midlife women. Menopause* 2016; 23 (1).
7. Mueck AO, Sitruk-Ware R. *Steroids* 2011; 76 (6): 531–9.
8. Инструкция по применению препарата Линдинет 30. / *Instrukciya po primeneniyu preparata Lindinet 30*. [in Russian]
9. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М., 2010. / *Prilepskaya V.N. Rukovodstvo po kontratshepcii*. M., 2010. [in Russian]
10. Овсянникова Т.В., Матюхина Е.Г. Сложности простой гиперплазии. *Status Praesens*. 2016; 4 (33): 110–6. / *Ovsyannikova TV, Matyubina E.G. Slozhnosti prostoj giperplazii*. *Status Praesens*. 2016; 4 (33): 110–6. [in Russian]
11. Тихомиров А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии. *Мать и дитя*. 2017; 3 (10). / *Tikhomirov AL. Giperplasticheskie processy endometriya: algoritm diagnostiki i vybora terapii. Mat' i ditya*. 2017; 3 (10). [in Russian]