

¹ГОУ ВПО Санкт-Петербургская медицинская педиатрическая академия,
²ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНТРАЦЕПЦИИ

Е.А.Ульрих^{1,2}, Г.Ф.Кутушева¹, А.Ф.Урманчева²

Планирование деторождения – одна из основ современной цивилизации. Для этого существует множество способов современной контрацепции. Закономерным становится вопрос, насколько каждый из этих методов онкологически безопасен. В статье проанализированы риски развития основных злокачественных новообразований в зависимости от методов контрацепции.

Современные методы контрацепции должны не только защищать от нежелательной беременности, но и сохранять здоровье. В настоящее время существует широкий спектр контрацептивных средств и методов, основными из которых являются:

Естественный (биологический):

- календарный,
- метод оценки шеечной слизи,
- симптотермальный.

Барьерный:

- механический (презервативы, диафрагмы),
- химический (спермициды).

Пероральные гормональные контрацептивы.

Внутриматочная контрацепция (ВМК).

- инертная,
- гормональная.

Стерилизация

- мужская,
- женская.

Эффективность контрацепции определяется подсчетом числа незапланированных беременностей, которые наступают во время определенного периода использования метода контрацепции. Один из наиболее популярных и достоверных способов такой оценки является Индекс Перля. Индекс Перля назван по имени американского биолога Реймонда Перля (1879–1940) и показывает эффективность выбранного метода контрацепции. Индекс Перля равен числу зачатий в течение одного года у 100 женщин при использовании того или иного метода

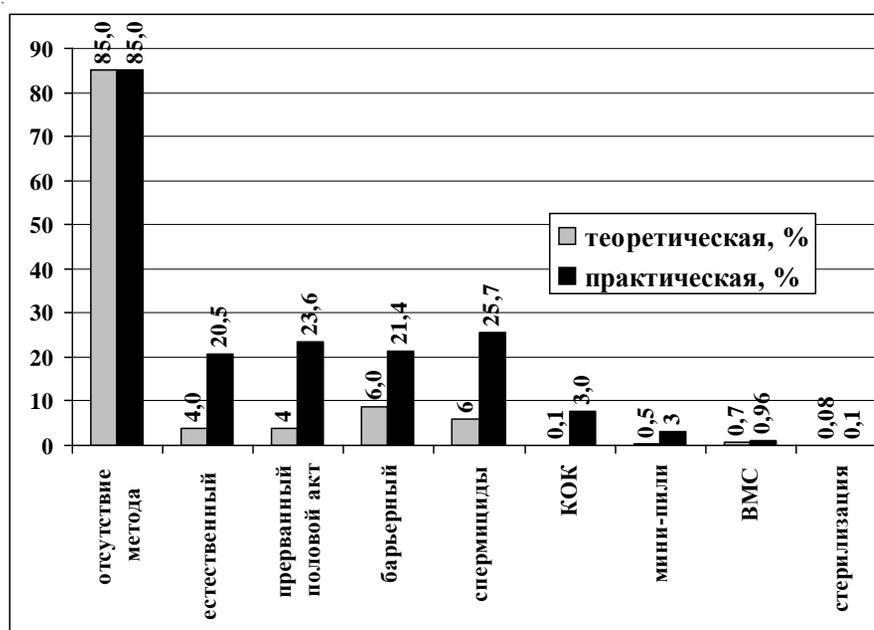


Рис.1. Теоретическая и практическая эффективность контрацепции, США [2].

контрацепции и характеризует его контрацептивное действие. Чем ниже этот показатель, тем надёжней метод контрацепции.

Однако, оценивая эффективность метода контрацепции, необходимо различать теоретическую и практическую эффективность:

- теоретическая эффективность обусловлена свойствами самого контрацептива и представляет собой число предполагаемых беременностей в течение первого года контрацепции;

- практическая (клиническая) эффективность обусловлена правильностью использования метода и представляет собой число наступивших беременностей в течение первого года использования контрацепции (учитывая погрешности при использовании метода).

Эффективность методов контрацепции представлена в рис.1.

Естественный метод (или биологический метод, или периодическое воздержание) основан на определении естественных признаков и симптомов фертильной фазы менструального цикла. Этот метод должен учитывать разницу между жизнеспособностью сперматозоидов в женских половых путях (2-7 дней) и продолжительностью жизни яйцеклетки (1-3 дня). *Ритмический или календарный метод* возможно использовать только при регулярном менструальном цикле. При среднем, 28-дневном цикле «опасными» для зачатия днями будут с 10-го по 17-й день цикла. Дни с 1-го по 9 и с 18 по 28-й считаются «безопасными». *Метод оценки шеечной слизи* основан на наблюдении изменений шеечной слизи, которая в перiovуляторный период выделяется в большем количестве и становится более клейкой и жидкой. Половые сношения разрешаются, начиная с 4-го дня после последнего дня выделения клейкой жидкой слизи. У большей части женщин (95%) выделения отмечаются в течение 4-12 дней, следовательно, от большинства пар этот метод требует продолжительного воздержания. *Симптомтермальный метод* сочетает в себе оценку нескольких критериев, как минимум шеечной слизи и базальной температуры. Этот метод более сложен, но его эффективность выше (при правильном использовании – только 2 неудачи на 100 женщин в год [2]).

Таким образом, поскольку естественный метод контрацепции не требует никаких дополнительных медикаментозных средств, не возникает сомнений в его канцерогенной безопасности.

Барьерные методы контрацепции были самыми распространёнными со времени появления письменности. В настоящее время их значение повышается в связи с распространением инфекций, передаваемых половым путем. Доказано, что только презерватив предохраняет от ВИЧ-инфекции. Благодаря защите от инфекций передаваемых половым путем, снижается риск воспалительных заболеваний малого таза и бесплодия.

Действие *спермицидов*, используемых для контрацепции, направлено на инактивацию сперматозоидов во влагалище с помощью гелей, кремов, суппозиторий, губок, содержащих химические вещества. Эффективность варь-

ирует от 1 до 30% неудач в течение первого года применения. Спермициды демонстрируют свою эффективность, инактивируя некоторые инфекции, передаваемые половым путем, кроме ВИЧ, гонореи и хламидиоза [39].

Данных о серьезных побочных эффектах, связанных с безопасностью применения на протяжении всего времени использования, не найдено. Один из возникавших вопросов – возможная связь между использованием спермицидов и врожденными аномалиями развития плода или спонтанными выкидышами. На основании мета-анализа был сделан вывод, что данных, подтверждающих эту гипотезу, не достаточно. Спермициды не проникают через слизистую влагалища в дозах, достаточных для системного действия [39].

Таким образом, по имеющимся литературным данным, барьерные методы контрацепции не обладают канцерогенным риском.

Женская стерилизация впервые предложена в 1823 году Джеймсом Бланделлом из Великобритании, рекомендовавшим тубэктомии в качестве этого метода. В Великобритании к 40 годам более 20% мужчин и женщин подвергали себя стерилизации, в Соединенных Штатах – около 36%. В настоящее время благодаря современным лапароскопическим технологиям, женская стерилизация является безопасной операцией. Смертность, связанная со стерилизацией, в настоящее время не превышает 1,5 на 100000 операций, то есть ниже, чем при вынашивании ребенка (8 на 100000 родов, по данным Соединенных Штатов). Неудачи данного метода контрацепции составляют лишь 9 беременностей на 1000 процедур в течение первого года, что соответствует аналогичному показателю при мужской стерилизации. Одним из недостатков метода является его необратимость.

В результате тубэктомии наблюдается снижение риска развития рака яичника, что подтверждено большинством исследований в этой области [31]. Так, по данным когортного исследования Nurses' Health Study, включившим 121 700 участниц за 12-летний период, снижение риска зафиксировано на 67% [17]. Механизм такого эффекта неясен, но подтвержден практически всеми имеющимися публикациями в этой области.

Таким образом, женская стерилизация обладает протективным свойством по отношению к развитию рака яичника, способствуя снижению риска его развития.

Мужская стерилизация (вазэктомия) – блокирование проходимость семявыносящего протока (пересечение), что предотвращает попадание сперматозоидов в сперму. Эффективность этого метода, как и женской стерилизации приближается к 100%, но недостатком также является необратимость. Данный метод контрацепции долгое время был наиболее популярным в Соединенных Штатах, однако после конца 1990-х годов заметен спад его использования в связи с публикациями, где говорится о возможной связи вазэктомии и рака простаты. Это заключение основано на мета-анализе Dennis L.K. et al., опубликованном в 2004 г. [11]. По данным всех имеющихся

когортных исследований относительный риск рака простаты составил 1,22, по результатам популяционных случай-контроль исследований – 1,14, а госпитальных случай-контроль исследований – 1,80. Суммировав все имеющиеся сведения, общий относительный риск составил 1,31 (рис.2). Учитывая имеющиеся противоречивые данные, Экспертная группа ВОЗ инициировала госпитальное случай-контроль исследование на базе трех стран (Китай, Непал, Республики Кореи) с низкой заболеваемостью раком простаты. В исследование были включены 294 больных раком простаты и 879 мужчин конт-

рольной группы. В результате исследования относительный риск для мужчин после вазэктомии составил 1,21, не было выявлено зависимости от времени с момента стерилизации и возраста выполнения вазэктомии. Риск для локализованного заболевания составил 1,02, для распространенных стадий – 1,41. [32].

Экспертной группой ВОЗ были сделаны выводы об отсутствии значительного увеличения риска для рака простаты в зависимости от вазэктомии в развивающихся странах, где заболеваемость данной опухолью низкая.

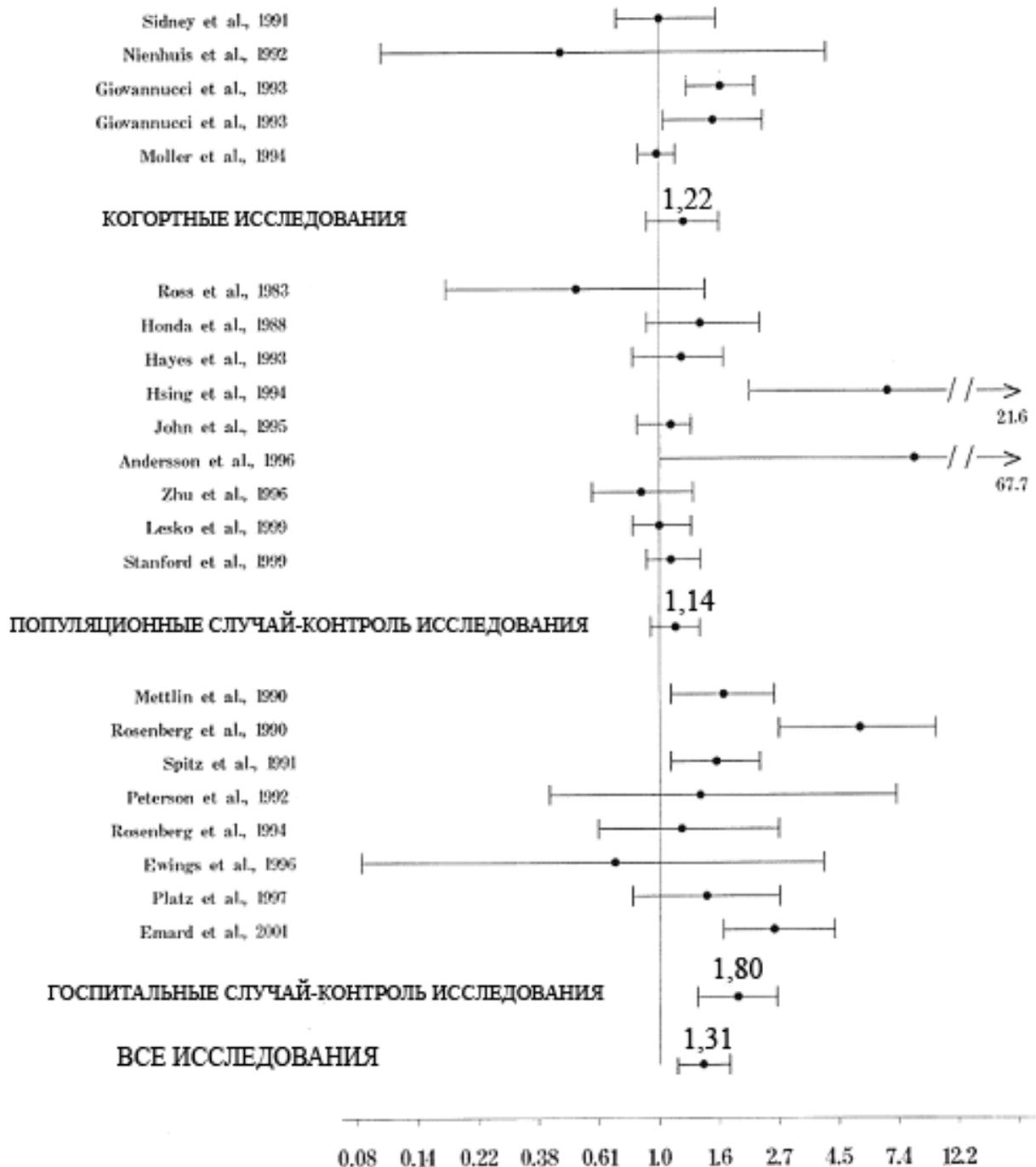


Рис.2. Относительный риск рака простаты после вазэктомии [11].

Внутриматочная контрацепция (ВМК) основана на механическом воздействии, сперматотоксическом действии и торможении миграции сперматозоидов, а также abortивным действием за счет гиперпростагландинемии и увеличения тонуса матки, и ускорении перистальтики маточных труб. Более 100 миллионов женщин во всем мире полагаются на данный вид контрацепции, продемонстрировавший свою высокую эффективность (рис.1).

Онкологическую безопасность данного метода контрацепции прекрасно иллюстрирует работа, выполненная среди 5 тысяч женщин Санкт-Петербурга, пользовавшихся ВМК [5]. Частота выявления преинвазивного рака шейки матки среди них составили лишь 0,02%, инвазивного рака также лишь 0,02%. Использование ВМК, особенно более 60 месяцев, может в 11,4% сопровождаться гиперплазией эпителия цервикального канала, имеющего реактивную природу и транзиторный характер без признаков атипичии и выраженной пролиферации. Железистая гиперплазия эндометрия и атипичная гиперплазия эндометрия встречаются не чаще, чем в контрольной группе. Не отмечено увеличения частоты выявления рака тела матки, рака яичника и рака молочной железы.

Таким образом, внутриматочная контрацепция не несет онкологического риска.

Пероральная гормональная контрацепция

Впервые гормональные контрацептивы начали использовать в конце 1950-х годов. Действие препаратов направлено на подавление овуляции за счет гестагеновых и/или эстрогеновых компонентов, входящих в их состав.

Пероральные гормональные контрацептивы классифицируют на:

Комбинированные оральные контрацептивы (эстроген/гестагеновые)

- Микродозированные (15-20 мкг этинилэстрадиола/сут.+гестаген)
- Низкодозированные (30-35 мкг этинилэстрадиола/сут. +гестаген)
- Высокодозированные (50 мкг этинилэстрадиола/сут.+гестаген.)

Чистые гестагеновые (Мини-пили)

В настоящее время с целью контрацепции нашли широкое применение комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с максимально сниженным содержанием гормонального компонента и с минимальными побочными эффектами, с этой целью преимущественно используются микро- и низкодозированные препараты. В зависимости от схемы комбинации и приема эстрогена и гестагена КОК разделяют на монофазные, двухфазные и трехфазные. Различаются препараты и в зависимости от гестагенового компонента (производные тестостерона трех поколений, производные прогестерона, производные спиронолактона).

С начала внедрения данного метода контрацепции более 220 миллионов женщин пользовались противозачаточными лекарствами. В настоящее время пользуются более 60 миллионов человек. Женщины, начавшие пользоваться гормональными контрацептивами с 20 лет, только сейчас достигли возраста 50-60-70 лет, когда наиболее высока онкологическая заболеваемость [3].

К 1980-м годам оставалась неясной роль гормональных контрацептивов в риске развития злокачественных новообразований у женщин. В настоящее время имеются данные более 100 эпидемиологических исследований, оценивающих канцерогенный риск гормональных контрацептивов по отношению к ряду ведущих злокачественных опухолей у женщин [1].

Гормональные контрацептивы и риск развития рака молочной железы (РМЖ)

К концу 1990-х годов группой **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer** были оценены данные 54 исследований (случай-контроль и когортных), включивших более 53 297 больных раком молочной железы и 100 239 здоровых женщин [18]. В результате анализа полученных данных было отмечено незначительное увеличение относительного риска для развития рака молочной железы среди женщин, пользующихся гормональными контрацептивами или пользовавшимися в недавнем времени (1,24). Через 1-4 года после прекраще-

Таблица 1
Использование комбинированных оральных контрацептивов и риск развития рака молочной железы [7, 36, 25, 20, 12, 13]

Авторы	Страна, дизайн исслед.	Возраст во время исслед.	N	Относительный риск, вариант использования КОК		
				Когда-либо / никогда	Длительное использование	Настоящее время/ недавнее
Brinton et al., 1998	США, случай-контроль	<55	1 950	1,14	1,27	неизв.
Van Hoften et al., 2000	Нидерланды, когортное	42-63	12 184	1,31	1,43	неизв.
Marchbanks et al., 2002	США, случай-контроль	35-64	9 257	0,9	0,9	1,0
Kumle et al., 2002	Норвегия, Швеция, когортное	30-49	103 027	1,3	1,3	1,6
Dumeaux et al., 2003	Норвегия, когортное	30-70	96 362	1,25	1,4	1,06
Dumeaux et al., 2004	Норвегия, когортное	30-70	86 948	неизв.	1,29	неизв.

Таблица 2

Использование комбинированных оральных контрацептивов и риск развития рака молочной железы среди BRCA- носительниц [15, 28, 27, 16, 8]

Авторы	Страна, дизайн исслед.	Возраст во время исслед.	N	Относительный риск, вариант использования КОК		
				Когда-либо / никогда	Длительное использование	Настоящее время/ недавнее
Grabrick et al., 2000	США, когортное	21-88	6 150	1,4	1,3	1,0
Narod et al., 2002	случай-контроль, 11 стран	<60	1 311	BRCA1 – 1,20 BRCA2 – 0,94	> 5 лет: BRCA1 – 1,36 BRCA2 – 0,82	BRCA1 – 1,03
Milne et al., 2005	случай-контроль, США, Канада, Австралия	<40	1 971	BRCA1 – 0,22 BRCA2 – 1,02	> 5 лет: BRCA1 – 0,22 BRCA2 – 1,34	BRCA1 – 0,16 BRCA2 – 0,43
Haile et al., 2006	случай-контроль, США, Канада, Австралия	<50	804	BRCA1 – 0,77 BRCA2 - 1,62	> 5 лет: BRCA1 – 0,80 BRCA2 - 2,06	BRCA1 – 0,63 BRCA2 – 1,62
Brohet et al., 2007	Ретроспективное когортное, Великобритания, Франция, Нидерланды	>18 <1920г.р.	1 593	BRCA1 – 1,47 BRCA2 - 1,49	BRCA1 – 1,51 BRCA2 – 2,27	BRCA1 – 1,35 BRCA2 – 1,75

ния приема риск становится 1,16, через 5-9 лет после прекращения приема – 1,07. Небольшое увеличение риска не было связано с длительностью, типом и дозой препаратов. Через 10 лет после прекращения использования гормональных контрацептивов риск для развития РМЖ становился таким же, как и для женщин, никогда не пользовавшихся гормональными препаратами (1,01).

Первоначально оцененное как большее увеличение риска среди женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте, объяснилось впоследствии более тщательным вниманием со стороны специалистов и как следствие выявление РМЖ в более ранних стадиях. Однако два крупных случай-контроль исследования, выполненных в США, продемонстрировали увеличение риска среди женщин моложе 35 лет, использовавших КОК более 5 лет [7] и 10 лет [37] независимо от методов наблюдения и диагностики заболевания. В свою очередь, исследование, выполненное Women's CARE (Contraceptive and Reproductive Experience), опубликованное в 2002 году [25] не продемонстрировало увеличение риска среди женщин, начавших прием моложе 20 лет (относительный риск 1,0). Наоборот риск был незначительно выше среди женщин, начавших прием в возрасте 35-39 лет (относительный риск - 1,2), причем в возрасте 45-64 лет риск оказался 1,5 для пользователей низкодозированными КОК. Исследование Women's Lifestyle and Health [20] показало несколько больший риск среди женщин, начавших прием моложе 20 лет, но различие было статистически недостоверным.

Women's Lifestyle and Health когортное исследование собрало данные о 103 000 женщинах в возрасте 30-49 лет на момент включения. Набор материала был осуществлен в начале 1990-х гг. [20]. Женщины наблюдались в течение 10 лет в медицинских центрах Норвегии и Швеции, у 1008 из них развился РМЖ. Риск в группе когда-либо использовавших КОК составил 1,3 и 1,6 среди использовавших на момент постановки диагноза. Среди

ранее пользовавшихся КОК риск составил 1,2. Исследование не продемонстрировало увеличения риска в зависимости от длительности приема КОК. Чем дольше был период после прекращения приема КОК, тем ниже оказывался риск развития РМЖ (2 года прекращения приема – риск 1,6; 10-14 лет прекращения – 1,2), табл.1.

Длительность использования КОК и риск развития РМЖ детально изучены в большом когортном исследовании Van Hoften *et al.* [36]. Более 12 000 женщин наблюдались в течение 7 лет в возрасте 42-63 лет в Нидерландах. Относительный риск для женщин, когда-либо использовавших КОК составил 1,31. Длительность приема КОК не ассоциировалась с увеличением риска (1,43), однако больший риск оказался среди женщин старше 55 лет и использовавших КОК более 10 лет (2,1), табл.1.

Women's CARE исследование основано на анализе данных 4575 больных РМЖ и 4682 здоровых женщин в возрасте от 35 до 64 лет, интервьюированных в течение 1994 и 1998 гг. в Соединенных Штатах. Данное исследование в целом не продемонстрировало увеличения риска РМЖ среди пользующихся КОК женщин (риск 1,0). Не увеличивался риск и при длительном использовании препаратов (> 5 лет - относительный риск 0,9), табл.1. Не было выявлено зависимости от дозы препаратов (высокодозированные – риск 0,7, низкодозированные – риск 1,0). Дифференцировались риски в отношении **гестагенового компонента** (Дезогестрел, Норгестимат, Гестоден, Левоноргестрел, Норгестрел, Этинодиол ацетат). Риск был повышен лишь для Норгестрела (1,4) и Этинодиола ацетата (3,5) [9].

В Норвежском когортном [12] исследовании также детализировались риски для различных типов КОК. Исследование явилось продолжением ранее упоминавшегося Women's Lifestyle and Health анализа и собрало данные о почти 96 000 женщинах, среди которых развился 851 случай инвазивного РМЖ, табл.1. Относительный риск для пользователей КОК составил 1,25 и увеличивал-

Таблица 3

Результаты мета-анализа 28-ми исследований риска развития рака шейки матки в зависимости от длительности приема комбинированных оральных контрацептивов [35]

Дизайн исследования	Длительность приема КОК		
	<5 лет	5-9 лет	? 9 лет
Когортные	1,8	2,2	3,3
Случай-контроль	1,1	1,5	2,0
Все исследования	1,1	1,6	2,2
HPV-положительные	0,9	1,3	2,5
HPV-отрицательные	0,9	0,9	1,3
Инвазивный РШМ	1,1	1,4	2,0
Ca in situ colli uteri	1,3	2,1	2,4
Плоскоклеточный РШМ	1,1	1,5	2,0
Железистый РШМ	1,5	1,7	2,8

Таблица 4

Результаты мета-анализа 28-ми исследований риска развития рака шейки матки в зависимости от времени прекращения и длительности приема комбинированных оральных контрацептивов [35]

Длительность прекращения приема КОК	Длительность приема КОК	
	<5 лет	≥ 5 лет
<8 лет	1,4	2,1
≥ 8 лет	1,1	1,4

Таблица 5

Риск развития различных вариантов рака шейки матки в зависимости от длительности приема комбинированных оральных контрацептивов, рандомизированный по наличию/отсутствию HPV в контрольной группе [6, 24, 33]

Авторы	Вариант РШМ	Длительность приема КОК	Риск, серологически рандомизированный по HPV инфекции	
			нет	да
Madeleine et al., 2001	Аденокарцинома in situ шейки матки	Не использовали	1,0	-
		Когда-либо	2,7	4,0
		1-5	2,1	-
		6-11	3,4	-
		≥ 12	5,5	-
			p < 0,0001	
Berington et al., 2002	Инвазивный РШМ	Не использовали	1,0	1,0
		1-4	1,9	1,6
		5-9	2,6	1,9
		≥ 10	3,6	2,8
Shields et al., 2004	Инвазивный плоскоклеточный РШМ	Не использовали	-	1,0
		< 5	-	0,6
		5-10	-	0,7
		> 10	-	0,5

ся через 10 лет приема препаратов до 1,40. Длительность приема преимущественно усугубляла риск развития РМЖ, нежели период прекращения приема КОК. При сравнении типов КОК были выявлены увеличивающийся риск для РМЖ среди препаратов **1-го и 2-го поколения** (через три года приема - 1,21 и 1,45 соответственно). Тогда как риск для препаратов **3-го поколения** через три года приема составил 1,11, а для **мини-пили** – 1,14. В зависимости от кумулятивной дозы **эстрогенового компонента** риск был соответствующим: <50 мг - 1,38; 50-99мг – 1,30; >100мг – 1,49. В зависимости от кумулятивной дозы гестагенного компонента риск был соответствующим: Норэтистерон < 1 г – 1,2; Левоноргестрел < 0,3 г – 1,31; Мегестрол <1,5 г – 1,45; Дезогестрел <0,1 г – 0,63; Хлормадион ацетат < 0,3 г – 1,85.

Использование **чистых гестагенов** не продемонстрировало увеличения риска развития РМЖ. Так, Ewertz et al. [14] среди 2049 женщин отметил отсутствие риска развития РМЖ среди женщин, использовавших мини-пили (риск - 0,99). Так же, как и Skegg et al. [34] по результатам

национального исследования в Новой Зеландии (n=2755) не увидел увеличения риска для аналогичной группы женщин (риск - 1,1).

Риск развития РМЖ **среди BRCA-носительниц** остается противоречивым. Grabrick et al. [15] на основании когортного исследования среди 6150 женщин с анамнезом наследственного РМЖ зарегистрировали 239 случаев заболевания в клиниках Соединенных Штатов. Риск развития РМЖ среди когда-либо пользовавшихся КОК составил 1,4. Длительный прием КОК (более 4-х лет) ассоциировался с риском 1,3. Относительный риск среди сестер и дочерей пробандов составил 3,3, а среди внуков – 1,2. Высокий риск РМЖ для родственниц пробандов был связан с использованием КОК до 1975 года, табл.2.

Milne et al. [27], наоборот продемонстрировал снижение риска (табл.2) РМЖ для носительниц BRCA когда-либо пользовавшихся и пользующихся на момент исследования КОК. Несколько выше риск был при длительном использовании КОК среди носительниц BRCA2 (1,34), в отличие от BRCA1 (0,22) носительниц. Тогда как Narod et

al. [28] отметили снижение риска среди BRCA2-носительниц когда-либо использовавших КОК (0,94), а среди BRCA1-носительниц незначительное увеличение риска (1,2). Длительное использование КОК было более благоприятно для носительниц BRCA2 (0,82), нежели для BRCA1-носительниц (1,36). При этом среди BRCA1-носительниц с длительным использованием КОК риск увеличивался, если прием был начат в возрасте моложе 30 лет или диагноз был установлен в возрасте моложе 40 лет или использование КОК было начато до 1975 года. Haile et al. [16] не нашли связи между BRCA1-носительницами и риском развития РМЖ (0,77 среди когда-либо пользовавшихся КОК и 0,63 среди пользующимися на момент исследования). Наоборот, выше риск оказался среди BRCA2-носительниц (1,62 среди когда-либо пользовавшихся КОК и пользующихся на момент исследования). Риск усугублялся при длительном приеме КОК для BRCA2-носительниц (2,06 – после 5 лет использования КОК) в отличие от BRCA1-носительниц (0,80). Одно из последних крупных когортных исследований, включившее 1593 носительниц BRCA [8] зафиксировало риск развития РМЖ 1,47, увеличивающийся с длительностью использования КОК (> 5 лет – для BRCA1 – 1,51, для BRCA2- 2,27), табл.2.

Таким образом, основываясь на имеющихся данных 10 когортных и 60 случай-контроль исследований, включивших более 60 000 женщин можно допустить:

- Увеличение риска развития РМЖ среди пользователей КОК.
- Риск снижается после 10 лет прекращения приема КОК.
- Риск не коррелирует с длительностью приема, типом и дозой препаратов.
- Риск может быть выше у женщин, начавших прием моложе 20 лет.
- Нет увеличения риска среди женщин, использующих чистые гестагены
- Неоднозначен риск у женщин с наследственной предрасположенностью к РМЖ.

Гормональные контрацептивы и риск развития рака эндометрия (РЭ)

Еще в 1990-х годах на основании 3-х когортных и 16-ти случай-контроль исследований было продемонстрировано значительное снижение риска развития рака эндометрия [18] среди женщин-пользователей КОК (0,5). При этом снижение риска было связано с длительностью приема препаратов.

Эти данные подтверждаются более поздними исследованиями. Так, Kumle *et al.* [21] в большом когортном исследовании среди 102 443 норвежских женщин в возрасте 30-70 лет выявил 110 случаев рака эндометрия (РЭ). Риск развития РЭ, ассоциированный с использованием КОК, был 0,59. Риск составил для пользователей менее 5-ти лет – 0,66; 5-9 лет – 0,65; более 10-ти лет – 0,41. Снижение риска РЭ в зависимости от длительности приема КОК было статистически достоверно ($p=0,03$). Аналогичные данные

продемонстрировали Newcomb and Trentham-Deitz [29] в популяционном случай-контроль исследовании в Соединенных Штатах среди 591 больной РЭ и 2045 здоровых женщин в возрасте 40-79 лет. Риск развития РЭ составил 1,04 для женщин, использовавших КОК менее 3-х лет и 0,73 среди женщин, применявших КОК более 3-х лет.

Таким образом, основываясь на имеющихся данных 4 когортных и 21 случай-контроль исследований, можно констатировать:

- Наблюдается снижение риска развития РЭ среди пользователей КОК в два раза (0,5)
- Снижение риска прямо пропорционально длительности приема КОК
- Снижение риска сохраняется через 15 лет после прекращения приема КОК

Гормональные контрацептивы и риск развития рака шейки матки (РШМ)

Ранние работы, посвященные использованию КОК и рискам развития РШМ, основанные на 5-ти когортных и 16-ти случай-контроль исследованиях [18] демонстрировали незначительное увеличение риска развития РШМ, преимущественно за счет длительного использования препаратов. Однако в большинстве этих исследований не была проанализирована зависимость между сексуальным поведением, программами скрининга, HPV-инфекцией, играющими значительную роль в развитии РШМ. Поэтому на тот момент экспертная группа ВОЗ заключила, что использование КОК, вероятно, не влияет на восприимчивость к HPV-инфекции и как следствие не увеличивает риск в отношении РШМ [18].

Последующие исследования в области риска РШМ оценивали зависимость использования КОК и наличие HPV-инфекции. Smith *et al.* [35] суммировал все данные, опубликованные ранее 2002 года (28 исследования), табл.3. Риск статистически значимо увеличивался с длительностью приема КОК во всех когортных и почти всех случай-контроль исследованиях. Большие риски наблюдались для *Ca in situ colli uteri*, нежели для инвазивных карцином. Риск для железистого рака оказался выше, чем для плоскоклеточного. Для HPV-позитивных женщин риск возрастал через 5 лет приема КОК, а для HPV-негативных – через 10 лет. Повышенный риск достоверно снижался с увеличением времени прекращения использования КОК вне зависимости от длительности предшествующего приема препаратов (табл.4).

В вышеуказанных публикациях не многие работы содержали информацию о наличии/отсутствии HPV-антител. В этой связи интерес представляют последующие исследования, сравнивающие риск РШМ среди пользователей КОК и контрольной группой с персистенцией HPV, измеренные по уровню антител онкогенных типов HPV (табл. 5). Madeleine *et al.* [24] сравнивали 150 случаев аденокарциномы *in situ* шейки матки с 651 случаями контрольной группы, проживающих в Соединенных Штатах. Berrington *et al.* [6] сравнивали 221 женщину 20-44 лет с инвазивным раком шейки матки и 393 пациенток конт-

рольной группы из Великобритании. Оба этих исследования продемонстрировали увеличение риска с длительностью приема КОК. Berington et al. аналогичную тенденцию зарегистрировали среди женщин с персистенцией инфекции, а Madeleine et al. продемонстрировали значительное увеличение риска среди пользователей КОК, рандомизированных по наличию антител к HPV-инфекции (4,0). Тогда как исследование Shields et al. [33], наоборот продемонстрировало снижение риска для HPV-рандомизированной группы с течением времени, поскольку в контрольной группе с течением времени увеличивалась доля женщин-носительниц антител к HPV.

Таким образом, основываясь на имеющихся данных 7 когортных и 22 случай-контроль исследований:

- Отмечено увеличение риска развития РШМ с увеличением длительности использования КОК

- Риск несколько выше в отношении Ca in situ шейки матки, нежели инвазивного рака шейки матки

- Риск снижается с увеличением времени прекращения приема КОК

- У женщин с положительным тестом на HPV риск развития РШМ выше по сравнению с негативными по HPV-статусу

Гормональные контрацептивы и риск развития рака яичника (РЯ)

В конце 1990-х годов проанализированы данные [18] четырех когортных и 21-го случай-контроль исследований, продемонстрировавших снижение риска развития РЯ на 50% среди женщин-пользователей КОК. Все исследования регистрировали стойкое снижение риска в зависимости от длительности приема КОК. Кроме того, протективный эффект сохранялся и через 10-15 лет после прекращения приема КОК. При этом наблюдалось и снижение риска для пограничных опухолей яичников.

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer в 2008 провела реанализ всех имеющихся данных относительно риска РЯ среди пользователей КОК. В мета-анализ вошли результаты 45-ти эпидемиологических исследований из 21-й страны, включившего 23257 больных РЯ и 87303 здоровых женщин группы контроля. В общей сложности 7308 (31%) женщин основной и 32717 (37%) контрольной групп использовали КОК, средний возраст исследуемых составил 56 лет. В результате, чем дольше женщины использовали КОК, тем большее снижение риска наблюдалось ($p < 0,0001$). Это снижение сохранялось в течение более 30-ти лет после прекращения приема КОК. Аналогичная протективная тенденция наблюдалась среди пользователей 1960-х, 1970-х и 1980-х годов, хотя дозировки эстрогенов в 1960-х были и значительно выше, чем в современных препаратах. В структуре гистологических вариантов РЯ несколько выше риск был для муцинозных форм, однако не превышал уровня контрольной группы [10].

Малочисленность работ в отношении риска наследственного РЯ среди пользователей КОК не позволяет де-

лать определенные выводы. Имеющиеся исследования демонстрируют отсутствие увеличения риска для носительниц BRCA. Так Whittemore A.S. et al. в 2007 году продемонстрировали снижение риска до 0,85 среди BRCA-носительниц, принимающих КОК шесть и более лет, а McLaughlin J.R. et al. в том же году опубликовал данные о 3223 женщинах с BRCA мутациями из 10 стран, отметив снижение риска как для носительниц BRCA1 (0,56), так и для носительниц BRCA2 (0,39) [38, 26].

Таким образом, на основании имеющихся данных исследований среди 1 105 60 женщин:

- Наблюдается снижение риска развития РЯ среди пользователей КОК в два раза (0,5)

- Снижение риска прямо пропорционально длительности приема КОК

- Снижение риска сохраняется через 30 лет после прекращения приема КОК

- Снижение риска пограничных опухолей яичников среди пользователей КОК

Гормональные контрацептивы и риск развития рака печени

В 9 случай-контроль исследованиях было продемонстрировано увеличение риска развития гепатоцеллюлярного рака печени при длительном использовании КОК среди женщин с низкой заболеваемостью гепатитом В и хроническими заболеваниями печени, являющимися ведущими факторами риска развития данной опухоли. Такого рода пациентки были исключены из вышеуказанных исследований. Три когортных анализа не продемонстрировали достоверного увеличения риска смерти от рака печени среди пользователей КОК, но число наблюдений было незначительно, что не позволяет делать достоверные выводы [1]. В трех случай-контроль исследованиях, проведенных в группах с высоким риском развития рака печени (вирусные гепатиты, хронические заболевания печени), не было выявлено увеличения риска в группе женщин, использовавших КОК, однако исследование ограничено по информации о длительности использования препаратов [40].

Таким образом, на основании имеющихся данных 12 случай-контроль и 3-х когортных исследований наблюдается:

- Увеличение риска для гепатоцеллюлярного рака печени среди женщин длительно использующих КОК

- Возможно отсутствие увеличения риска для пользователей КОК из групп риска по развитию рака печени

Гормональные контрацептивы и риск развития колоректального рака

По имеющимся данным, 7-ми когортных и 13-ти случай-контроль исследований не получено увеличения риска развития колоректального рака среди пользователей КОК [1, 4]. Риск не увеличивается при длительном использовании КОК. А в двух случай-контроль исследо-

ваниях продемонстрировано достоверное снижение риска развития колоректального рака. Так, в исследовании Levi et al. [23] относительный риск составил 0,7, а в работе Nichols et al. [30] – 0,87.

Таким образом, в отношении развития колоректального рака среди пользователей КОК наблюдается

- отсутствие либо снижение риска развития этой опухоли.

Гормональные контрацептивы и риск развития меланомы

Четыре когортных и 16 случай-контроль исследований посвящены риску развития меланомы. Ни одна из публикаций не подтверждает достоверное увеличение риска для этой опухоли, как при длительном приеме КОК, так и в зависимости от времени начала и прекращения приема КОК. Единичные исследования, предполагающие

некоторое увеличение риска, возможно, отражают более тщательное наблюдение за этими женщинами и как следствие более частое удаление пигментных новообразований среди них [19].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о некотором увеличении канцерогенного действия комбинированных оральных контрацептивов в отношении рака молочной железы, рака шейки матки и рака печени при сниженном онкологическом риске для рака эндометрия, рака яичника и колоректального рака.

Экспертная группа ВОЗ заключила: любой метод контрацепции, включая комбинированные оральные контрацептивы, имеет риски и выгоды. Из-за ограничения использования этого метода контрацепции возрастают риск нежелательной беременности, аборт, материнской смертности. Поэтому нет смысла прекращать использование комбинированных оральных контрацептивов, несмотря на имеющийся низкий канцерогенный риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормональная контрацепция и онкологические заболевания / А.Ф.Урманчиева, Г.Ф.Кутушева. – Изд.: Челов.- СПб, 2002. – 16 с.
2. Клиническое руководство по контрацепции / Пер. с англ. / Под ред. Л.Сперофф, Ф.Д.Дарни. – М.: Изд. БИНОМ, 2009. – 432 с.
3. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / Под ред. В.М.Моисеенко, А.Ф.Урманчиевой, К. П Хансона. – СПб: «Изд. Н-Л». – 2004. – 704 с.
4. Практическая онкогинекология. Избранные лекции / Под ред. А.Ф.Урманчиевой, С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. – СПб: Изд. Центр ТОММ. – 2008.- 400с.
5. Сафронникова Н.Р. Онкологические аспекты внутриматочной контрацепции: автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Ленинград, 1981. – 25 с.
6. Berrington A, Jha P, Peto J, Green J, & Hermon C. for the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer // Oral contraceptives and cervical cancer (Letter to the Editor) // Lancet. – 2002. – Vol.360. – P.410.
7. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, Coates RJ, Gammon MD, Hanson L & Hoover RN. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women // J. natl Cancer Inst. – 1995. – Vol.87. – P.827-835.
8. Brobet RM, Goldgar DE, Easton DF. et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.3831-3836.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast- Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // Lancet, 1996. – Vol.22. – 347(9017). – P.1713-1727.
10. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls // Lancet. – 2008. – Vol.371. – P.303-314.
11. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MJ. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2002. – Vol.5. – P.193-203.
12. Dumeaux V, Alsaker E. & Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol.105. – P.844-850.
13. Dumeaux V, Lund E. & Hjartaker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2004. – Vol.13. – P.1302-1307.
14. Ewertz M. (1992) Oral contraceptives and breast cancer risk in Denmark // Eur. J. Cancer, 28A. – P.1176-1181.
15. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerban JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS & Sellers TA. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer // J. Am. med. Assoc. – 2000. – Vol.284. – P.1791-1798.

16. Haile R.W., Thomas D.C., McGuire V. et al. kConFab Investigators Ontario Cancer Genetics Network Investigators. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50 // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol.15. – P.1863-1870.
17. Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Rosner B., Hennekens C.H. & Speizer F.E. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer; a prospective study // *Journal of the American Medical Association.* – 1993. – Vol. 270. – P.2813-2818.
18. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / Vol. 72, Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy, Lyon, 1999. – 663p.
19. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / Vol 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. – Lyon, 2007. – 532 p.
20. Kumle M., Weiderpass E., Braaten T., Persson I., Adami H.-O. & Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2002. – Vol.11. – P.1375-1381.
21. Kumle M., Alsaker E. & Lund E. Use of oral contraceptives and risk of cancer, a cohort study // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2003. – Vol.123. – P.1653-1656.
22. Kumle M., Weiderpass E., Braaten T., Adami H.-O. & Lund E. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: The Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol.90. – P.1386-1391.
23. Levi F., Pasche C., Lucchini, F. & La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol.35. – P.85-87.
24. Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M., Sbera K., McKnight B., Carter J.J., Wipf G.C., Critchlow C.W., McDougall J.K., Porter P. & Galloway D.A. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol.10. – P.171-177.
25. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol.346(26). – P.2025-2032.
26. McLaughlin J.R., Risch H.A., Lubinski J. et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.26-34.
27. Milne R.L., Knight J.A., John E.M. et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol.14. – P.350-356.
28. Narod S.A., Duber M.P., Klijn J. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2002. – Vol.94. – P.1773-1779.
29. Newcomb P.A. & Trentham-Dietz A. Patterns of postmenopausal progestin use with estrogen in relation to endometrial cancer (United States) // *Cancer Causes Control.* – 2003. – Vol.14. – P.195-201.
30. Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. & Newcomb P.A. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: Findings from Wisconsin // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol.14. – P.1212-1218.
31. Riman T., Persson I., Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence // *Clinical Endocrinology.* – 1998. – Vol.49. – P.695-707.
32. Schwingl P.J., Meirik O., Kapp N., Farley T.M. HRP Multicenter Study of Prostate Cancer and Vasectomy. Prostate cancer and vasectomy: a hospital-based case-control study in China, Nepal and the Republic of Korea // *Contraception.* – 2009. – May. – Vol.79(5). – P.363-368.
33. Shields T.S., Brinton L.A., Burk R.D., Wang S.S., Weinstein S.J., Ziegler R.G., Studentsov Y.Y., McAdams M. & Schiffman M. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among US women exposed to oncogenic types of human papillomavirus // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol.13. – P.1574-1582.
34. Skegg D.C., Paul C., Spears G.F.S. & Williams S.M. Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand // *Cancer Causes Control.* – 1996. – Vol.7. – P.513-519.
35. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A., Appleby P., Peto J., Plummer M., Franceschi S. & Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review // *Lancet.* – 2003. – Vol.361. – P.1159-1167.
36. Van Houten C., Burger H., Peeters P.H., Grobbee D.E., Van Noord P.A. & Leufkens H.G. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: The DOM cohort // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol.87. – P.591-594.
37. White E., Malone K.E., Weiss N.S. & Daling J.R. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use // *J. natl Cancer Inst.* – 1994. – Vol.86. – P.505-514.
38. Whittemore A.S., Balise R.R., Pharoah P.D. et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol.91. – P.1911-1915.
39. Yranski P.A., Gamache M.E. New options for barrier contraception // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* – 2008. – Vol.37(3). – P.384-389.

40. *Yu M.W., Chang H.C., Chang S.C., Liaw Y.F., Lin S.M., Liu C.J., Lee S.D., Lin C.L., Chen P.J., Lin S.C. & Chen C.J.* Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk // *Hepatology*. – 2003. – Vol.38. – P.1393–1400.