

Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски

И. В. Мадянов, Т. С. Мадянова

Согласно последним российским [1] и международным [2] рекомендациям, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — самый эффективный метод лечения климактерических расстройств и предупреждения заболеваний, связанных с возрастным дефицитом эстрогенов у женщин. Тем не менее, использование МГТ женщинами переходного и зрелого возраста в большинстве стран мира, включая РФ, остается относительно низким. В развитых европейских странах препараты МГТ принимают около 37% женщин, перешагнувших 50-летний рубеж, в США — 25%, странах Латинской Америки — 12,5%, Японии — 4%, России — 2,8% [3].

Согласно нашим данным [4], более трети женщин (35,6%), имеющих формальные показания к назначению МГТ, высказывают опасения, что этот вид лечения способен «спровоцировать какую-нибудь онкологию». Еще выше этот показатель оказался у врачей. В частности, практически каждый второй (47,5%) врач-интернист при анонимном анкетировании связывает с МГТ увеличение онкологических рисков [4].

Такое отношение к МГТ со стороны ее потенциальных пользователей и определенной части врачей диктует необходимость освещения вопросов касательно возможных онкологических рисков при использовании этого эффективного метода лечения возрастных расстройств у женщин зрелого возраста.

При обсуждении перспектив назначения МГТ как женщины, так и врачи-интернисты, судя по результатам анкетирования, чаще всего опасаются рака молочной железы (РМЖ) [4]. Рассмотрим, насколько эти опасения оправданы.

Менопаузальная гормональная терапия и риск рака молочной железы

Установлено большое число факторов риска РМЖ (наследственность, возраст, избыточный вес, злоупотребление алкоголем, курение и др.), тем не менее, в сознании многих женщин и немалой части интернистов прочно закрепилась мысль, что основным провоцирующим моментом для возникновения и прогрессирования этой патологии являются гормоны. Причем для обывателя это — просто половые гормоны как таковые, а для медицинских работников — именно эстрогены.

Значительный урон репутации МГТ был нанесен предварительными выводами крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative Women's Health Initiative, WHI), в ходе которого было зафиксировано увеличение частоты РМЖ у женщин, получающих МГТ комбинированными гормональными препаратами [5]. Несмотря на все последующие замечания о некорректности этих выводов, в том числе из-за серьезных методических недостатков, допущенных при формировании групп женщин — участниц WHI, применении в исследовании «устаревших» гормональных средств [6], негативные отголоски этого исследования все еще дают о себе знать и в настоящее время.

В этой связи есть смысл напомнить, что средний возраст женщин, участвовавших в WHI, составил 63 года. Это возраст, на который приходится самый пик заболеваемости РМЖ [6]. Тогда как, согласно современным подходам, проведение системной МГТ у женщин в возрасте старше 60 лет не рекомендуется [1, 2].

Кроме того, в ходе WHI применялись конъюгированные эквинные (конские) высокодозные (0,625 мг) эстрогены (КЭЭ), которые в настоящее время практически не используются, а в качестве прогестерона применяли медроксипрогестерона ацетат (МПА), который известен своей способностью усиливать пролиферацию эпителия молочных желез [6] и увеличивать риск РМЖ [7]. Если же использовать в качестве эстрогенного компонента современные биоидентичные эстрогены эстрадиола валерат или эстрадиол-17β, а вместо МПА натуральные прогестагены типа микронизированного прогестерона или дидрогестерона, то риск РМЖ окажется невысоким [2].

Еще одной существенной особенностью женщин, участвовавших в WHI, явилось преобладание среди них лиц с избыточной массой тела и ожирением (ОЖ), что могло также повлиять на риск РМЖ, так как значение ОЖ в качестве независимого фактора риска РМЖ на сегодняшний день является общепризнанным фактом [8].

Считается, что при корректировке результатов WHI с учетом всех очевидных факторов риска РМЖ вывод о провоцирующем влиянии МГТ на развитие этой патологии выглядит статистически неубедительным [9].

Есть мнение, что МГТ скорее не провоцирует развитие РМЖ, а стимулирует рост изначально имеющейся опухоли. Если, как полагают эксперты Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), МГТ и повышает риск РМЖ, то совсем незначительно: менее чем 0,1% в год, или менее одного случая на 1000 женщин на год использования. Этот уровень схож или даже ниже, чем при наличии у женщины таких очевидных факторов риска РМЖ, как гиподинамия, ОЖ, употребление алкоголя [2].

Таким образом, при назначении МГТ важно учитывать уже имеющиеся у женщины риски РМЖ и ориентировать ее

в первую очередь на устранение управляемых рисков. Как следует из данных табл. 1, устранение таких поведенческих факторов риска РМЖ, как курение, употребление алкоголя, метаболический синдром, ключевым компонентом которого, как известно, является абдоминальное ОЖ, могут принести куда более значительную пользу в плане профилактики РМЖ, чем потенциальный вред, связанный непосредственно с МГТ.

Группы и факторы риска	Относительный риск
Избыточное употребление алкоголя*	1,2
МГТ комбинированными гормональными средствами в исследовании WHI **	1,26
Курение	1,26
Менархе до 12 лет	1,3
Менопауза в возрасте старше 55 лет	1,5
Метаболический синдром в постменопаузе***	1,6
Нерожавшие женщины или женщины с первыми родами в возрасте старше 30 лет	1,7
Семейный анамнез рака молочной железы****	
• до менопаузы	1,8
• после менопаузы	1,3
Возраст старше 65 лет	5,8

Примечание. * Риск напрямую зависит от дозы, а не вида употребляемого алкоголя. Прием 10 г алкоголя в день увеличивает риск на 10% [11].
 ** В качестве эстрогенного компонента использовались КЭЭ, в качестве гестагена — синтетический прогестин медроксипрогестерон ацетат [9]. *** Прибавка массы тела в пре- и постменопаузе повышает риска развития РМЖ на 50%, и, наоборот, снижение массы тела на 5–10% может снизить риск на 25–40% [8]. **** Наличие одного родственника 1-й степени родства с РМЖ увеличивает риск в 2 раза, двух — в 3 раза, трех и более — в 4 раза [12].

Надо иметь в виду, что комбинированная МГТ может повышать плотность молочных желез, что в свою очередь осложняет скрининг и увеличивает частоту проведения маммографии [13]. У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез маммографию следует проводить ежегодно [2].

Если речь идет о МГТ у женщины с удаленной маткой, то риск РМЖ еще ниже. В этих случаях женщине достаточно получать монотерапию эстрогенами, которая в сравнении с комбинированной МГТ ассоциирована с меньшими рисками РМЖ [1, 2]. Есть даже сведения, что монотерапия эстрогенами способна снижать риск РМЖ. Об этом, в частности, свидетельствовали результаты исследования WHI, в котором при монотерапии использованы КЭЭ. Их назначение в течение 7,1 года наряду со снижением смертности обеспечивало снижение РМЖ [14]. Предполагается, что в низкой эстрогеновой среде дополнительно введенные эстрогены способны запускать в раковых клетках молочной железы процессы апоптоза [1].

Относительно настороженности по поводу возможного возникновения РМЖ у женщин зрелого возраста следует еще раз подчеркнуть важность скрининга этой патологии, который регламентируется соответствующими нормативными документами [15, 16] и клиническими рекомендациями [17].

Наряду с РМЖ, у врачей и пациенток перед началом МГТ могут возникать опасения по поводу злокачественных поражений других органов.

Менопаузальная гормональная терапия и рак различных локализаций

Получить представление о соотношении МГТ с раком других локализаций можно из данных табл. 2, где мы в адаптированном для интернистов виде попытались отразить ключевые положения рекомендаций IMS (2016) и обзоров, посвященных данной проблеме [2, 10].

Локализация рака	Имеющиеся сведения о влиянии МГТ
Рак эндометрия	Монотерапия эстрогенами связана с повышением риска. Для защиты эндометрия нужны адекватные дозы и продолжительность приема прогестагена
Рак шейки матки	Отсутствие повышения риска
Рак яичников	Взаимосвязь остается неизвестной
Гепатоцеллюлярный рак	Четкая связь отсутствует
Рак желудка, пищевода и желчного пузыря	Мало исследований, в которых бы оценивалась связь. Применение МГТ может быть связано со снижением риска рака желудка
Рак легких	Ни одно из двух исследований WHI (монотерапия эстрогенами и эстрогены + прогестины) не выявило увеличения риска рака. Курение при комбинированной МГТ (эстрогены + прогестины) в течение 10 и более лет является важным фактором риска рака легких
Колоректальный рак	В большинстве наблюдательных исследований показано уменьшение риска при использовании пероральной МГТ. В трех метаанализах установлено снижение риска при МГТ и то, что этот позитивный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии. В исследовании WHI зафиксировано, что монотерапия эстрогенами не влияет на риск, тогда как комбинированная МГТ (эстрогены + прогестагены) его снижает, но только при локализованных формах. Там, где отмечалось распространенное заболевание, было большее вовлечение лимфоузлов и выявлялась более запущенная стадия рака. При оценке влияния тиболона на частоту возникновения переломов было показано, что он снижал риск рака толстой кишки у женщин в возрасте 60–79 лет. МГТ не следует применять с единственной целью профилактики колоректального рака

Как следует из представленных сведений, ни про одно из перечисленных онкологических заболеваний нельзя сказать, что оно может быть спровоцировано МГТ. Назначение МГТ предполагает дифференцированный подход. К примеру, при сохранной матке в схему МГТ наряду с эстрогенами следует обязательно включать для защиты эндометрия прогестагены, в противном случае риск рака эндометрия будет возрастать.

В рекомендациях IMS указано на протективное действие МГТ в плане предупреждения отдельных видов рака. Однако, судя по тональности данных рекомендаций, отношение к этим благоприятным эффектам МГТ со стороны клиницистов должно быть сдержанное. В частности, указывается, что, несмотря на профилактические эффекты

МГТ в плане колоректального рака, это не может служить единственной целью при ее назначении женщинам зрелого возраста. То же самое, видимо, касается и снижения при использовании МГТ риска рака желудка.

Установлено нейтральное действие комбинированной МГТ в отношении рака легких, и оно, судя по всему, никак не модифицирует влияние на легкие такого важного фактора риска, как курение [2].

Заключение

Таким образом, современная МГТ при учете противопоказаний, дифференцированном подходе к ее назначению с акцентом на индивидуальные особенности женщины (наличие внутренних и поведенческих факторов риска), соблюдении рекомендуемой длительности проведения и соответствующем контроле за состоянием органов-мишеней позволяет достичь целевых результатов лечения без увеличения онкологических рисков.

Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 1 5–4/10/2–5804.
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.
3. Юренева С. В., Ермакова. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе // *Гинекология*. 2017; 1: 21–26.
4. Мадянов И. В., Мадянова Т. С. Менопаузальная гормонотерапия: чего опасаются женщины и врачи-интернисты // *Здравоохранение Чувашии*. 2018; 1. DOI: 10.25589/GIDUV.2018.54.10845.
5. Балан В. Е., Андреева Е. Н., Ильина Л. М. ЗГТ и рак молочной железы: хронология научных доказательств и причины необоснованного устойчивого страха. Обзор // *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 94–102.
6. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И. Менопаузальная гормональная терапия. Онкологические риски // *Онкогинекология*. 2015; 2: 41–46.
7. Иловайская И. А., Войташевский К. В. Молодильные яблоки XXI столетия. Менопаузальная гормональная терапия: возможность и риски // *Status Praesens*. 2015; 5: 80–86.
8. Плохая А. А., Румянцев П. О. Ожирение и рак молочной железы. В кн.: Ожирение у женщин / Под ред. Г. А. Мельниченко, Н. К. Никифоровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 178–207.
9. Anderson G. L., Chlebowski R. T., Rossouw J. E. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. 2006; 55: 103–115.
10. Керчелаева С. Б., Сметник А. А., Беспалов В. Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема // *Русский медицинский журнал*. 2016; 15: 1018–1025.
11. Нелюбина Л. А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания // *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2014; 6: 1919–1927.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease // *Lancet*. 2001; 358 (9291): 1389–1399.
13. Chlebowski R. T., Hendrix S. L., Langer R. D. et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial // *JAMA*. 2003; 289: 3243–3253.
14. Anderson G. L., Judd H. L., Kaunitz A. M. et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial // *JAMA*. 2003; 290: 1739–1748.
15. Приказ МЗ РФ № 5 72н от 01.11.2012. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования ВРТ)».
16. Приказ МЗ РФ № 915н от 15.11.2012. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»».
17. Овсянникова Т. В. Программа обследования и лечения пациенток с заболеваниями молочных желез в практике акушера-гинеколога // *Гинекология*. 2017; 19 (1): 37–41.
18. Зайдиева Я. З. Менопаузальная гормональная терапия: риск развития рака органов репродуктивной системы и его рецидивов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 6: 105–111. DOI: 10.17116/rosakush2016166105–111.

И. В. Мадянов*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. С. Мадянова**

* ГАУ ДПО ИУВ МЗ ЧР, Чебоксары

** ООО МЦ «Айболит М», Чебоксары

¹ Контактная информация: igo-madyanov@yandex.ru

Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски/ И. В. Мадянов, Т. С. Мадянова
Для цитирования: Лечащий врач № 12/2018; Номера страниц в выпуске: 38-40
Теги: женщины, климактерические расстройства, дефицит эстрогенов

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.