



М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов, М.А. Мартынова

Всесторонняя оценка

Гормональная контрацепция
и женский организм: новый взгляд

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profmedia

2025

М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов, М.А. Мартынова

Всесторонняя оценка

Гормональная контрацепция
и женский организм: новый взгляд

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profimedia

2025

УДК 618
ББК 57.1
О63

Авторы:

Мекан Рахимбердыевич Оразов, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы; *Евгений Денисович Долгов*, клинический ординатор той же кафедры; *Мила Алексеевна Мартынова*, StatusPraesens (Москва).

О63 Весторонняя оценка. Гормональная контрацепция и женский организм: новый взгляд : Информационный бюллетень / М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов, М.А. Мартынова ; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2025. — 16 с.

ISBN 978-5-907814-19-6

В компетенции современного акушера-гинеколога входит не только профилактика и скрининг доброкачественных и злокачественных образований молочной железы, но и выбор метода контрацепции для женщин с ДДМЖ и РМЖ. Важность этих задач во многом обусловлена исторически сложившимся негативным отношением к гормональным препаратам, используемым с этой целью.

Согласно медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции никаких ограничений в отношении КОК для пациенток с ДДМЖ не выявлено. Напротив, они способствуют снижению выраженности мастодинии. При выявлении циклической масталгии или других симптомов, характерных для предменструального синдрома, КОК могут стать препаратами выбора для регулирования репродуктивной функции благодаря их неконтрацептивным преимуществам.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618
ББК 57.1

ISBN 978-5-907814-19-6

© Оразов М.Р., Долгов Е.Д., Мартынова М.А., 2025
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2025

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.

Речь не только о вариантах терапии пациенток с **раком молочной железы (РМЖ)**, хотя изучение «поведения» опухоли в зависимости от экспрессии рецепторов в её ткани имеет огромное клиническое значение. Не менее важен поиск гормональных влияний, способствующих возникновению самого распространённого женского онкозаболевания, а также доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) — новые знания открывают **новые профилактические возможности**.

Известно, что ДДМЖ часто ассоциирована с нарушениями функционирования иных органов репродуктивной системы. С другой стороны, многие гинекологические заболевания **неотрывно связаны** с молочными железами. 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** пациентки после получения всех результатов³. 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 РМЖ в анамнезе и выбор метода контрацепции для женщин с ДДМЖ.

Молочная железа — **гормонозависимый орган**, в связи с чем на её состоянии могут отражаться и гормональные колебания, происходящие в организме женщины ежемесячно или после прерывания беременности, и повышенная секреция пролактина при некоторых гинекологических заболеваниях, и приём гормональных препаратов, в частности **контрацептивных**.

Что касается последних, механизм их терапевтического действия связан с угнетением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что тормозит секрецию эстрогенов и **уменьшает их флуктуации**, то есть колебания и отклонения от средней величины.

Без колебаний

Почему же использование гормональной контрацепции **до сих пор вызывает недовольство** не только у пациенток, но даже у многих клиницистов? Вероятно, это связано с исторически сложившимся негативным отношением к этой группе средств. Несколько десятилетий назад в нашей стране (тогда ещё бывшем СССР) стали появляться препараты предыдущих поколений, которые содержали высокие дозы гормонов. Женщины **просто боялись** их принимать из-за опасности побочных эффектов.

Гормонофобию, заложенную в сознание и закреплённую в умах обывательниц и профессионалов, трудно искоренить, хотя в последние годы заметен явный про-

гресс в этом направлении. Во многом это происходит благодаря появлению современных низкодозированных средств, которые не только оказывают своё прямое действие — защищают от нежеланной беременности, — но и проявляют ряд **неконтрацептивных эффектов**^{2–4}.

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, 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}.

[**Терапевтическое действие КОК связано с угнетением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что тормозит секрецию эстрогенов яичниками и уменьшает их флуктуации, способствуя таким образом снижению частоты ДДМЖ и выраженности мастодинии.]**

Туда, сюда, обратно

Большое количество **эпизодов колебаний** половых стероидов рассматривают в качестве одной из важных причин ДДМЖ. Особую группу риска составляют женщины репродуктивного возраста, **никогда не рожавшие и не кормившие грудью**. И здесь нельзя не вспомнить об эколого-репродуктивном диссонансе¹⁰.

Так, **ещё 100 лет назад** в жизни женщины было не более 30–40 менструаций до наступления первой беременности, а потом яичники годами «отдыхали» от менструаций и овуляций, поскольку женщины в основном либо вынашивали ребёнка, либо кормили его грудью. Таким образом, в жизни было около 100–160 овуляций.

А что сейчас? **Наши современницы** менструируют 400–450 раз за жизнь, значительно меньше рожают и практически не кормят грудью. Репродуктивная система рассчитана на иной режим работы. Плюс ко всему многие пациентки за

свою репродуктивную жизнь не принимают препараты, подавляющие овуляцию, в результате чего значительно **возрастает функциональная нагрузка** на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Таким образом, физиологические возможности истощаются и формируется **дисбаланс гормональной регуляции** циклических процессов в репродуктивной системе.

Не вызывает сомнения тот факт, что в связи с большим количеством менструальных циклов в течение жизни у современных женщин чаще происходят **изменения в маммарной ткани**. Контрацептивные средства, содержащие эстрогеновый и гестагенный компоненты, позволяют сгладить буйство эндогенных гормонов и предупредить диспластические изменения в молочных железах.

[Ещё 100 лет назад в жизни женщины было не более 30–40 менструаций до наступления первой беременности, а потом яичники «отдыхали», поскольку женщины в основном либо ждали ребёнка, либо кормили его грудью. Всего в жизни было около 100–160 овуляций.]

Точно нельзя?

При контрацептивном консультировании акушеру-гинекологу важно учитывать тот факт, что приём КОК **строго противопоказан** больным РМЖ, — это аксиома. Известно, что эстрогены стимулируют рост опухоли.

К числу теорий до недавнего времени относили возможность применения КОК у **носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2**, а также у тех женщин, чей семейный анамнез отягощён историями заболевания, случившимися с их близкими родственницами (матерями, тётями, бабушками). Что говорят по этому поводу научные изыскания?

Результаты некоторых работ подтверждают **незначительное повышение** вероятности злокачественных новообразований при использовании эстрогенсодержащих контрацептивов у пациенток. Однако большинство публикаций не нашли подобной связи.

Ещё ряд нюансов можно продемонстрировать на примере **серии метаанализов**, выполненных коллективом экспертов из Люблина (Польша). Если в первом из них, охватившем временной промежуток с 1960 по 2010 год, был получен оптимистичный результат — назначение КОК когда-либо в течение жизни не было ассоциировано с повышением вероятности РМЖ (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,95–1,07)¹¹, то при обработке исследований с 2009 по 2020 год ассоциация уже присутствовала (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,01–1,31)¹².

Неужели КОК стали хуже? Нет! Метаанализ 2022 года показал, что приём КОК даже ассоциирован со снижением вероятности **некоторых подтипов РМЖ**¹³. Наконец, четвёртый метаанализ люблинских специалистов, опубликованный в декабре 2024 года, рассматривал результаты уже по частям света. В Европе, Африке, Северной и Южной Америке статистически **значимого повышения** риска РМЖ при использовании в течение жизни КОК **не наблюдали**, но оно присутствовало для пациенток Дальнего и Ближнего Востока¹⁴.

Авторы заключили, что расхождения могут быть обусловлены региональными различиями заболеваемости РМЖ и распределением факторов риска, а также — последнее по порядку, но не по значению! — частотой раннего выявления онкозаболевания. Этнорасовая принадлежность, клинические характеристики и прогноз заболевания — всё это необходимо принимать во внимание клиницисту. Наконец, включённые в метаанализ работы не оценивали физическую активность, особенности питания и время начала/прекращения использования гормональной контрацепции...

С другой стороны, есть предположение, что женские половые гормоны могут быть использованы для терапии у пациенток с распространённым злокачественным поражением маммарной ткани после длительной депривации эстрогенов¹⁵. Способность эстрогенов вызывать апоптоз раковых клеток весьма перспективна в плане лечения больных, у которых стандартная терапия неэффективна или возникла лекарственная резистентность¹⁶. Однако такой метод имеет значительные ограничения: необходимо проявлять онконастороженность и тщательно отбирать потенциальных пациенток для лечения, создавать предварительно условия депривации эстрогенов и отслеживать связанные с ними осложнения, а также не списывать со счетов рост частоты побочных эффектов при использовании высоких доз женских половых гормонов.

[Частые колебания половых гормонов при отсутствии «отдыха» яичников при беременности и кормлении грудью делают нагрузку на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось непомерной и приводят к дисбалансу гормональной регуляции процессов в репродуктивной системе.]

Неутихающие споры

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 считают фактором риска ДДМЖ и РМЖ, но сравнительных исследований влияния на молочную железу КОК с различным составом эстрогенов и прогестагенов не выполняли. 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.

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»)^{17–19}. В числе принципиальных отличий E_4 от других эстрогенов — его селективность²⁰.

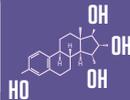
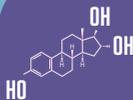
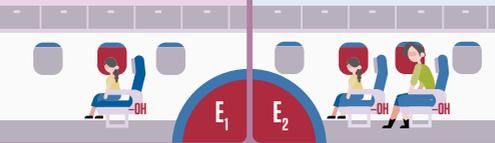
ПРОСТО ДОБАВЬ –ОН

ТИПЫ ЭНДОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ



ЭСТРОН

- Один из основных эстрогенов в **постменопаузе**.
- Синтезируется в яичниках и жировой ткани.
- Биодоступность при приёме внутрь — менее 5%.
- В некоторых странах используют в препаратах для МГТ.



- Один из основных эстрогенов у женщин в **постменопаузальном периоде**.
- Синтезируется в яичниках и жировой ткани, а также в плаценте во время гестации.
- Биодоступность при приёме внутрь — менее 5%.
- Активность составляет 2–4% активности эстрадиола.
- Используют в качестве препаратов местной и системной МГТ, при атрофических изменениях влагалища.

ЭСТРИОЛ

ЭСТРАДИОЛ

- **Самый сильный эстроген**.
- Синтезируется в яичниках.
- Биодоступность — менее 10%.
- Период полувыведения при приёме внутрь составляет 13–20 ч.
- Используют в качестве эстрогенного компонента **КОК** (эстрадиола валерат и этинилэстрадиол), МГТ.

- Синтезируется исключительно во время беременности **печенью плода**.
- Единственный натуральный эстроген, обладающий **избирательным действием на ткани**.
- Биодоступность достигает **90%**.
- Активность примерно равна 1–10% активности эстрадиола.
- Период полувыведения при приёме внутрь составляет 24–28 ч.
- В настоящее время используют в **контрацептивных препаратах**, изучают возможность применения в качестве МГТ, нейропротектора, при лечении рака молочной железы и для профилактики остеопороза.

ЭСТЕТРОЛ

Вывод: Все нативные эстрогены структурно схожи и отличаются только количеством гидроксильных групп. Однако именно эта «изюминка» обуславливает неповторимость их метаболизма и эксклюзивные клинические эффекты каждого представителя женских половых гормонов.

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 ЭР²¹.

Особенно интересны его эффекты в отношении ЭР **маммарной ткани**. Уже получены интересные результаты, позволяющие увидеть в КОК с E_4 **перспективы**. В ходе одного из исследований сравнивали **влияние E_4 и эстрадиола (E_2)** на пролиферативные процессы в клетках эпителия молочных желёз животных моделей²². Авторы пришли к следующим результатам.

- Экспрессия мРНК маркёров пролиферации циклина D1 и Ki67 была значимо меньше в группе E_4 , чем в группе E_2 .
- E_4 в меньшей степени, чем E_2 , воздействовал на экспрессию мРНК рецепторов прогестерона.

E_4 также способен противодействовать E_2 -индуцированной пролиферации клеток эпителия молочной железы при их совместном воздействии на ткань²³. 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. Все эти данные дают возможность предположить, что E_4 благоприятно влияет на маммарную ткань, хотя дальнейшее изучение результатов его использования *in vivo* абсолютно необходимо.

По последним данным

Итак, все ли КОК одинаково «дружественны» по отношению к молочным железам или же есть более перспективные представители этой группы? Рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали разные комбинации эстрогенных и прогестагенных компонентов, пока не выполнили, однако **накопление доказательной базы** продолжается.

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 дроспирена (ДРСП)²⁴.

В исследование включили **330 пациенток** с ДДМЖ (средний возраст 24,12±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.

[E_4 способен противодействовать E_2 -индуцированной пролиферации клеток эпителия молочной железы. В лабораторных условиях эффекты E_4 в отношении как здоровой, так и опухолевой маммарной ткани отличаются от описанных для иных эстрогенов.]

При первом и последующих визитах (через 3 и 12 мес) оценивали результаты **сонографического исследования** молочных желёз, **интенсивность болевого синдрома** по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (у пациенток с ДДМЖ и масталгией) и показатели **качества жизни** по шкале SF-12, а также определяли **приверженность** к назначенному КОК по шкале Мориски—Грина.

Результаты обследования **пациенток с ДДМЖ**.

- Статистически значимое **снижение выраженности масталгии** ($6,28 \pm 1,24$ vs $3,19 \pm 1,01$ и $1,16 \pm 0,6$ балла по ВАШ).
- Уменьшение толщины железистого слоя **в 1,9 раза** ($19,34 \pm 2$ vs $10,12 \pm 2,03$ мм).
- Снижение выраженности и распространённости участков аденоматоза **в 3,2 раза** ($6,42 \pm 1,72$ vs $1,99 \pm 0,83$ балла) и дуктэктазий **в 1,7 раза** ($7,45 \pm 1,55$ vs $4,49 \pm 1,18$ балла).
- Уменьшение площади участков с кистозной трансформацией **в 3,2 раза** ($6,4 \pm 1,14$ vs $1,99 \pm 0,86$ балла) и единичных кист размером 5 мм и менее **в 4,3 раза** ($3,99 \pm 0,79$ vs $0,92 \pm 0,8$ мм).
- Снижение выраженности линейного фиброза железистой ткани **в 2,9 раза** ($7,6 \pm 1,3$ vs $2,60 \pm 1,19$ балла), перидуктального фиброза **в 3,5 раза** ($8,4 \pm 1,28$ vs $2,37 \pm 1,1$ балла), плотности связок Купера и гребней Дюрета **в 1,58 раза** ($7,7 \pm 1,21$ vs $4,87 \pm 0,78$ балла), а также экзогенности междольковых перегородок **в 2,7 раза** ($5,97 \pm 0,81$ vs $2,17 \pm 0,79$ балла).
- Статистически значимое улучшение показателей качества жизни по шкале SF-12 через 12 мес: у пациенток первой группы — **в 1,9 раза** ($34,16 \pm 4,84$ vs $17,75 \pm 4,06$) и второй — **в 1,9 раза** ($29,62 \pm 4,9$ vs $15,79 \pm 3,39$ балла).

Таблица 1. Доказательная база использования КОК на основе E₄/ДРСП у пациенток с ДДМЖ и/или масталгией

Исследование	Выборка	Результаты
Кононенко Т.С., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Ефременко Ю.С. (2024) ²⁵	n=40	<ul style="list-style-type: none"> • Через 3 мес интенсивность масталгии снизилась у 25 из 28 (89,3%) женщин с таковой. • Через 6 мес масталгия была купирована у 100% женщин. • 95% пациенток были полностью удовлетворены приёмом КОК
Селихова М.С., Григорян В.А. (2024) ²⁶	n=98	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение частоты и интенсивности масталгии. • Уменьшение размеров кист молочной железы
Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Каневцов В.В. и др. (2024) ²⁴	n=330	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение интенсивности масталгии в 6 раз. • Снижение выраженности дуктэктазий. • Уменьшение площади участков с кистозной трансформацией. • Уменьшение числа кист размером 5 мм и менее
Мингареева К.Н., Ящук А.Г. (2024) ²⁷	n=47	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение интенсивности масталгии как через 3 мес, так и через 6 мес использования КОК
Континентальные клинические испытания III фазы в Европе /РФ и США/ Канаде ^{28, 29}	n=3417	<ul style="list-style-type: none"> • Значимо низкая распространённость масталгии у пациенток, использующих КОК на основе E₄/ДРСП (не более 4%)

■ Стабильно **высокие показатели комплаентности** согласно шкале Мориски–Грина на всём протяжении исследования со значимым улучшением к 12 мес использования препарата ($4,58 \pm 1,1$ и $5,49 \pm 0,5$ балла соответственно).

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

Появление нового КОК с E_4 вызвало большой интерес со стороны медицинского экспертного сообщества. Ниже представлена доказательная база по имеющимся научным работам, рассматривающим влияние КОК на основе E_4 /ДРСП на клиническое течение ДДМЖ и масталгии (табл. 1).

Дебют трёх эстрогенов

Любое **углублённое сравнение** свойств КОК сегодня невозможно без оценки эффектов трёх используемых в настоящее время эстрогенных компонентов — синтетического этинилэстрадиола (ЕЕ) и натуральных E_2 и E_4 (табл. 2). Без преувеличения можно сказать, что **эндокринная гинекология** на пороге больших продвижений в этом направлении — с внедрением E_4 в клиническую практику перед специалистами открылись новые потребности в оценке многочисленных аспектов использования комбинированных гормональных средств помимо собственно контрацептивной эффективности.

Таблица 2. Фармакологические характеристики эстрогенных компонентов гормональных контрацептивов

Характеристики	ЕЕ	E_2	E_4
Источник	Синтез	Яичники женщин репродуктивного возраста	Фетоплацентарный комплекс
Сродство к рецептору (IC_{50}^*) ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Очень высокое сродство к ЭРα (предпочтительно). • ЭРα 5,6 нмоль/л. • ЭРβ 15,9 нмоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Сродство к ЭРβ несколько выше, чем к ЭРα; сродство к ЭРα вдвое ниже по сравнению с ЕЕ. • ЭРα 11,2 нмоль/л. • ЭРβ 8,4 нмоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Сниженное сродство к ЭРα и ЭРβ по сравнению с E_2. • ЭРα 282 нмоль/л. • ЭРβ 355 нмоль/л
Активность	Резко повышает эстрогенчувствительные печёночные белки	Меньший по сравнению с ЕЕ эффект в отношении печёночных белков	Меньшая по сравнению с ЕЕ и E_2 , снижено эстрогенное влияние на печень
Метаболизм	2-Гидроксилирование, ограниченное 4-гидроксилирование, но не 16 α -гидроксилирование вследствие наличия этиниловой группы в положении С17	В широком диапазоне с формированием 2- и 4-гидроксилированных катехолэстрогенов и 16 α -гидроксилированных метаболитов	Ограниченный с формированием глюкуронизированных метаболитов

Характеристики	ЕЕ	Е ₂	Е ₄
Биодоступность	Умеренная, около 40–45%	Очень низкая (менее 5%), всасывается плохо	Высокая
Период полувыведения	Около 5–30 ч	Около 13–20 ч	Около 28 ч
Функция яичников	В сочетании с прогестинном эффективно подавляет овуляцию, нарушая гипофизарную секрецию гонадотропинов	В сочетании с диеногестом или номегэстрола ацетатом подавляет овуляцию, нарушая гипофизарную секрецию гонадотропинов	Реализует дополнительный уникальный механизм блокады овуляции за счет взаимодействия с рецепторами в яичниках ³¹ .
Гемостаз	Усиливает прокоагуляционные факторы и ослабляет противосвёртывающие механизмы	Комбинации с диеногестом или номегэстрола ацетатом сопряжены с минимальными изменениями параметров коагуляции и фибринолиза и влиянием на гемостаз, сходным с таковым ЕЕ/левоноргестрала	Продемонстрированы относительно небольшие изменения гемостатических параметров, слабое влияние на маркёры фибринолиза; не воздействует на выработку тромбина
ВТЭО	Риск повышен вследствие прокоагуляционного влияния и ослабления противосвёртывающих механизмов. При низких дозах или парентеральном введении риск остаётся постоянным, максимален у женщин с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний	Содержащим Е ₂ препаратам присущ несколько меньший риск ВТЭО по сравнению с КОК, содержащими ЕЕ, что указывает на их сходную безопасность	Данные клинических исследований II и III фазы свидетельствуют о меньшем риске ВТЭО по сравнению с КОК, содержащими ЕЕ ⁵ .

* IC₅₀ — концентрация полумаксимального ингибирования, то есть в данном случае концентрация лиганда (эстрогена), при которой связывание с ЭР ингибировано на 50%. Более низкие показатели указывают на высокое сродство к рецептору. ЕЕ присуще максимальное сродство к рецептору, за ним следует Е₂, тогда как для Е₄ сродство как к ЭР α , так и к ЭР β заметно снижено по сравнению с Е₂.

[Эстрогенсодержащие препараты увеличивают риск ВТЭО — наиболее эффективным маркёром высокой эстрогенности служит уровень ГСПС, который значительно повышается при монотерапии гормонами этой группы и снижается при добавлении прогестагенов.]

Важнейшим элементом оценки эстрогенсодержащих препаратов служит определение риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). В эндокринной гинекологии существует аксиома, согласно которой **высокая эстрогенность** сопряжена с увеличением тромбоопасности. Её наиболее эффективным маркером служит уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Концентрация ГСПС значительно повышается при монотерапии лекарственными средствами, содержащими эстрогены, 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 печени³².

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 комбинаций³⁰.

Гормоны против тазовой боли

КОК с E_4 вышел на рынок относительно недавно, и прямых сравнений препаратов, содержащих E_4 и другие эстрогены (как, впрочем, и различные гестагены!), в отношении их терапевтических возможностей не так много. Несомненный интерес для клиницистов представляет увидевшее свет в январе 2025 года итальянское исследование пяти различных КОК и гестагена диеногеста у пациенток с эндометриоз-ассоциированными **хронической тазовой болью, дисменореей и диспареунией**³³.

Анализ всего массива оценок по ВАШ продемонстрировал **облегчение ХТБ** по итогам 6-месячного наблюдения с промежуточной оценкой через 3 мес, при этом улучшение параметров было более выраженным у получавших КОК с E_2 или E_4 ($p \leq 0,001$ через 3 мес; $p \leq 0,009$ через 6 мес). Использование КОК с E_4 /ДРСП было ассоциировано с аналогичными наблюдаемым при назначении препаратов с диеногестом **позитивными изменениями** через 3 и 6 мес, а при сравнении с содержащими E_2 КОК через 6 мес результаты были даже лучше ($p=0,02$).

Содержащие в своём составе E_2 и E_4 КОК, равно как и диеногест, были ассоциированы с более **выраженным облегчением дисменореи и диспареунии** по сравнению с включающими ЕЕ ($p \leq 0,001$). Авторы заключили, что при сопряжённом с эндометриозом болевом синдроме КОК с E_2 или E_4 могут служить альтернативой диеногесту, особенно у не желающих забеременеть женщин.



Современные стандарты оказания медицинской помощи требуют от врача **новых углублённых знаний** не только по своему направлению, но и из других областей медицины. Сегодня акушер-гинеколог должен быть **универсальным специалистом** — оказывать пациенткам психологическую поддержку, консультировать по вопросам модификации образа жизни, помогать с выбором санаторно-курортного лечения.

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 пациенток 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 есть для этого 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/recommend/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. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — 2-е изд. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — 672 с.
11. Kanady W., Barańska A., Malm M. et al. Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010 // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2021. — Vol. 18. — №9. — P. 4638. [PMID: 33925599]
12. Barańska A., Błaszczuk A., Kanady W. et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk assessment: A systematic review and meta-analysis of case-control studies, 2009–2020 // *Cancers (Basel)*. — 2021. — Vol. 13. — №22. — P. 5654. [PMID: 34830807]
13. Barańska A., Dolar-Szczasny J., Kanady W. et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk according to molecular subtypes status: A systematic review and meta-analysis of case-control studies // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14. — №3. — P. 574. [PMID: 35158842]
14. Drab A., Wdowiak K., Kanady W. et al. A global regional comparison of the risk of breast cancer in woman using oral contraceptives: Systematic review and meta-analysis // *Cancers*. — 2024. — Vol. 16. — №23. — P. 4044. [PMID: 39682230]
15. Schmidt M., Lenhard H., Hoenig A. et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2021. — Vol. 147. — №6. — P. 1833–1842. [PMID: 33242131]
16. Abderrahman B., Jordan V.C. Estrogen for the treatment and prevention of breast cancer: A tale of two Karnofsky lectures // *Cancer J.* — 2022. — Vol. 28. — №3. — P. 163–168. [PMID: 35594462]
17. Общая характеристика лекарственного препарата «Эстеретта». — ЛП-№(000350)-(ПГ-РУ) от 3 сентября 2021 года. — URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.
18. 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]
19. Fruzzetti F., Fidicicchi T., Montt Guevara M.M., Simoncini T. Estetrol: a new choice for contraception // *J. Clin. Medicine*. — 2021. — Vol. 10. — №23. — P. 5625. [PMID: 34884326]
20. 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.
21. Abot A., Fontaine C., Buscato M. et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation // *EMBO Mol. Med.* — 2014. — Vol. 6. — №10. — P. 1328–1346. [PMID: 25214462]
22. Gérard C., Blacher S., Communal L. et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation // *J. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 224. — №1. — P. 85–95. [PMID: 25359896]
23. Giretti M.S., Montt Guevara M.M., Cecchi E. et al. Effects of estetrol on migration and invasion in T47-D breast cancer cells through the actin cytoskeleton //

- Front. Endocrinol. — 2014. — Vol. 5. — P. 80. [PMID: 24904530]
24. 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.
25. Кононенко Т.С., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Ефременко Ю.С. Влияние комбинации эстетрола и дроспиренона на менструальную функцию и течение мастопатии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2024. — Т. 23. — №4. — С. 125–131.
26. Селихова М.С., Григорян В.А. Эффективность и безопасность использования комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон, у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желёз // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2024. — Т. 23. — №5. — С. 112–118.
27. Мингареева К.Н., Яцук А.Г. Оценка эффективности и переносимости комбинированного контрацептива, содержащего эстетрол // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2024. — Т. 23. — №2. — С. 112–116.
28. Gemzell-Danielsson K., Apter D., Zatik J. et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: A clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia // BJOG. — 2022. — Vol. 129. — №1. — P. 63–71. [PMID: 34245666]
29. Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C. et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results // Contraception. — 2021. — Vol. 104. — №3. — P. 222–228. [PMID: 34000251]
30. 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]
31. Mawet M., Gaspard U., Foidart J.M. Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first inhuman study to the contraceptive efficacy // Eur. Gynecol. Obstet. 2021. Vol. 3. №1. P. 3–21.
32. 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]
33. Caruso S., Cianci S., Caruso G. et al. Comparative study on the effects of combined oral contraceptives and dienogest in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2025. — Vol. 304. — P. 10–15. [PMID: 39549380]

Научно-практическое издание

**Оразов Мекан Рахимбердыевич, Долгов Евгений Денисович,
Мартьянова Мила Алексеевна**

ВСЕСТОРОННЯЯ ОЦЕНКА

Гормональная контрацепция и женский организм: новый взгляд

Информационный бюллетень
Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Генеральный директор: канд. мед. наук Маклецова Светлана Александровна
Креативный директор: Кристал Виталий Генрихович
Редакционный директор: канд. мед. наук Раевская Ольга Анатольевна
Заместитель редакционного директора по науке: Дьяконов Сергей Александрович
Ответственный редактор: Мартьянова Мила Алексеевна
Ответственный секретарь редакции: Тихонова Валентина Андреевна
Арт-директор: Латипов Абдулатип Абдуллаевич
Препресс-директор: Демкова Нелли Владимировна
Выпускающий редактор: Лакодина Александра Валентиновна
Руководитель группы вёрстки: Скуточкина Юлия Сергеевна
Вёрстка: Калинина Галина Вячеславовна
Корректоры: Соседова Елена Анатольевна, Фридовская Эльнара Умалатовна
Дизайнер: Ильина Анна Алексеевна
Принт-менеджер: Мацнева Елена Дмитриевна

Подписано в печать 21.02.2025. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс»
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.

Отпечатано в типографии ООО ПО «Периодика»
105005, г. Москва, ул. Бауманская, д. 43/1, стр. 1, эт. 2, пом. III, комн. 6





РЕКЛАМА

ПОВЫШАЙ КЛАСС!

гормональной контрацепции



Эстеретта® – оригинальный гормональный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном и дроспиреноном

- Контрацептивная эффективность 99,6%* и восстановление овуляции в первом цикле у 97% женщин**
- Оптимальный контроль цикла**
- Минимальное влияние на прокоагуляционную активность**
- Не влияет на липидный профиль и углеводный обмен**

* Индекс Перля 0,23

** Общая характеристика лекарственного препарата



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



эстеретта®