



Гутикова Л.В. ✉, Павловская М.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Профилактика развития эндометриоза у пациенток с дисменореей путем использования комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, с оценкой изменений системы гемостаза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, написание текста – Гутикова Л.В.; проведение научных исследований – Павловская М.А.

Подана: 22.12.2022

Принята: 13.01.2023

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

В статье проанализировано влияние микро- и низкодозированных комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза у женщин, страдающих дисменореей. Установлено, что применение указанных препаратов у пациенток с дисменореей не вызывало клинически значимых изменений системы гемостаза. При этом микродозированные комбинированные гормональные контрацептивы обладают меньшим тромбофилическим влиянием, чем низкодозированные.

Ключевые слова: дисменорея, этинилэстрадиол, дезогестрел, гемостаз, комбинированные оральные контрацептивы

Gutikova L. ✉, Pavlouskaya M.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Prevention of the Development of Endometriosis in Patients with Dysmenorrhea Using Combined Hormonal Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Desogestrel, with an Assessment of Changes in the Hemostasis System

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, writing the text – Gutikova L.; scientific research – Pavlouskaya M.

Submitted: 22.12.2022

Accepted: 13.01.2023

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

The article analyzes the effect of micro- and low-dose combined hormonal contraceptives containing ethinylestradiol and desogestrel on the parameters of the hemostasis system in women with dysmenorrhea. It was found that the use of these drugs in patients with dysmenorrhea did not cause clinically significant changes in the hemostasis system. At the same time, microdose combined hormonal contraceptives have a lesser thrombophilic effect than low-dose ones.

Keywords: dysmenorrhea, ethinylestradiol, desogestrel, hemostasis, combined oral contraceptives

■ ВВЕДЕНИЕ

Дисменореей страдает большая часть женщин репродуктивного возраста, что составляет, по данным разных авторов, от 35 до 95% [6, 12, 13]. Как показали исследования, дисменорея, кроме снижения качества жизни, может обуславливать развитие целого ряда серьезных нарушений, включая эндометриоз, аденомиоз и даже опухолевые заболевания [9, 14].

Самые главные звенья патогенеза дисменореи – сверхсинтез простагландинов, чрезмерная сократимость матки и нарушение кровоснабжения матки [6, 12].

Высокое внутриматочное давление и спастические сокращения миометрия при первичной дисменорее способствуют механическому растяжению и микротравме матки, развитию соответствующей реактивной гиперплазии базального эндометрия и обуславливают возникновение аденомиоза [12]. Ультрамикротравма в области зоны эндометриального перехода (junctional zone), являющаяся одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза, подтверждена данными трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического окрашивания (Cadherin), иммунофлуоресценции (CD45 и CD68) [6].

Интенсивный заброс клеток эндометрия на фоне высокого внутриматочного давления, обусловленного спастическим сокращением миометрия при первичной

дисменорее, способствует развитию наружного эндометриоза [6, 9]. А эндометриоз, как известно, является хроническим прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, приводящим к бесплодию, снижению качества жизни и даже инвалидизации женщин [6].

В связи с этим возникает необходимость в проведении своевременной коррекции дисменореи для предотвращения развития эндометриоза и опухолевых процессов [3, 6, 17].

Единого подхода к терапии данного заболевания нет. Учитывая цикличность проявлений дисменореи, логично предположить, что препараты, подавляющие овуляцию и процессы, которые происходят во 2-й фазе менструального цикла, нивелируют болевые симптомы. Поэтому одним из методов лечения дисменореи является назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [1, 11].

Тем не менее данные по показаниям к назначению и эффективности терапии дисменореи КОК противоречивы [1, 5, 7, 8, 15]. Поскольку лечение этой патологии указанными препаратами длительное, актуальным является вопрос безопасности использования их с точки зрения развития гиперкоагуляции. Имеющиеся в литературе данные о состоянии системы гемостаза на фоне применения КОК свидетельствуют о различной выраженности тромбогенной опасности. И это связано не только с дозами и лекарственными формами применяемых контрацептивов, но и, что очень важно, с исходным состоянием системы гемостаза, индивидуальной реакцией организма и продолжительностью приема КОК [2, 5, 8, 10, 16, 17].

По данным литературы, даже в физиологических условиях происходит непрерывное внутрисосудистое свертывание крови. В противовес ему существуют мощные антикоагуляционная и фибринолитическая системы, препятствующие тромбообразованию и, таким образом, поддерживающие жидкое состояние крови [4].

При этом активация коагуляционных факторов, приводящая к образованию фибрина, осуществляется внешним и внутренним путями, в зависимости от характера активирующей поверхности на начальных этапах процесса свертывания крови. Для внешнего пути такой поверхностью является тканевой фактор (TF), который находится в субэпителиальных структурах эндотелия сосудов. Для внутреннего пути требуется поверхность активированных тромбоцитов, являющихся составными частями крови [2].

Известно, что особенностью внешнего и внутреннего пути активации свертывания крови является участие различных прокоагулянтов в образовании протромбиназы, которая представляет собой комплекс из активных факторов X (Xa) и V (Va). При этом образование протромбиназы по внешнему пути запускает TF, который в комплексе с фактором VII и ионами кальция активирует фактор X. Внутренний путь образования активного фактора X проходит ряд последовательных реакций активации факторов XII, XI, IX и VIII. С момента образования фактора Xa и, соответственно, протромбиназы процесс свертывания крови протекает по общему пути с постоянным набором факторов. В итоге образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина. Поэтому каскадная модель свертывания крови до сих пор используется для интерпретации скрининговых коагуляционных тестов (внутренний путь: время свертывания венозной крови, активированное время рекальцификации плазмы, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); внешний путь: протромбиновый тест) [4].

Однако впоследствии были получены доказательства того, что в условиях организма оба пути взаимосвязаны, и в связи с этим процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех перекрывающихся друг друга фаз. Первая фаза – инициация процесса свертывания крови, которая развивается за счет образования комплекса TF:VIIa на поверхности субэндотелиальных клеток в месте повреждения сосудистой стенки. Комплекс TF:VIIa активирует факторы X и IX. При этом образовавшийся фактор Ка взаимодействует со специфическим рецептором на активированных тромбоцитах, которые находятся в непосредственной близости к зоне повреждения сосуда, а фактор Ха, оставаясь на поверхности субэндотелиальных клеток, вместе со своим кофактором – фактором Va – образует протромбиназу. Протромбиназа протеолитически расщепляет протромбин, и образуется тромбин. Микромолярного количества тромбина, которое образуется на клетках, несущих TF, хотя и недостаточно для образования гемостатически полноценного количества фибрина, однако оно существенно для формирования последующих фаз свертывания крови, и прежде всего второй фазы – усиления процесса свертывания крови. В результате происходит распространение процесса активации свертывания крови на тромбоцитарную поверхность с одновременной трансформацией в активную форму факторов XI, IX, VIII и V [4].

С момента, когда достигается достаточная активация тромбоцитов, процесс коагуляции переходит в свою конечную фазу – распространение процесса свертывания крови. Во время этой фазы на поверхности уже активированных тромбоцитов происходит формирование теназного (VUIa/Ха) и протромбиназного (Ха/Va/Ca2+) комплексов. Протромбиназный комплекс инициирует протеолиз протромбина с образованием большого количества тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), что приводит к образованию нерастворимого фибрина, необходимого для формирования гемостатически эффективного сгустка [4].

Общеизвестно, что ограничителями чрезмерного образования тромбина и последующего фибринообразования являются естественные антикоагулянты, из которых наиболее важны антитромбин и система протеинов С и S. Протеины С и S – это синтезируемые в печени витамин-К-зависимые протеины. Протеин С циркулирует в плазме как неактивный проэнзим и активируется тромбином, связанным с тромбомодулином, на поверхности эндотелиальных клеток. Активированный протеин С (APC) ингибирует факторы VIII и V путем протеолитического расщепления. Протеин S является кофактором APC при инактивации фактора VIII [4].

В связи с этим дефицит естественных антикоагулянтов способствует повышенной предрасположенности к тромбозу. Склонность к тромбозу вследствие генетических или приобретенных дефектов как в противосвертывающей системе крови, так и в самом процессе коагуляции получила название «тромбофилия» [2].

Одной из причин тромбофилии является наследственная резистентность фактора V к активированному протеину С (APC-R) [2].

Генетический дефект, лежащий в основе APC-R, обусловлен заменой аминокислоты аргинин на глутамин в положении 506 коагуляционного фактора V (FV Leiden). Молекула мутантного фактора V проявляет нормальную прокоагулянтную активность. Однако скорость его инактивации под действием активированного протеина С в 10 раз медленнее, чем у нормального фактора Va. Эта резистентность к APC стабилизирует протромбиназный комплекс, ведет к повышенной генерации тромбина,

гиперкоагуляционному состоянию и при определенных условиях может способствовать развитию тромбоза. Наряду с наследственной формой APC, резистентность может быть и приобретенного характера, в частности на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов [2].

Согласно современным представлениям, прием КОК приводит к сдвигам в системе гемостаза, свидетельствующим о тенденции к гиперкоагуляции при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза. У здоровых женщин в возрасте до 40 лет, при отсутствии наследственных и приобретенных факторов риска тромбообразования, клинически значимого влияния на гемостаз при использовании современных низкодозированных и микродозированных КОК не обнаружено [1, 2, 7, 16]. Однако у женщин старшего репродуктивного возраста (от 40 лет и больше) на фоне приема гормональных контрацептивов выявлялась тенденция к гиперкоагуляции: увеличение активности фактора VIII, снижение активности антитромбина и индекса резистентности к активированному протеину С (индекс APC-резистентности – это показатель, который отражает степень чувствительности исследуемой плазмы к активированному протеину С) [2, 7].

Таким образом, несмотря на большой опыт применения КОК, проблемы, возникающие в связи с риском развития тромботических осложнений при их использовании, продолжают оставаться предметом серьезных научных исследований. В настоящее время продолжают работы по усовершенствованию данных препаратов: снижение дозы эстрогенного компонента, синтез новых высокоселективных прогестагенов, разработка альтернативных методов введения гормонов [2, 4, 7].

В акушерско-гинекологической практике, рассматривающей влияние КОК на здоровье женщины, система гемостаза оценивается, как правило, с использованием скрининговых тестов (АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время (ТВ), фибриноген, активность фактора VIII, антитромбин). Вышеперечисленное определило цель нашего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка изменений показателей гемостаза у женщин с дисменореей на фоне приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в группу исследования были следующими: возраст от 18 до 40 лет; наличие симптомов дисменореи; отсутствие органической патологии ЦНС, психических заболеваний; отсутствие использования гормональной контрацепции в течение последних 3 месяцев до включения в исследование; отсутствие противопоказаний для использования КОК в соответствии с категориями приемлемости, разработанными экспертами ВОЗ; отсутствие репродуктивных планов в течение всего времени исследования. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего в группу наблюдения были включены 42 женщины с дисменореей. 22 пациентки (основная группа) для лечения дисменореи использовали монофазный микродозированный КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Группа сравнения (20 женщин) использовала низкодозированный КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела.



Для оценки плазменного звена системы гемостаза были использованы следующие коагуляционные тесты: АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII. Для этого использовались наборы реактивов фирмы Instrumentation Laboratory Company – Lexington, USA. Активность антитромбина определялась хромогенным методом при помощи набора реактивов фирмы Instrumentation Laboratory Company – Lexington, USA.

Женщины были обследованы в динамике. Исследование показателей гемостаза проводилось до использования КОК, через 3, 6 и 12 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistica с вычислением и сравнением средних величин цифровых данных.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил $26,2 \pm 1,6$ года в основной группе и $28,2 \pm 1,1$ года в группе сравнения. Длительность течения дисменореи в среднем составила $8,9 \pm 1,2$ года (от 2 до 11 лет).

Нами выявлено, что на фоне применения микродозированного КОК (основная группа) такие показатели коагуляционных тестов, как АПТВ, активность фактора VIII, концентрация фибриногена, ТВ, оставались в пределах нормы. В то же время через 12 месяцев по сравнению с исходными данными отмечалось достоверное увеличение значения протромбинового теста по Квику и уровня антитромбина. Однако данные показатели не превышали пределы нормальных колебаний на протяжении всего времени наблюдения (табл. 1).

В группе, использующей низкодозированный КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела (группа сравнения), как и в основной группе, такие показатели гемостаза, как индекс АПТВ, ТВ, концентрация фибриногена, оставались в пределах нормы и не имели достоверно значимых колебаний. При этом в группе сравнения отсутствовали статистически значимые изменения со стороны протромбинового теста по Квику и уровня антитромбина, отмеченные у пациенток, применяющих микродозированный КОК (табл. 2).

Таблица 1

Показатели коагулологических тестов при использовании микродозированного КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, у женщин с дисменореей ($M \pm m$) ($n=22$)

Table 1

Indicators of coagulation tests when using a microdose COC containing 20 mcg of ethinylestradiol and 150 mcg of desogestrel in women with dysmenorrhea ($M \pm m$) ($n=22$)

Показатели	Норма	Исх. дан-ные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	P
АПТВ, индекс	0,8–1,1	$1,03 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	–
Протромбиновый тест по Квику, %	73–96	$93,6 \pm 1,2$	$94,3 \pm 1,1$	$95,7 \pm 1,2$	$99,8 \pm 0,36$	$<0,05$
Тромбиновое время, сек.	20–24	$21,5 \pm 0,1$	$22,2 \pm 0,2$	$22,6 \pm 0,1$	$22,8 \pm 0,1$	–
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	$2,61 \pm 0,07$	$2,65 \pm 0,08$	$2,72 \pm 0,07$	$2,79 \pm 0,03$	–
Фактор VIII, %	58–180	$110,2 \pm 5,5$	$122,4 \pm 5,8$	$120,3 \pm 5,4$	$120,5 \pm 5,1$	–
Антитромбин, %	80–120	$100,9 \pm 2,2$	$101,0 \pm 1,2$	$105,8 \pm 2,3$	$108,7 \pm 2,12$	$<0,02$

Примечание: p – достоверные изменения относительно исходных данных.

Таблица 2

Показатели коагулологических тестов при использовании низкодозированного КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, у женщин с дисменореей ($M \pm m$) ($n=20$)
Table 2

Indicators of coagulation tests when using a low-dose COC containing 30 mcg of ethinylestradiol and 150 mcg of desogestrel in women with dysmenorrheal ($M \pm m$) ($n=20$)

Показатели	Норма	Исх. дан-ные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
АПТВ, индекс	0,8–1,1	1,01 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,01	0,99 $\pm$ 0,02	0,99 $\pm$ 0,01	–
Протромбиновый тест по Квику, %	73–96	94,2 $\pm$ 1,3	94,4 $\pm$ 1,8	98,3 $\pm$ 2,2	96,4 $\pm$ 1,8	–
Тромбиновое время, сек.	20–24	21,7 $\pm$ 0,3	21,8 $\pm$ 0,1	21,7 $\pm$ 0,2	21,8 $\pm$ 0,1	–
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	2,70 $\pm$ 0,11	2,71 $\pm$ 0,14	2,87 $\pm$ 0,12	2,88 $\pm$ 0,14	–
Фактор VIII, %	58–180	111,9 $\pm$ 5,2	127,9 $\pm$ 6,35	139,0 $\pm$ 5,24	138,5 $\pm$ 4,21	<0,005
Антитромбин, %	80–120	101,1 $\pm$ 1,8	98,9 $\pm$ 2,9	100,1 $\pm$ 3,8	99,9 $\pm$ 3,2	–

Примечание: p – достоверные изменения относительно исходных данных.

Активность фактора VIII в группе с микродозированным КОК, оставаясь в нормальных пределах, была достоверно выше при 3-, 6- и 12-месячных контролях относительно исходного показателя, чего не наблюдалось в группе, использующей микродозированный КОК. Кроме того, активность антитромбина у пациенток группы сравнения имела тенденцию к снижению, тогда как у женщин основной группы данный показатель повышался (табл. 1 и 2).

Таким образом, при пероральном применении КОК, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, среди женщин с дисменореей тенденция к гиперкоагуляции была более выражена у принимающих низкодозированный препарат, чем у принимающих микродозированный. Об этом свидетельствуют некоторое увеличение активности фактора VIII, угнетение активности антитромбина и замедление фибринолиза. Микродозированные КОК у пациенток с ПМС в меньшей степени повышают гемостатический потенциал крови при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза и активности антитромбина.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что применение микро- и низкодозированных комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, у женщин с дисменореей не вызывает клинически значимых изменений системы гемостаза, что дает возможность рекомендовать их широкое использование в клинической практике для лечения дисменореи и профилактики эндометриоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aganezova N.V. *Modern contraceptive methods: a study guide*. SPb: Izdatelskij dom SPbMAPO. 2006; 92 p. (in Russian)
2. Makacarija A.D., Saidova R.A. *Hormonal contraception and thrombophilic conditions*. Moskva: Triada-H. 2004; 240 p. (in Russian)
3. Mezhevitinova E.A. Premenstrual syndrome and combined hormonal contraceptives. *Ginekologija*. 2002;4(6):250–253. (in Russian)
4. Papajan L.P. *A new insight into the blood clotting process: Petrishchev N.N., ed. Hemostasis system*. SPb. SPb: Izd-vo SPbGMU. 2003:17–26. (in Russian)

5. Tarasova M.A., Kobiljanskaja V.A. Risk factors for thrombophilia and atherosclerosis: Influence of age and estrogen-gestagen contraceptive use. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 1999;XLVIII(3):39–42. (in Russian)
6. Unanjan A.L., Sidorova I.S., Sosnova E.A. Dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, neoplastic process: causal relationships. *Meditsinskij sovet*. 2017;11:186–188. (in Russian)
7. Abdollahi M., Cushman M., Rosendaal F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):493–498.
8. Albright M., Rani S., Gavagan T. HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain? *J Fam Pract*. 2015;64(6):371–372.
9. Ayan M., Sogut E., Tas U. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):403–409. doi: 10.1007/s00404-012-2316-4
10. Kaplan Ö., Nazıroğlu M., Güney M. Non-steroidal anti-inflammatory drug modulates oxidative stress and calcium ion levels in the neutrophils of patients with primary dysmenorrhea. *J Reprod Immunol*. 2013;100(2):87–92. doi: 10.1016/j.jri.2013.10.004
11. Lindh I., Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1953–60. doi: 10.1093/humrep/det101
12. Mrugacz G., Grygoruk C., Sieczyński P. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wiek Rozwoj*. 2013;17(1):85–9.
13. Pejčić A., Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(1):98–103. doi: 10.4415/ANN_16_01_16
14. Pitangui A.C., Gomes M.R., Lima A.S. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26:148–152. doi: 10.1016/j.jpog.2012.12.001
15. Proctor M.L., Roberts H., Farquhar C.M. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD002120. doi: 10.1002/14651858.CD002120
16. Strowitzki T., Kirsch B., Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012;38(2):94–101. doi: 10.1136/jfprhc-2011-100225
17. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A., Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010;81(3):185–96. doi: 10.1016/j.contraception.2009.09.014