



гормональная контрацепция и женский организм

Новый взгляд на активность половых гормонов
в маммарной ткани

Авторы: Мекан Рахимбердыевич **Оразов**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы (Москва), Евгений Денисович **Долгов**, клин. ординатор той же кафедры

Гормоны женского организма — огромная и сложная совокупность активных соединений, изучение которой постоянно продолжается и далеко от завершения. Во многом за это «ответственны» **молочные железы** — после относительно недавнего возвращения этого важнейшего органа в сферу интересов акушеров-гинекологов^{1,2} исследования взаимодействия **половых гормонов и их рецепторов** в маммарной ткани идут не по дням, а по часам.

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) часто ассоциирована с заболеваниями иных органов репродуктивной системы. С другой стороны, многие гинекологические заболевания **неотрывно связаны** с состоянием *mammae*. Именно поэтому современный специалист должен оценить риск и выявить **на ранних этапах** доброкачественные и злокачественные изменения маммарной ткани, при наличии показаний назначить обследование и выстроить **дальнейшую маршрутизацию** пациентки³. Тем не менее этим компетенции акушеров-гинекологов в отношении молочных желёз не исчерпаны, в частности, к ним относят такие контраверсионные моменты, как назначение терапии пациенткам в постменопаузальном периоде с раком молочной железы (РМЖ) в анамнезе и выбор метода контрацепции для женщин с ДДМЖ.

[В компетенции акушеров-гинекологов входит не только лечение ДДМЖ, но и назначение терапии пациенткам в постменопаузальном периоде с РМЖ в анамнезе и выбор метода контрацепции для женщин с ДДМЖ.]

Без колебаний

По некоторым данным, продолжительный приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) способствует **снижению частоты ДДМЖ** и не повышает риск РМЖ^{3,4}. Например, у пациенток, длительно принимавших КОК препараты, эти заболевания регистрируют реже. Более того, протективный эффект КОК может сохраняться ещё в течение года после их отмены⁴. Ещё один важный и недооцениваемый аспект — риск РМЖ, по мнению ряда экспертов, может зависеть в первую очередь от гестагенного компонента КОК. Сравнительных исследований в этом направлении пока не проводилось, и какие-либо выводы делать преждевременно⁵.

Согласно медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции, **никаких ограничений** в отношении КОК для пациенток с ДДМЖ нет⁶. Напротив, они способствуют **снижению выраженности мастодинии**⁷. Если у женщины выявлена циклическая масталгия или другие симптомы, характерные для предменструального синдрома, КОК могут выступать в качестве препаратов выбора для регулирования репродуктивной функции благодаря их **неконтрацептивным преимуществам**.

Надёжная контрацепция — **защитник репродуктивного здоровья** женщины, в частности и молочных желёз. Прерывание нежеланной беременности вряд ли станет причиной РМЖ. Однако есть данные, что **значительные колебания** концентрации половых гормонов при аборте повышают риск мастопатии^{8,9}.

Сегодня медицинское сообщество **пришло к консенсусу** по вопросам использования КОК у пациенток с ДДМЖ, и это нашло отражение в медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции и клинических рекомендациях по ДДМЖ^{2,6}. Если кратко, отягощённый семейный анамнез по РМЖ и носительство мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* **не относят к противопоказаниям** для приёма КОК.

Приём КОК сегодня **не относят к факторам риска** ДДМЖ и РМЖ, но сравнительных исследований влияния на молочную железу КОК с различным составом эстрогенов и прогестагенов **не проводили**. Эксперты заключили, что в настоящее время КОК нельзя отнести к мерам профилактики заболеваний молочной железы. Основная **врачебная стратегия** — усиленная первичная (работа с модифицируемыми факторами риска) и вторичная (маммографический скрининг) профилактика РМЖ.

По последним данным

Отрадно, что накопление научных данных активно продолжается. Например, в последние годы изучают свойства фетального гормона **эстетрола** (E_4). Он был описан ещё в 1965 году, но лишь в 2021 году E_4 стал одним из компонентов КОК (зарегистрирован в РФ под торговым наименованием «Эстеретта»)^{10–12}. В числе принципиальных отличий E_4 от других эстрогенов — его **селективность**¹³. Он активирует ядерные эстрогеновые рецепторы (ЭР) и индуцирует транскрипцию релевантных генов. Уникальность E_4 в том, что, в отличие от других эстрогенов, он противодействует активности мембранных ЭР. Таким образом, он обладает избирательным профилем взаимодействия с ЭР¹⁴.

Особенно интересны его эффекты в отношении ЭР **маммарной ткани**. Получены любопытные результаты, позволяющие увидеть в КОК с E_4 **перспективы**. Эксперты заключили, что по крайней мере **в лабораторных условиях** эффекты E_4 в отношении как здоровой, так и опухолевой маммарной ткани отличаются от описанных для иных эстрогенов⁵. Есть возможность предположить, что E_4 благоприятно влияет на маммарную ткань, хотя дальнейшее изучение результатов его использования *in vivo* абсолютно необходимо.

Исследований, посвящённых изучению состояния молочных желёз на фоне использования КОК, содержащего E_4 , у пациенток с верифицированной ДДМЖ, до настоящего времени **не было**. Отечественные учёные провели работу, целью которой стала оценка (как клиническая, так и ультразвуковая) состояния молочных желёз, а также качества жизни женщин, использующих КОК на основе 15 мг E_4 и 3 мг дроспиренона (ДРСП)¹⁵.

В исследование включили **330 пациенток** с ДДМЖ (средний возраст $24,12 \pm 1,73$ года). Их распределили в две группы: 155 — с масталгией и 175 — без неё. Всем участницам с целью контрацепции назначали КОК с E_4 /ДРСП в режиме «24+4». В группу контроля вошли 50 женщин без ДДМЖ и масталгии, которым назначали КОК в традиционном режиме.

Авторы работы пришли к выводу, что КОК на основе E_4 /ДРСП положительно влияет на симптомы ДДМЖ, состояние молочных желёз и качество жизни женщин, страдающих ДДМЖ с масталгией или без неё.

Эстрогены и тромбоопасность

Важнейшим элементом оценки эстрогенсодержащих препаратов служит определение риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Одна из аксиом эндокринной гинекологии — **высокая эстрогенность** сопряжена с увеличением тромбоопасности. Её наиболее эффективным маркёром служит уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Концентрация ГСПС значительно повышается при монотерапии эстрогенами и снижается при добавлении прогестагенов.

Установлено, что E_4 в отличие от других эстрогенов практически не связывается с ГСПС. Продемонстрировано, что ГСПС **не влияет** на распределение E_4 в плазме крови и его биодоступность в тканях. С другой стороны, E_4 не воздействует на выработку ГСПС клетками печени¹⁶. Данные клинических исследований II и III фазы свидетельствуют о меньшем риске ВТЭО на фоне КОК с E_4 по сравнению с КОК, содержащими этинилэстрадиол⁵.

В реальной клинической практике риск ВТЭО долгое время модулировали с помощью только гестагенного компонента КОК. В последующем важным шагом к снижению вероятности тромботических осложнений стало использование **натуральных эстрогенов**, которое само по себе обеспечило несколько менее выраженный стимулирующий эффект в отношении выработки прокоагулянтных белков печенью. Сейчас КОК с E_4 служит предметом постмаркетинговых исследований IV фазы, которые позволят всесторонне сравнить риски ВТЭО этой и иных комбинаций¹⁷.



Полностью реализовать свой потенциал современный акушер-гинеколог может, только лишь всесторонне используя многочисленные достижения **эндокринной гинекологии XXI века**, в том числе и охватывающие сферу маммологии. Портреты наших пациентов постоянно меняются, и важно **своевременно распознать** патологические состояния молочных желёз, **профилактировать осложнения** и оказать помощь при любых жалобах и симптомах, связанных с изменениями в маммарной ткани. У нас для этого есть все необходимые инструменты. **SP**

Литература

1. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Минздрава РФ №1130н от 20 октября 2020 года.
2. Доброкачественная дисплазия молочной железы: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/598_3.
3. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. 352 с.
4. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы и молочная железа // Акушерство и гинекология. 2016. №9. С. 37–44.
5. Frisendahl C., Kallner H.K., Gemzell-Danielsson K. The clinical relevance of having more than one estrogen in combined hormonal contraception to address the needs of women // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2025. Vol. 98. P. 102571. [PMID: 39637575]
6. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Geneva: WHO, 2015. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>.
7. Леонидова Т.Н., Микова В.Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски // Доктор.Ру. 2016. №3 (120). С. 15–17.
8. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Модифицируемые факторы риска доброкачественных дисплазий молочных желёз у женщин репродуктивного возраста // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11. №2. С. 13–19.
9. Tong H., Wu Y., Yan Y. et al. No association between abortion and risk of breast cancer among nulliparous women: Evidence from a meta-analysis // Medicine. 2020. Vol. 99. №19. P. e20251. [PMID: 32384520]
10. Общая характеристика лекарственного препарата «Эстеретта». ЛП-№(000350)-(ПГ-РУ) от 3 сентября 2021 года. — URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.
11. Gérard C., Arnal J.F., Jost M. et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2022. Vol. 15. №2. P. 121–137. [PMID: 35306927]
12. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Montt Guevara M.M., Simoncini T. Estetrol: a new choice for contraception // J. Clin. Medicine. 2021. Vol. 10. №23. P. 5625. [PMID: 34884326]
13. Gerard C., Yost M., Oligschläger Y. et al. Estetrol, a natural estrogen with selective tissue activity (NEST) // J. Sex. Med. 2022. Vol. 19. №8. P. S24–S25.
14. Abot A., Fontaine C., Buscato M. et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor modulation, uncoupling nuclear and membrane activation // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6. №10. P. 1328–1346. [PMID: 25214462]
15. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Каневцов В.В. и др. Молочные железы и комбинированная оральная контрацепция: сочетание эстетрола и дроспиренона. Результаты клинических испытаний // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12. №3. С. 112–120.
16. Hammond G.L., Hogeveen K.N., Visser M., Coelingh Bennink H.J. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells // Climacteric. 2008. Vol. 11. Suppl. 1. P. 41–46. [PMID: 18464022]
17. Stanczyk F.Z., Winer S.A., Foidart J.M., Archer D.F. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception // Contraception. 2024. Vol. 130. P. 110310. [PMID: 37863464]