

Гормональная контрацепция и маммологические риски

Т. Н. Леонидова, В. Н. Микова

Пермский краевой онкологический диспансер

Цель исследования: оценка состояния молочных желез на фоне использования орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Проведено клинико-рентгенологическое обследование 39 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с различными проявлениями доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ). Для контрацепции всем пациенткам рекомендовали оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

Обследование молочных желез выполняли до начала приема гормонального контрацептива, через 3 и 6 месяцев наблюдения, оценивали их консистенцию, контур, симметричность, состояние кожного покрова, а также однородность, болезненность и наличие объемных образований.

Результаты. Через 3 месяца использования орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, было достигнуто достоверное снижение интенсивности мастодинии, особенно при изначально выраженных болях в молочных железах. Через 6 месяцев наблюдения большинство (61,5%) женщин отмечали отсутствие мастодинии. Ультразвуковое исследование показало положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью.

Заключение. Согласно результатам исследования, комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзно-кистозной ДДМЖ и мастодинией.

Ключевые слова: доброкачественные дисплазии молочных желез, мастодиния, оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диеногест.

Hormonal Contraception and Risks for Breast Disorders

T. N. Leonidova, V. N. Mikova

Perm Territorial Oncological Dispensary

Study Objective: To evaluate breast-examination data obtained from women taking an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: As part of the study, we examined 39 female patients, aged 18 to 45, who had various manifestations of benign breast disease (BBD). This included clinical examination and X-ray scanning. For all patients, an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest was recommended as a birth-control method.

Breast examination was done before hormonal contraception was started, and after 3 and 6 months of follow-up. This examination included an assessment of the skin covering the breasts, breast consistency, shape, symmetry, homogeneity, tenderness, and a check for mass lesions.

Study Results: After 3 months of using this oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest, the intensity of mastodynia significantly decreased. This effect was particularly evident in women who had severe breast pain at baseline. After 6 months of follow-up, most women (61.5%) reported no mastodynia. A follow-up ultrasound examination revealed positive changes: the breast ductal network had become less prominent, the milk ducts had normal diameter, and no content was present in the ducts. Resolution of cysts was another finding: most cysts measuring up to 10 mm had completely resolved.

Conclusion: This study showed that a combination of estradiol valerate and dienogest can be considered an acceptable birth-control method for women with breast disorders, particularly fibrocystic breast changes and mastodynia.

Keywords: benign breast disease, mastodynia, oral contraceptives, estradiol valerate, dienogest.

В последние годы проблема заболеваний молочных желез в России сохраняет высокую актуальность, что связано с неуклонным ростом частоты встречаемости онкологических заболеваний данной локализации. Заболеваемость раком молочной железы в мире увеличивается в среднем на 1% в год. По оценкам некоторых авторов, в следующем десятилетии от него будут страдать 5 млн женщин во всем мире. Частота мастодинии в популяции составляет 30–35%, возрастая до 50–70% при наличии сопутствующих гинекологических болезней [2, 5, 8].

Важно помнить, что большинство пациенток с фиброзно-кистозной болезнью нуждаются в эффективной контрацепции. Гормональные контрацептивы не только позволяют избежать нежеланной беременности, но и способствуют регуляции менструального цикла. В последние годы уделяется особое внимание неконтрацептивным эффектам КОК:

снижению риска рака яичников, рака тела матки, доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), внематочной беременности, ВЗОМТ [1–3, 7, 9, 10, 14]. Однако при выборе препарата очень важно учитывать его влияние на состояние молочных желез, особенно если женщина уже страдает ДДМЖ. Усиление мастодинии в первые месяцы использования может привести к отказу от приема КОК.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2015), доброкачественные заболевания молочных желез, а также отягощенная наследственность по раку молочной железы не служат противопоказаниями к приему комбинированных контрацептивов (категория приемлемости — 1). Гормональная контрацепция противопоказана женщинам, страдающим раком молочной железы на момент обследования (категория приемлемости — 4) или имеющим данное заболевание в анамнезе (категория приемлемости — 3) [2, 7, 13].

Леонидова Татьяна Николаевна — к. м. н., главный внештатный специалист акушер-гинеколог-онколог Минздрава Пермского края, заведующая отделением ГБУЗ ПК «ПКОД». 614022, г. Пермь, ул. Баумана, д. 15. E-mail: 89128819266@yandex.ru

Микова Вера Николаевна — к. м. н., врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ПК «ПКОД». 614022, г. Пермь, ул. Баумана, д. 15. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Сведения о влиянии гестагенов на морфофункциональные свойства клеток молочной железы немногочисленны. Возможный механизм положительного действия гормональных контрацептивов на ткани молочных желез заключается в способности стероидов блокировать выработку гонадотропинов и подавлять овуляцию, вызывая децидуальный некроз гиперплазированного эпителия долек и протоков молочных желез, а также снижение пролиферативной активности.

Неконтрацептивные свойства КОК определяет прогестаген, входящий в их состав. Согласно некоторым исследованиям, гестагены не влияют на активность ферментов, контролирующих синтез эстрогенов в молочной железе. Показано, что гестоден и дезогестрел угнетают эстрогениндуцированную пролиферативную активность раковых клеток молочной железы, а левоноргестрел не влияет на нее.

Для молочных желез особенно важен антиминералокортикоидный эффект гестагена, в частности дроспиренона. КОК, содержащие дроспиренон, препятствуют задержке жидкости в организме, уменьшая нагрубание молочных желез в предменструальный период [15, 16]. В исследованиях последних лет выявлено специфическое действие нового гестагена диеногеста, обладающего меньшим пролиферативным влиянием на ткань молочной железы, чем натуральный прогестерон. Установлено, что диеногест препятствует активации ангиогенеза и способен блокировать активирующее действие эстрадиола на рост опухолевых клеток при раке молочной железы [2, 4, 11, 12]. Данные о влиянии различных гестагенов на ткани молочных желез позволяют клиницисту индивидуализировать подбор КОК.

Цель исследования: оценка состояния молочных желез на фоне приема орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» в 2012–2015 гг.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет, клинические и ультразвуковые признаки ДДМЖ, необходимость контрацепции.

Критерии исключения: подозрение на злокачественный процесс в молочной железе, беременность, послеродовой период, лактация, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Нами были обследованы 39 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с ДДМЖ, которые удовлетворяли критериям включения в исследование. В анамнезе у 21 (53,8%) женщины были роды и аборт, у 10 (25,6%) пациенток зарегистрированы только прерывания незапланированных беременностей на ранних сроках (от 5 до 8 недель); 18 (46,2%) участниц в прошлом принимали оральные контрацептивы, 13 (33,3%) использовали барьерные методы контрацепции, а 8 (20,5%) не предохранялись от нежелательной беременности.

Клинико-инструментальное исследование включало сбор жалоб, осмотр и пальпацию молочных желез. Обращали внимание на наличие болей в молочных железах и выделений из сосков. Для объективной оценки выраженности мастодинии использовали ВАШ: 0–3 балла соответствовали легкой степени мастодинии, 4–6 баллов — болевым ощущениям средней интенсивности, 7–10 баллов — интенсивной мастодинии.

При осмотре молочных желез оценивали их консистенцию, контур, симметричность, состояние кожного покрова,

а также однородность, болезненность и наличие объемных образований. Пальпацию молочных желез выполняли в положении пациентки стоя и лежа на спине, пальпировали и регионарные лимфатические узлы (над- и подключичные, подмышечные).

На 5–7-й день менструального цикла проводили УЗИ молочных желез на ультразвуковом сканере LOGIQ S8 (GE Healthcare, США) с мультислотным линейным датчиком (диапазон частот — 8,0–15,0 МГц). Согласно приказу Минздрава России № 154 от 15.03.2006 [6] женщинам старше 40 лет выполняли рентгенологическую маммографию на аппаратах GE Alpha RT (GE Healthcare, США) и GE Performa (GE Healthcare, США). При обнаружении кист делали тонкоигольную биопсию молочных желез, цитологическое исследование пунктата и отделяемого из сосков. Обследование молочных желез осуществляли до начала приема гормонального контрацептива, через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Для контрацепции всем пациенткам рекомендовали оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®, производитель — Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, Германия), предусматривающий более длительный прием активных таблеток (26/2). Подобный режим приема приводит к достижению стабильных сыровоточных концентраций эстрадиола на протяжении всего цикла [16].

Вычисления и статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007 для Windows XP. Для определения различий сравниваемых показателей использовали критерий Мак-Немара. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования все пациентки предъявляли жалобы, характерные для ДДМЖ: на предменструальную мастодинию — 31 (79,5%); ациклическую мастодинию — 3 (7,7%); выделения из сосков — 5 (12,8%). У большинства (79,5%) женщин наблюдали мастодинию умеренной степени, у 12,8% — легкую, и только у 7,7% пациенток отмечали интенсивное нагрубание молочных желез (табл.).

У 33 (84,6%) участниц зафиксировали сочетание болезней молочных желез и гинекологических заболеваний. Среди сопутствующих гинекологических заболеваний преобладали эндометриоз матки ($n = 23$, 69,6%), обильные, частые и нерегулярные менструации (аномальные маточные кровотечения) ($n = 5$, 15,2%), сальпингит и оофорит ($n = 5$, 15,2%).

Клиническое обследование позволило выявить различные варианты ДДМЖ: у 7 (18,0%) женщин — с преобладанием фиброзного компонента; у 21 (53,8%) — смешанную фиброзно-кистозную ДДМЖ. Кроме того, у 11 (28,2%) женщин была отмечена мастодиния без ультразвуковых признаков патологии молочных желез.

При фиброзно-кистозной ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента ультразвуковая эхография молочных желез обнаруживает характерное повышение эхогенности паренхимы вследствие чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов с менее эхогенными железистыми структурами, расширенные млечные протоки с утолщенными стенками и анэхогенным содержимым в просвете. У пациенток со смешанной фиброзно-кистозной ДДМЖ удается четко визуализировать множественные кисты овальной или округлой формы размером от 4,0 мм до 18,0 мм с отчетливыми контурами и отсутствием

внутренних эхосигналов, которые диффузно разбросаны по всей ткани молочных желез. При маммографии фиксируется множество мелких нечетко контурированных очагов уплотнения [3].

Через 3 месяца наблюдения в результате клинико-ультразвукового и рентгенологического исследований было установлено статистически значимое снижение интенсивности мастодинии, особенно у женщин с выраженной ее формой ($p < 0,05$). Четыре пациентки (10,2%) перестали испытывать боли в молочных железах (см. табл.).

По данным ультразвуковой эхографии молочных желез, картина в целом осталась прежней: сохранилась дуктэктазия с анэхогенным содержимым в просвете протоков, размеры кист практически не изменились.

Через 6 месяцев приема эстрадиола валерата и диеногеста большинство (61,5%) женщин отмечали отсутствие боли в молочных железах (при сравнении с исходным показателем $p < 0,01$). На умеренную мастодирию жаловались только 6 (15,4%) пациенток против 31 (79,5%) женщины на старте исследования ($p < 0,01$) (см. табл.).

Ультразвуковая эхография позволила отметить положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью.

У одной пациентки была проведена тонкоигольная биопсия кистозного образования молочной железы размером 18 мм, в ходе динамического наблюдения повторного наполнения кисты не отмечено. Цитологическое исследование пунктата не выявило атипической пролиферации эпителия. Все пациентки продолжили принимать КОК, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Руднева О. Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 1. С. 12–16.
2. Коган И. Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009. № 3. С. 35–40.
3. Коломойцева Т. Н., Орлов О. А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Возможности гормональной контрацепции: методические рекомендации. Пермь, 2010. 43 с.
4. Медицина климатерия / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
5. Мусина Е. В., Коган И. Ю., Тарасова М. А. Лечебное действие дезогестрела при масталгии у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез // *Пробл. репродукции*. 2013. № 5. С. 42–46.
6. О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы: приказ Минздравсоцразвития России № 154 от 15.03.2006. URL: <http://mammologia.com/hiddenmenu/177-153> (дата обращения — 15.05.2016).
7. Прилепская В. Н. Новые возможности и перспективы современной контрацепции (клиническая лекция) // *Пробл. репродукции*. 2009. № 5. С. 63–65.
8. Сметник В. П., Коновалова В. Н., Леонова Н. Ю. Патопфизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы // *Пробл. репродукции*. 2009. № 1. С. 93–99.

Библиографическая ссылка:

Леонидова Т. Н., Микова В. Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 15–17.

Частота мастодинии на фоне приема комбинации эстрадиола валерата и диеногеста (n = 39), n (%)

Мастодиния	До применения препарата	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Интенсивная (7–10 баллов)	3 (7,7)	1 (2,6)*	0
Умеренная (4–6 баллов)	31 (79,5)	19 (48,7)*	6 (15,4)**
Легкая (0–3 балла)	5 (12,8)	15 (38,5)	9 (23,1)
Отсутствует	0	4 (10,2)	24 (61,5)**

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые отличия от исходного показателя: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам исследования, комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзной доброкачественной дисплазией молочных желез и изолированной мастодинией. Динамический режим дозирования препарата, комбинация натурального эстрогена (эстрадиола валерата) и гестагена с антипролиферативными свойствами обеспечивают минимальное количество побочных эффектов со стороны молочных желез. Дальнейшие исследования в этой области позволят индивидуализировать подбор метода контрацепции в зависимости от состояния молочных желез.

9. Хамошина М. Б., Межевитинова Е. А., Руднева О. Д., Иванова Е. В. и др. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11. № 3. С. 41–47.
10. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // *Гинекология*. 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
11. Katsuki Y., Shibutani Y., Aoki D., Nozawa S. Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins // *Cancer*. 1997. Vol. 79. N 1. P. 169–176.
12. Moore C., Kohler G., Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest // *Drug of Today*. 1999. Vol. 35. N 6. P. 41–52.
13. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception / The ESHRE capri Workshop Group // *Human Reprod. Update*. 2005. Vol. 11. N 5. P. 513–525.
14. Otto C., Fuchs I., Altmann H., Klewer M. et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. N 8. P. 3952–3959.
15. Schindler A. E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas*. 2003. Vol. 46. N 1. P. S7–16.
16. Zeun S., Lu M., Uddin A., Zeiler B. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2009. Vol. 14. N 3. P. 221–232. ■