

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.5.002>
УДК 613.888.15:618.19-007.17-006.03



Грудницкая Е.Н.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Гормональная контрацепция: алгоритм выбора при доброкачественной дисплазии молочных желез

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.09.2023

Принята: 30.10.2023

Контакты: grudnickaja@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается вопрос о применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при доброкачественной дисплазии молочных желез. В последние десятилетия для предупреждения нежелательной беременности эти препараты стали наиболее доступными и популярными средствами контрацепции. С момента производства первых гормональных таблеток прошло более чем полвека, и КОК претерпели значительные изменения как химического состава, так и режима дозирования, что благоприятно отразилось на безопасности и переносимости этих лекарственных препаратов. В настоящее время накопились многочисленные знания о влиянии компонентов в составе КОК на организм женщины, что позволило применять дифференцированный подход при назначении этих лекарственных средств у пациенток, нуждающихся в контрацепции и имеющих соматические и гинекологические заболевания. В данной статье рассматриваются вопросы применения КОК у женщин, имеющих заболевания молочных желез, их влияния на клинические симптомы, обусловленные патологией молочных желез, и риски развития рака молочных желез.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочных желез, гестоден, комбинированные оральные контрацептивы

Grudnitskaya E.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of EI "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Hormonal Contraception: The Algorithm of Choice for Benign Breast Dysplasia

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.09.2023

Accepted: 30.10.2023

Contacts: grudnickaja@mail.ru

Abstract

The article discusses the use of combined oral contraceptives (COC) in benign breast dysplasia. In recent decades, to prevent unwanted pregnancy, these drugs have become the most affordable and popular means of contraception. More than half a century has passed since the production of the first hormonal pills, and the COCs have undergone significant changes in both chemical composition and dosage regimen, which has had a positive impact on the safety and tolerability of these drugs. Currently, numerous knowledge has accumulated about the effect of the components in the composition of COCs on the woman's body, which made it possible to apply a differentiated approach when prescribing these drugs in patients who need contraception and have somatic and gynecological diseases. This article discusses the use of COCs in women with breast diseases, their impact on clinical symptoms caused by breast pathology and the risks of developing breast cancer.

Keywords: benign breast dysplasia, gestoden, combined oral contraceptives

В состав репродуктивной системы женщины помимо яичников и матки входят молочные железы. Молочные железы относятся к парным железам внешней секреции и отвечают за лактацию, благодаря которой осуществляется вскармливание потомства. Морфологические изменения в тканях молочных желез происходят под воздействием эстрогена и прогестерона, для которых молочные железы являются органом-мишенью, а также прямого или косвенного влияния пролактина, гонадотропных гормонов, гормонов щитовидной железы, коры надпочечников, инсулина и факторов роста. Свое влияние гормоны осуществляют через специфические рецепторы, представленные в структурах ткани молочных желез. В фолликулиновой фазе менструального цикла происходит рост эпителия протоков и долек молочных желез, эти изменения обусловлены преимущественно влиянием эстрогенов. Прогестерон способствует трансформации железистой ткани, разрастанию протоков и образованию секрета в молочных железах. При регулярном менструальном цикле эти процессы происходят последовательно и когерентно [1]. Гормональный дисбаланс в гипоталамо-яичниковой системе отражается пролиферативными и регрессивными изменениями в тканях молочных желез, что определяет развитие их заболеваний. Молочные железы первыми сигнализируют о расстройствах гормонального

гомеостаза клиническими проявлениями – болью, отеком, выделениями из молочных желез [2].

Патологические изменения в молочных железах можно условно разделить на воспалительные, дисгормональные гиперплазии, доброкачественные и злокачественные опухоли. Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) включает в себя группу заболеваний, при которых трансформируются ткани молочной железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, проявляющихся пролиферативными или регрессивными изменениями. ДДМЖ является наиболее частой патологией у женщин репродуктивного возраста [4]. Предотвращение от нежелательной беременности – один из самых актуальных вопросов, волнующих современных женщин. И на сегодняшний день существует множество способов контрацепции, но для женщины встает проблема выбора, какой из них предпочесть с учетом возраста и имеющихся заболеваний, в частности ДДМЖ. Решение этого вопроса осуществляется совместно с врачом – акушером-гинекологом.

Выбор средства предохранения от нежелательной беременности производится медицинскими работниками с учетом «Медицинских критериев приемлемости для использования метода контрацепции», рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для безопасности использования различных методов контрацепции при особых клинических состояниях [3]. Оценка безопасности каждого метода контрацепции выполнена с учетом имеющегося заболевания и медицинских показателей. Критериями приемлемости были выбраны показатели того, ухудшает ли метод контрацепции медицинское состояние пациента или создает дополнительные риски для его здоровья, а также снижает ли клиническое состояние пациента эффективность метода контрацепции.

Методы контрацепции в зависимости от имеющегося заболевания или состояния женщины подразделяются на четыре категории. Состояние, при котором нет ограничений для использования данного метода контрацепции, относится к категории 1. Состояние, при котором преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками, относится к категории 2. Категории 1 и 2 – это те состояния, при которых решение в пользу применения средств контрацепции наиболее частое. К категории 3 относится состояние, при котором теоретические или доказанные риски, как правило, преобладают над преимуществами использования метода. Категория 4 – это состояние, при котором применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья [3]. Например, при выборе комбинированного гормонального контрацептива (КГК) в качестве средства предохранения от нежелательной беременности учитывается не только имеющееся заболевание, но и возраст женщины. Женщины с менархе до 40 лет могут использовать КГК без ограничений, то есть категория приемлемости – 1. Женщины в возрасте 40 лет и старше обычно могут использовать КГК, то есть это уже категория приемлемости 2 [3].

ДДМЖ – самая распространенная патология молочных желез. Статистический учет ДДМЖ не ведется, но, по оценкам ряда авторов, ее частота в женской популяции составляет 50% и выше [1]. В связи с этим является актуальной проблема выбора средства гормональной контрацепции у женщин с данной патологией. При рассмотрении гормональной контрацепции у женщин, имеющих заболевания молочных желез, обсуждаются следующие вопросы: возможность применения гормональных

контрацептивов; изменение клинических симптомов, обусловленных патологией молочных желез; риски развития рака молочных желез.

Применение гормональных контрацептивов при ДДМЖ рекомендовано в соответствии с «Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции» ВОЗ (2015) и классифицируется как категория 1 – состояние, при котором нет ограничений для применения КОК [3]. Эта тактика выбора гормональной контрацепции относится в том числе и к пациенткам с наличием семейного анамнеза по раку молочной железы и носительством генов BRCA1 и BRCA2 [4].

При наличии неуточненных образований в молочной железе рекомендовано рассматривать возможность применения КОК как категорию приемлемости 2 – состояние, при котором преимущества применения КОК в основном превышают теоретический или доказанный риск, однако требуют незамедлительного уточнения диагноза [3, 4]. Причем данные рекомендации относятся как к начальному выбору, так и к продолжению использования КОК при выявлении неуточненного образования молочной железы [3, 4, 6].

Гормональная контрацепция абсолютно противопоказана женщинам, у которых на момент обследования имеется рак молочной железы, – категория приемлемости 4, а также женщинам, перенесшим рак молочной железы в прошлом, – категория приемлемости 3 [3, 4].

У всех пациенток для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики состояния молочных желез и последующей маршрутизации пациенток рекомендовано применение системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [5]. Категории оценки BI-RADS едины для всех методов обследования молочной железы: 0 – неуточненное состояние и требует дообследования; 1 – результат отрицательный (молочные железы без изменений); 2 – доброкачественные изменения в молочных железах; 3 – вероятно доброкачественные изменения в молочных железах; 4, 5 – высокая вероятность малигнизации; 6 – малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии [5].

Таким образом, наличие у женщины ДДМЖ не является противопоказанием к использованию КОК в качестве средства, предохраняющего от нежелательной беременности.

КОК могут применяться в течение многих лет без дополнительного перерыва. Большинство женщин не имеют нежелательных эффектов от применения КОК. Если побочные эффекты возникают, то чаще это происходит в первые месяцы приема. Количество женщин, предъявляющих жалобы, варьирует от 10–40% в первые три месяца приема КОК и затем снижается до 5–10% [4]. При использовании гормональных средств контрацепции могут наблюдаться такие побочные эффекты, как межменструальные кровянистые выделения, изменение массы тела, тошнота, мастодияния, галакторея. Эти симптомы исчезают или значительно уменьшаются после трех месяцев применения КОК. Некомфортные ощущения в молочных железах (мастодияния и галакторея) регистрируются у небольшого количества женщин (6%), считается, что эти симптомы обусловлены присутствием эстрогена в составе КОК. Так, возникновение галактореи происходит из-за увеличения образования пролактина в ответ на стимуляцию этинилэстрадиолом лактотрофов (клеток гипофиза) и на угнетение синтеза дофамина в гипоталамусе [4]. Совместное применение КОК с фитопрепаратами, содержащими прутняк обыкновенный, на протяжении первых трех месяцев,

а также использование КОК с минимальной дозой этинилэстрадиола (15 или 20 мкг) значительно уменьшает нежелательные проявления [7, 8]. В связи с этим представляет интерес линейка КОК, в которую входят препараты с одинаковым составом, но с разными дозировками составляющих компонентов. Например, КОК, содержащие этинилэстрадиол 15, 20, 30 мкг и гестоден 60 и 75 мкг, известные под коммерческими названиями Вендиол, Линдинет 20 и Линдинет 30. Старт контрацепции происходит с препарата, содержащего минимальные дозы гормона, в дальнейшем, при необходимости, возможен переход на КОК с большей дозой гормонов.

Сведения о взаимосвязи частоты возникновения и интенсивности масталгии с типом гестагенного компонента ограничены своей субъективностью. Установлено, что преимуществами обладают гестагены с низкой андрогенной активностью, например, гестоден [9]. Эффекты, которые оказывают прогестины, напрямую связаны с селективностью к рецепторам не только прогестерона, но также и к рецепторам других стероидных гормонов – андрогенов, эстрогенов, глюкокортикоидов или минералокортикоидов. Изначально прогестины были специально разработаны для использования в качестве контрацептивов, поэтому антигонадотропный эффект был основным преимуществом. Позже было обнаружено, что отсутствие в прогестогене андрогенных или глюкокортикоидных эффектов дает прогестерону преимущества без нежелательных эффектов, таких как появление прыщей, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, вздутие живота и задержка воды [9].

Чтобы минимизировать андрогенные эффекты, были введены прогестины, такие как гестоден, дезогестрел и норгестимат. Гестоден является фармакологически активным веществом, не требует активации и не подвергается первичному метаболизму в печени, биодоступность его близка к 100%. Создание гестодена в 1981 г. позволило снизить дозу гестагенного компонента в КОК до самой низкой на сегодняшний день величины – 60 мкг [9]. Гестоден, производное 19-нортестостерона, является широко используемым прогестином. Структурно гестоден имеет дополнительную двойную связь между C-15 и C-16 в D-кольце левоноргестрела. Эта двойная связь приводит к конформационному изменению 18-этильной группы, влияя на фармакокинетику молекулы. Андрогенное сродство гестодена в два раза выше, чем у левоноргестрела, однако соотношение прогестогенного и андрогенного эффектов гестодена остается выше, чем у левоноргестрела [9, 10].

Сравнение способности норэтистерона, норэтинодрела, норгестрела, левоноргестрела, дезогестрела, гестодена взаимодействовать с α - и β -эстрогеновыми рецепторами в культуре клеток COS 7 продемонстрировало, что норэтистерон, норэтинодрел и дезогестрел стимулируют α -эстрогеновые рецепторы, а норгестрел, левоноргестрел, норэтинодрел и норэтистерон – активность β -эстрогеновых рецепторов. Гестоден оказался единственным прогестином, не влияющим на активность эстрогенных рецепторов в этих клетках, демонстрируя выраженные антиэстрогенные свойства, подавляя гиперпластические эффекты эстрогенов в клетках эндометрия [11]. Кроме того, известно о том, что дезогестрел снижает активность α -эстрогеновых рецепторов в клетках молочной железы, а левоноргестрел повышает активность β -эстрогеновых рецепторов. Более 30 лет назад в исследованиях было установлено, что помимо надежной контрацепции женщины отмечают дополнительное благоприятное влияние на молочную железу при приеме КОК. Положительное воздействие было подтверждено инструментальными методами исследования – рентгеновской

маммографией и эхографией [13]. Гестоден и дроспиренон проявляют антиминералокортикоидный эффект, который является важным в отношении состояния молочных желез. Взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами при приеме КОК с гестоденом или дроспиреноном препятствует задержке жидкости в организме, тем самым уменьшая степень нагрубания молочных желез, что определяет положительный клинический эффект при использовании КОК, содержащих эти гестагены, при болях в молочных железах у пациенток с ДДМЖ или отеочной формой предменструального синдрома [12].

На протяжении всего периода использования гормональной контрацепции актуальным является вопрос об усилении или ослаблении риска возникновения злокачественных заболеваний молочных желез при их применении. По данным ВОЗ, рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака, в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания. У каждой двенадцатой женщины в течение жизни появится рак молочной железы. Эта патология является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. В 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, однако риск развития злокачественных новообразований у женщин старше 50 лет всегда будет выше, нежели у молодых и репродуктивно зрелых женщин [14].

Показатели смертности от рака молочной железы в период с 1930-х по 1970-е гг. практически не изменялись. Повышение выживаемости началось в 1980-е гг. в странах, в которых имелись программы раннего выявления в сочетании с различными методами лечения в целях искоренения инвазивного рака молочной железы. Рак молочной железы не является трансмиссивным или инфекционным заболеванием. В отличие от некоторых онкологических заболеваний, которые возникают по причинам, связанным с инфекцией (например, рак шейки матки связан с инфекцией, вызываемой вирусом папилломы человека (ВПЧ)), развитие рака молочной железы не является следствием каких-либо известных вирусных или бактериальных инфекций [14].

По данным ВОЗ, злокачественные заболевания молочной железы в половине случаев возникают у женщин, у которых не установлен фактор риска развития рака молочной железы, за исключением половой принадлежности (женщины) и возраста (старше 40 лет). В настоящее время определены некоторые факторы, повышающие риск развития рака молочной железы: возраст старше 40 лет, ожирение, избыточное употребление алкоголя, семейная история рака молочной железы, воздействие радиации, употребление табака и гормональная терапия в период постменопаузы. Однако даже если бы все потенциально поддающиеся изменению факторы риска можно было контролировать, то это уменьшило бы риск развития рака молочной железы не более чем на 30% [14].

Установлено, что общий риск развития рака молочных желез одинаков среди женщин, которые использовали или не использовали КОК. Популяционное исследование «случай – контроль» с участием почти 10 000 женщин в возрасте от 35 до 64 лет продемонстрировало следующие результаты: относительный риск развития рака молочной железы составил 1,0 (0,8–1,3) для женщин, которые в настоящее время используют оральные контрацептивы, и 0,9 (0,8–1,0) – для тех, кто использовал их ранее, и этот риск не отличается от общепопуляционного риска [15].



Метаанализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска ($OR=1,24$) развития рака молочной железы у женщин, принимающих КОК. В связи с тем, что рак молочных желез отмечается редко у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение числа случаев рака молочных желез у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. По мнению исследователей, его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска также может быть следствием более ранней диагностики рака молочных желез у женщин, применяющих КОК [16].

Таким образом, в настоящее время КОК превосходят другие средства в отношении безопасности, надежности и удобства применения. Они включены в «Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения» [17]. КОК являются надежным и безопасным средством предохранения от нежелательной беременности. Они не противопоказаны к применению у женщин с ДДМЖ, а гестагены, входящие в их состав, могут обладать положительным неконтрацептивным влиянием на симптомы, связанные с ДДМЖ, как, например, гестоден, который обладает высокой степенью сродства к рецепторам прогестерона и снижает пролиферативную активность клеток молочной железы. Одним из наиболее эффективных микродозированных монофазных препаратов последнего поколения является Линдинет 20, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mammology: national leadership*. M.: Geotar-Media. 2016; 496 p. (in Russian)
2. Pilepskaya V.N., Shvetsova O.B. Benign diseases of the mammary glands: principles of therapy. To help a practical doctor. *Gynecology*. 2000;2(6):201–204. (in Russian)
3. *Medical eligibility criteria for contraceptive use – 5th ed*. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. *Benign breast dysplasia. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of Tumors of the Reproductive System, the Russian Association of Mammologists, the Russian Society of Oncologists*. Moscow, 2020. (in Russian)
5. Bevers T.B., Helvie M., Bonaccio E., Calhoun K.E. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(11):1362–1389. doi: 10.6004/jnccn.2018.0083
6. Curtis K.M., Tepper N.K., Jatlaoui T.C., Berry-Bibee E., Horton L.G., Zapata L.B., Simmons K.B., Pagano H.P., Jamieson D.J., Whiteman M.K. *U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2016;65(3):1–103. doi: 10.15585/mmwr.mm6503a1
7. Jaithitvit L., Jaisamran U., Taneepanichkul S. Cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing ethinyl estradiol 15 micrograms and gestodene 60 micrograms. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(5):630–635.
8. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2013;40(3):459–473. doi: 10.1016/j.ogc.2013.05.004
9. Ahuja M., Pujari P. Ultra-low-dose oral contraceptive pill: a new approach to a conventional requirement. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(2):364–370. Available at: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170006>
10. *Instructions for the medical use of the drug VENDIOL (VENDIOL) of the Ministry of Health of the Republic of Belarus Order No. 755 of 06/19/2019*.
11. Rabe T., Bohlmann M.K., Rehberger-Schneider S., Pifti S. Induction of estrogen receptor- α and - β activities by synthetic progestins. *Gynecol. Endocrinol*. 2000;14(2):118–126. doi: 10.3109/09513590009167670
12. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(3):275–285. doi: 10.1056/NEJMra035692
13. McGonigle K.F., Huggins G.R. Oral contraceptives and breast disease. *Fertility and Sterility*. 1991;56(5):799–819. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54647-0
14. Berumen A.V., Moyao G.J., Rodriguez N.M., Ilbawi A.M., Migliore A., Shulman L.N. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e709–e719. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30658-2
15. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G., Folger S.G., Mandel M.G., Daling J.R., Bernstein L., Malone K.E., Ursin G., Strom B.L., Norman S.A., Wingo P.A., Burkman R.T., Berlin J.A., Simon M.S., Spirtas R., Weiss L.K. Oral Contraceptives and Risk of Breast Cancer. *England J Medicine*. 2002;346(26):2025–2032. doi: 10.1056/NEJMoa013202
16. Uzhegova Zh.A., Sviridonova M.A. Historical stages of hormonal contraception development. Risk assessment and prospects. *Bulletin of Reproductive Health*. 2011;2:18–29. (in Russian)
17. World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. World Health Organization, 2019. No. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06.