

## Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы

И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Лetyагин<sup>2</sup>, И.К. Воротников<sup>2</sup>, В.Ю. Кирсанов<sup>1</sup>, И.А. Гладиллина<sup>2</sup>, Е.А. Ким<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

В представленной работе проведен анализ современного состояния проблемы использования пероральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии. Данные терапевтические опции оценены с позиции их значимости для риска развития злокачественной патологии молочных желез, а также проанализированы возможности применения данных препаратов в когорте пациенток повышенного риска рака молочной железы (женщины с отягощенным семейным анамнезом) и в группе больных с доброкачественной патологией молочной железы. Определены современные тенденции назначения менопаузальной гормональной терапии в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** пероральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия, факторы риска, рак молочной железы, гены BRCA1/2

**Для цитирования:** Высоцкая И.В., Лetyагин В.П., Воротников И.К. и др. Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):42–51.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-42-51

### Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories

I.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>2</sup>, V.U. Kirsanov<sup>1</sup>, I.A. Gladilina<sup>2</sup>, E.A. Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The research provided includes analysis of the current state of the problem on the use of oral contraceptives and menopausal hormone therapy. These therapeutic options were evaluated in terms of their importance for the risk of breast cancer. The possibility of using these drugs in a cohort of high-risk patients (women with family history of breast cancer) and in the group of patients with benign pathology was analyzed as well. Modern trends of menopausal hormone therapy prescription in different clinical situations were determined.

**Key words:** oral contraceptives, menopausal hormonal therapy, risk factors, breast cancer, BRCA1/2 genes

**For citation:** Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Vorotnikov I.K. et al. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):42–51.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из самых важных и интересных проблем современной клинической онкологии. Данный факт обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на оптимистичные результаты лечения пациенток, заболеваемость РМЖ продолжает занимать лидирующую позицию. Персонализированный подход к выбору лечебной тактики позволяет все большему числу больных рассчитывать на гарантированное выздоровление. В то же время в последние десятилетия отмечается тенденция увеличения числа женщин, заболевших

в более раннем возрасте, для которых вопрос качества жизни на фоне проводимой адъювантной терапии становится весьма значимым. В контексте этого у данной категории пациенток на междисциплинарном уровне обсуждаются вопросы возможности использования пероральной контрацепции и заместительной гормональной терапии.

С практических позиций интересными представляются несколько клинических ситуаций: возможность применения данных препаратов у пациенток с отягощенным семейным анамнезом, а также

у больных, имеющих в анамнезе доброкачественные узловые образования и РМЖ.

**Комбинированные оральные контрацептивы**

Прежде необходимо понять, является ли использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) фактором риска развития РМЖ. Этому вопросу посвящено достаточно большое количество исследований (табл. 1, 2).

Приведенными нами данными не исчерпывается то количество работ, которое было посвящено проблеме. Тем не менее общий вывод большинства из них таков: КОК не увеличивают риск развития РМЖ [1–9].

Об эффективном использовании КОК в качестве терапевтической опции при диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез хорошо известно [1, 2, 10]. Другой вопрос, можно ли их использовать в случае наличия в анамнезе женщины доброкачественной опухоли молочной железы? Результаты многих исследований, проведенных среди женщин моложе

50 лет, применяющих КОК, не показали увеличения риска возникновения РМЖ в случае наличия в анамнезе доброкачественной опухоли молочной железы [3–7]. В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2017 г.) [11] данные пациентки относятся к 1-й категории, у которой метод может быть использован при любых условиях. Исключения могут составить пациентки с узловой формой мастопатии, когда необходимо оценивать соотношение польза/риск в зависимости от клинической ситуации и данных морфологического исследования.

Наследственные формы РМЖ встречаются примерно в 10 % всех случаев этой патологии. Риск развития РМЖ при семейной отягощенности равен 2 (1 родственница I степени родства) и увеличивается в 2–3 раза при наличии 2 случаев у родственниц I степени родства. Наличие мутаций в генах семейства *BRCA* увеличивает риск возникновения заболевания до 90 % [12–14]. В связи с этим долгое время считалось,

**Таблица 1.** Основные исследования, продемонстрировавшие повышение риска РМЖ при применении КОК  
*Table 1. Main studies that demonstrated increased risk of BC in women using COC*

| Исследование<br>Study   | Вывод<br>Findings  |
|---|--|
| Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (54 исследования из 25 стран)<br>Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (54 studies conducted in 25 countries) | Среди женщин, принимающих КОК, отмечается незначительное повышение ОР РМЖ, который постепенно снижается и приходит к исходному уровню через 10 лет после окончания приема препаратов вне зависимости от длительности их применения. При выявлении РМЖ у пациенток, принимавших КОК, прогноз лучше в связи с более высокой степенью дифференцировки клеток опухоли<br>There is a small increase in the relative risk of having BC diagnosed in current users of COC; however, there is no significant excess risk of having BC diagnosed 10 or more years after stopping their use. BC diagnosed in women who had used COC were less advanced clinically than those diagnosed in women who had never used COC due to the higher tumor differentiation grade |
| V. Norwac Dumeaux et al., 1995  | ОР РМЖ повышен в зависимости от кумулятивной дозы эстрогенов (ОР 1,3 для дозы 50–99 мг; ОР 1,5 для дозы ≥100 мг), отсутствует связь ОР с дозой прогестинов<br>The increase in the RR was associated with the estrogen cumulative dose (RR 1.3 for dose 50–99 mg; RR 1.5 for dose ≥100 mg); there was no association between BC and the dose of progestins  |
| M.D. Althuis et al., 2006   | Высокие дозы прогестерона в группе пациенток в возрасте до 35 лет вызвали незначительное повышение частоты РМЖ<br>High doses of progesterone in patients under 35 years of age were associated with a slight increase in the incidence of BC   |
| H.P. Schneider, 2005; A. Mueck, 2007  | У женщин, когда-либо использовавших КОК, в сравнении с женщинами, никогда не применявшими гормональные контрацептивы, ОР РМЖ невелик – 1,08, но каждые 10 лет использования КОК возрастает на 14 %<br>Women who have ever used COC have slightly higher risk of BC (RR 1.08) compared to never users, but this risk increases by 14 % with every 10 years of COC use   |
| Department of Reproductive Health, WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4 <sup>th</sup> edn., 2010   | Риск РМЖ может меняться в зависимости от носительства определенных генов, возраста, этнической принадлежности женщин и наличия прочих факторов риска (например, ожирения)<br>The risk of BC depends on carriage of certain genes, age, ethnicity, and other risk factors (for example, obesity)  |

**Примечание.** КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.  
*Note.* COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

**Таблица 2.** Основные исследования, продемонстрировавшие отсутствие повышения риска РМЖ при применении КОК  
**Table 2.** Main studies that demonstrated no association between COC use and increased risk of BC

| Исследование<br>Study  | Вывод<br>Findings   |
|--|---|
| <p>Nurses' Health Study (3383 случая РМЖ среди 1,6 млн пациенток; 54 % пациенток никогда не принимали КОК, 40 % принимали их ранее, 6 % принимали их на момент включения в исследование)<br/>Nurses' Health Study (3383 cases of BC among 1.6 million patients; 54 % have never used COC; 40 % used COC in the past; and 6 % were COC users upon their enrollment into the study)</p>  | <p>Повышения риска РМЖ не было зарегистрировано среди всей когорты: ни среди тех, кто принимал КОК более 10 лет, ни среди женщин моложе 45 лет<br/>No increased risk of BC was registered in the cohort: neither among women who reported using COC for 10 or more years nor in women less than 45 years of age</p>   |
| <p>Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE) study</p>  | <p>Результаты, аналогичные таковым в Nurses' Health Study, плюс отмечено небольшое, но статистически достоверное снижение ОР РМЖ у женщин 45–64 лет, ранее принимавших КОК<br/>Results are similar to those obtained in the Nurses' Health Study + there was a minor (but statistically significant) decrease in the RR of BC among women aged 45–64, who used COC in the past</p>  |
| <p>Women's CARE Study (4575 пациенток с диагностированным РМЖ и 4682 здоровые женщины)<br/>Women's CARE Study (4575 women diagnosed with BC and 4682 healthy women)</p>  | <p>Не было обнаружено никакой взаимосвязи между использованием КОК и РМЖ у пациенток в возрасте от 35 до 65 лет. ОР РМЖ для женщин, применяющих КОК в настоящее время, составил 1,0 (95 % ДИ 0,8–1,3), а для тех, кто использовал их ранее, – 0,9 (95 % ДИ 0,8–1,0)<br/>No association was found between the use of COC and increased risk of BC in patients aged between 35 and 65 years. The RR of BC was 1.0 (95 % CI 0.8–1.3) for current COC users and 0.9 (95 % CI 0.8–1.0) for those who used them in the past</p>   |
| <p>Оксфордская ассоциация планирования семьи (17032 участницы)<br/>Oxford Family Planning Association (17032 women)</p>  | <p>Не выявлено увеличения ОР РМЖ, связанного с использованием КОК (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,8–1,1)<br/>No increased RR of BC was observed among women who had used COC (RR 1.0; 95 % CI 0.8–1.1)</p>   |
| <p>Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 женщин в возрасте от 35 до 64 лет, из которых около 75 % использовали КОК)<br/>Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 women aged 35 to 64 years; 75 % of them used COC)</p>  | <p>Не было выявлено повышения ОР РМЖ независимо от того, использует ли пациентка препараты данной группы в настоящий момент (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,8–1,3), использовала ли она их ранее (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,8–1,0), в каком возрасте начала и как долго принимала гормональные контрацептивы, в какой дозе получала эстрогены<br/>Neither current (RR 1.0; 95 % CI 0.8–1.3) nor former COC use (RR 0.9; 95% CI 0.8–1.0) was associated with a significantly increased risk of BC. The age at first use, duration of use, and the dose of estrogens did not increase the risk of BC</p>   |
| <p>M. Vessey et al., 2006; P.C. Hannaford, 2007</p>  | <p>Не выявлено повышения риска РМЖ при применении КОК<br/>Women taking COC are no more likely to develop BC than those who have never received them</p>   |
| <p>Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, 2010; Ph.A. Wingo et al., 2007 (820 тыс. женщин, длительность наблюдения в целом составила свыше 39 лет)<br/>Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, 2010; Ph.A. Wingo et al., 2007 (820000 women, follow-up period over 39 years)</p>  | <p>Использование гормональных контрацептивов не влияет на риск смерти от РМЖ, причем показатель смертности у женщин, долгое время применявших КОК, даже ниже по сравнению с их сверстницами, никогда не получавшими КОК<br/>The use of COC was not associated with an increased risk of death due to BC. The mortality among long-term COC users was lower than that in never users</p>   |
| <p>Ph.A. Wingo et al., 2007 (оценена 15-летняя выживаемость 4292 пациенток в возрасте 20–54 лет, у которых был диагностирован РМЖ); K.F. Trivers et al., 2007 (оценена 10-летняя выживаемость 1264 пациенток в возрасте 20–54 лет с диагнозом РМЖ)<br/>Ph.A. Wingo et al., 2007 (evaluated 15-year survival of 4292 patients aged 20–54 years diagnosed with BC); K.F. Trivers et al., 2007 (evaluated 10-year survival of 1264 patients aged 20–54 diagnosed with BC)</p> | <p>В обоих исследованиях не было выявлено зависимости между использованием ОК и смертностью от РМЖ (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,59–1,365 и ОР 1,0; 95 % ДИ 0,77–1,296 соответственно), т. е. факт использования, продолжительность и возраст начала применения КОК не оказывают негативного влияния на перспективы выживаемости больных РМЖ<br/>Both studies demonstrated no association between the use of COC and increased risk of death from BC (RR 0.9; 95 % CI 0.59–1.365 and RR 1.0; 95 % CI 0.77–1.296 respectively). The use of COC, its duration, and age at first use had no impact on survival in patients with breast cancer</p> |

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.

**Note.** CI – confidence interval, COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

Таблица 3. Риск развития РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом при применении КОК  
Table 3. Risk of developing BC in women using COC and with a family history of breast cancer

| Исследование<br>Study  | Вывод<br>Findings   |
|--|---|
| Jernstromy et al., 1999; K. Heimdal et al., 2002 (США, Канада, Австралия); Haile et al., 2006 (США, Канада, Австралия); R. Milne et al., 2005 (Европа); R. Brohet et al., 2007 (США); Lee et al., 2008 (США); Figueiredo et al., 2010; S.A. Narod et al., 2002; R.L. Milne et al., 2007; A.C. Antoniou et al., 2003<br>Jernstromy et al., 1999; K. Heimdal et al., 2002 (USA, Canada, Australia); Haile et al., 2006 (USA, Canada, Australia); R. Milne et al., 2005 (Europe); R. Brohet et al., 2007 (USA); Lee et al., 2008 (USA); Figueiredo et al., 2010; S.A. Narod et al., 2002; R.L. Milne et al., 2007; A.C. Antoniou et al., 2003 | ОР РМЖ при применении КОК на протяжении более 4 лет среди женщин с наследственной предрасположенностью не отличался от такового при отсутствии генетической мутации<br>The RR of BC in women who have been using COC for 4 years and longer and who had family history of BC was similar to that in women without mutations |
| Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 женщин в возрасте от 35 до 64 лет, из которых 75 % использовали КОК)<br>Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 women aged 35 to 64 years; 75 % of them used COC)  | Не было выявлено повышения риска РМЖ даже в случаях, когда пациентка имела близких родственниц, перенесших РМЖ<br>There was no evidence that use of COC increased the risk of BC even in women with a family history of breast cancer   |
| R.L. Milne et al., 2005 (многоцентровое, включило 1156 случаев РМЖ, 815 контролей)<br>R.L. Milne et al., 2005 (a multicenter study included 1156 patients with BC and 815 controls)  | Риск РМЖ у использовавших КОК не увеличивался даже при наличии мутаций <i>BRCA</i><br>The use of COC did not increase the risk of BC even in <i>BRCA</i> mutation carriers  |
| S.A. Silvera., T.E. Rohan, 2005  | Применение КОК не увеличивает риск развития РМЖ при наличии мутаций <i>BRCA1/2</i><br>The use of COC did not increase the risk of BC in <i>BRCA1/2</i> mutation carriers  |

Примечание. КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.  
Note. COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

что подобные пациентки не должны использовать оральную контрацепцию. Накопленные научные данные свидетельствуют об обратном (табл. 3).

Выводы, полученные в приведенных исследованиях, дали основание не ограничивать использование КОК у женщин с семейным анамнезом РМЖ. В руководстве по приемлемости применения контрацептивов (ВОЗ, 2009 г.) отягощенный по РМЖ семейный анамнез классифицируется как 1-я категория приемлемости, т.е. в данном случае нет ограничений для их применения [15–24]. Это касается и носительниц мутантных генов *BRCA1/2*.

Подытоживая вышеприведенные данные, хотелось бы отметить следующее:

- для женщин, принимавших КОК ранее, относительный риск (ОР) РМЖ ниже, чем для тех, кто принимает их в настоящее время (0,9 против 1);
- у женщин с семейным риском РМЖ, равно как и у носительниц мутаций *BRCA*, прием КОК не влияет на увеличение риска развития заболевания;
- через 10 и более лет после прекращения приема КОК частота РМЖ в группе женщин, использовавших КОК, и в группе тех, кто никогда не использовал данные препараты, одинакова.

При этом риск диагностированных доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин, использовавших КОК, ниже.

Можно ли считать оправданным применение КОК у женщин с диагнозом РМЖ? И если можно, то каких именно?

В целом для данной категории женщин предпочтительнее негормональные варианты. Однако важным является временной фактор – наличие у пациентки в анамнезе РМЖ текущего или с безрецидивным периодом более 5 лет. Гормональная контрацепция противопоказана женщинам с текущим или недавним РМЖ (ВОЗ, категория 4 по медицинским критериям). Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к 3-й категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования препаратов [11]. Тем не менее для них возможно обсуждение применения метода, если другие варианты контрацепции неприемлемы или недостаточны.

В 2012 г. были опубликованы клинические рекомендации по выбору метода контрацепции у женщин, получавших лечение по поводу РМЖ, в которых указано, что этим пациенткам не следует применять КОК (уровень доказательности А), им рекомендуется использовать внутриматочные средства (уровень



доказательности А) [23]. Внутриматочная система Mirena® (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Германия) может снизить риск патологии эндометрия во время терапии тамоксифеном, но необходимы дополнительные доказательства его безопасности.

### Менопаузальная гормональная терапия

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе менопаузальную гормональную терапию (МГТ) следует начинать в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы менее 10 лет.

Применение МГТ женщинами в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинированном режиме снижает общую смертность на 30–52 %.

Основными показаниями к назначению МГТ являются [25]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальной дисфункции;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, ухудшение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

Вопросы те же самые: является ли МГТ инициирующим фактором развития РМЖ и может ли данный метод использоваться в когорте пациенток с наличием заболевания?

Ниже мы приводим исследования, посвященные 1-му вопросу (табл. 4).

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии повышения риска развития РМЖ у женщин, получающих МГТ [25–27].

Однако необходимо отметить, что в работе Н. Luutinen и соавт. (2009) показано возрастание риска РМЖ, хотя и статистически незначимое, при использовании комбинации эстрадиола с дигидрогестероном в течение 3–5 лет (ОР 1,22; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,72) [28], но число женщин, получавших МГТ с этим прогестином, было недостаточно большим для того, чтобы можно было сделать четкие выводы.

Результаты French E3N Cohort Study ( $n = 59\,216$ ) продемонстрировали корреляцию между используемой комбинацией эстрогена и гестагена и повышением риска РМЖ в зависимости от типа последнего [29]. Период наблюдения составил 8,1 года, в течение которых было выявлено 2354 случая инвазивного РМЖ. При использовании эстрадиола в комбинации с микронизированным прогестероном ОР для РМЖ составил 1,08 (95 % ДИ 0,89–1,31), в комбинации с дигидрогестероном – 1,18 (95 % ДИ 0,95–1,48;

статистически незначимо), в комбинации с другими прогестинами – 1,69 (95 % ДИ 1,50–1,91).

В отличие от комбинации эстрадиол + микронизированный прогестерон, последующее наблюдение за женщинами в French E3N Cohort Study, получавшими комбинацию эстрадиол + дигидрогестерон, показало статистически значимое повышение частоты долькового, но не протокового РМЖ (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6) [30].

Согласно Глобальному консенсусному заключению по вопросам МГТ определение у женщин старше 50 лет риска возникновения РМЖ, связанного с МГТ, является пока нерешенным вопросом.

В первую очередь повышение риска связано с типом применяемого прогестагена и длительностью приема. При этом риск возникновения РМЖ, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии [31].

В протоколах клинических рекомендаций по МГТ и сохранению здоровья женщин зрелого возраста отмечено, что частота РМЖ может повышаться в случае применения стандартных доз эстрогенов в комбинации с определенными прогестагенами. Монотерапия эстрогенами снижает риск возникновения РМЖ либо повышает его в малой степени только в случае очень длительного их применения (10–15 лет). Возможное повышение риска развития РМЖ, связанного с МГТ, невелико и составляет менее чем 0,1 % в год, или менее 1 случая на 1 тыс. женщин. Этот уровень схож с повышением риска, связанного с такими частыми факторами образа жизни, как пониженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя, или ниже его [30, 32].

Увеличивается ли риск развития РМЖ при использовании МГТ у женщин с наследственностью, отягощенной по РМЖ?

Этот вопрос возникает всегда, когда речь идет о пациентках категории высокого риска при носительстве мутаций генов *BRCA1/2*.

В США (популяция 330 млн) в 2011 г. было выполнено около 600 тыс. экстирпаций матки, из них около 300 тыс. – с аднексэктомиями. В Великобритании (популяция 65 млн) с профилактической целью было проведено 80 тыс. экстирпаций матки, и только за 2007 г. – 19 тыс. профилактических аднексэктомий.

Согласно данным исследования, проведенного в 2011 г. Department of Gynecology Oncology, University Health Network, University of Toronto в Канаде ( $n = 963$ ), профилактическая аднексэктомия стала по существу стандартом лечения и профилактики снижения онкологического риска у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [31].

Разработаны рекомендации, согласно которым женщинам-носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* с целью снижения онкологического риска рекомендуют выполнять профилактические аднексэктомии

Таблица 4. МГТ и риск развития РМЖ

Table 4. MHT and risk of BC

| Исследование<br>Study   | Вывод<br>Findings  |
|---|--|
| Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) (продолжалось в течение 16 лет и включало 1006 женщин)<br>Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) (included 1006 women; follow-up period 16 years)  | Снижается частота сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50 %. При этом не наблюдалось повышения частоты выявления каких-либо форм рака, в том числе и РМЖ<br>MHT reduced the risk of cardiovascular diseases by almost 50 %. Herewith, MHT was not associated with an increased risk of any cancer, including BC  |
| Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (продолжалось 4 года и включало 727 здоровых женщин в возрасте 42–58 лет, принимавших эстроген + прогестин, трансдермальный эстроген (Климара®) и плацебо)<br>Kronos Early Estrogen Prevention Study (involved 727 healthy women aged 42–58 years receiving estrogen + progestin or transdermal estrogen (Climara) or placebo; follow-up period 4 years) | Между 3 группами не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости РМЖ, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни<br>There were no significant differences in the incidence of BC, endometrial cancer, myocardial infarction, transient ischemic attacks, stroke, and venous thromboembolic disease between 3 groups  |
| Women's Health Initiative (WHI)   | После корректировки: не показано повышения риска РМЖ у женщин, впервые применяющих МГТ, в течение 5–7 лет после начала лечения. Показано, что монотерапия конъюгированными конскими эстрогенами в течение 7,1 года снижала риск возникновения РМЖ и смертности у женщин с удаленной маткой<br>After adjustment: there was no increased risk of BC in women using MHT for the first time during 5–7 after treatment initiation. Monotherapy with conjugated equine estrogens during 7.1 years was associated with a reduced risk of BC among women with prior hysterectomy  |
| Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (критерий включения — 6 лет постменопаузы)<br>Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (inclusion criterion: 6 years since menopause)  | Помимо прочего зарегистрировано уменьшение числа случаев атеросклероза коронарных артерий<br>Among other findings, there was a decrease in the frequency of coronary artery atherosclerosis  |
| E3N Cohort Study, 2008 (59216 пациенток, наблюдение в течение 8 лет)<br>E3N Cohort Study, 2008 (59216 patients; follow-up period 8 years)   | Показано, что при использовании микронизированного прогестерона и дигидрогестерона риск РМЖ не повышается<br>The use of micronized progesterone and dihydrogesterone did not increase the risk of BC   |
| Метаанализ (67370 женщин в наблюдательном исследовании)<br>Meta-analysis (67370 women in the observational study)   | Показано, что риск РМЖ не повышается при приеме МГТ менее 5 лет. Полагают, что риск развития рака на фоне комбинированной МГТ может быть результатом стимулирования существующей раковой опухоли малых размеров, не диагностируемой рентгенологически<br>There was no increased risk of BC with less than 5 years of MHT use. It is believed that the increased risk of BC in women receiving combined MHT can be the result of stimulation of preexisting small tumors, which cannot be diagnosed radiographically  |
| Пресс-релиз Международной ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 г.<br>Press release of the International Menopause Society; July 5, 2012   | Женщины в ранней постменопаузе, получавшие МГТ более 10 лет, отличались значимым снижением риска общей смертности (на 52 %), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без повышения риска возникновения РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта. Этот эффект сохранялся в течение 16 лет наблюдения<br>Early postmenopausal women who have been receiving MHT for 10 years and longer demonstrated reduced risk of all-cause mortality (by 52 %), heart failure, and myocardial infarction. MHT did not increase the risk of BC, venous thromboembolism, and stroke. This effect was maintained during 16 years of follow-up |

Примечание. МГТ — менопаузальная гормональная терапия, РМЖ — рак молочной железы.

Note. MHT — menopausal hormonal therapy, BC — breast cancer.

в возрасте до 40 лет или после рождения ребенка [31, 33–36]. Это большая популяция молодых пациенток со «стрессовой» менопаузой и со всеми вытекающими отсюда последствиями.

С 1995 по 2017 г. проведено проспективное когортное исследование при среднем периоде наблюдения

7,6 года (диапазон 0,4–22,1 года) в группе женщин с отягощенной семейной наследственностью и мутациями генов *BRCA1/2* [33]. Исследование охватывало 80 медицинских центров в 17 странах. Целью его была оценка возможности использования МГТ в данной группе пациенток. Главный показатель — частота

возникновения РМЖ. Всего в исследование были включены 872 женщины-носительницы мутации *BRCA1*, средний возраст участниц составил 43,4 (стандартное отклонение 8,5) года. Более 40 % женщин после овариэктомии получали заместительную гормональную терапию в среднем в течение 4 лет, более 2/3 женщин – только эстрогены, и около 1/5 женщин – комбинированную эстроген-прогестагенную терапию. При этом женщины, получавшие МГТ, были моложе на момент хирургического вмешательства (средний возраст 43 года) по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ (средний возраст 48 лет). За период наблюдения у 92 (10,6 %) участниц был диагностирован РМЖ. В целом использование МГТ после овариэктомии не коррелировало с повышением частоты развития РМЖ: ОР составил 0,97 (95 % ДИ 0,62–1,52;  $p = 0,89$ ) для пациенток, когда-либо применявших любой тип МГТ, по сравнению с теми, кто ее не получал. Однако эффекты монотерапии эстрогенами и комбинированной терапии статистически значимо различались: кумулятивный, рассчитанный на 10 лет риск РМЖ у получавших монотерапию эстрогенами женщин составил 12 % по сравнению с 22 % у участниц, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную терапию ( $p = 0,04$ ).

Таким образом, полученные результаты показали, что использование монотерапии эстрогенами после овариэктомии не приводит к увеличению риска развития *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Возможное отрицательное влияние прогестагена в составе МГТ на риск развития РМЖ у таких пациенток требует дальнейшего изучения [33].

Текущие данные по безопасности МГТ не поддерживают ее использование у больных РМЖ после его лечения. Использование МГТ по поводу тяжелых менопаузальных симптомов у женщин при 2-летней выживаемости после лечения РМЖ может увеличить риск рецидива заболевания. При РМЖ или раке эндометрия в анамнезе назначение низкодозированных локальных эстрогенов зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках и проводится после консультации с врачом-онкологом [37, 38].

#### Возможна ли альтернатива?

Женщины с диагнозом РМЖ в анамнезе представляют важную категорию больных, у которых негормональные методы лечения являются полезными для лечения вазомоторных симптомов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина уменьшают приливы до 50 % у таких пациенток, и это во многих случаях является приемлемым уровнем. Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не влияют на действие ингибиторов ароматазы

и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты [25, 27, 32, 38].

Все топические препараты эстрогенов (кремы, пессарии, таблетки, вагинальные кольца) эффективно уменьшают признаки и симптомы атрофии влагалища. Выше мы отмечали, что назначение низкодозированных локальных эстрогенов при данной симптоматике зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках и результатов консультации с врачом-онкологом.

Хорошей эффективностью и переносимостью в качестве заместительной гормональной терапии отличается тиболон (Ливиал). В ряде исследований он оценивался как возможная терапевтическая опция коррекции менопаузальных симптомов, в частности у пациенток с диагнозом РМЖ. Их основные выводы: тиболон, по-видимому, не оказывает негативного влияния на маммографическую плотность тканей молочных желез, и хотя риск развития РМЖ у здоровых женщин на фоне применения тиболона до конца не изучен, зафиксировано увеличение частоты рецидивирования при его использовании у пациенток, перенесших РМЖ [25].

Одним из вариантов корригирующего лечения симптомов климактерия и менопаузы является фитотерапия. В линейке данных препаратов хорошо известен Климадинон® (Bionogica, Германия). Препарат обладает эстрогеноподобными свойствами с изучаемым фитоСЕРМ-эффектом, эффективно купирует вазомоторные и неврологические симптомы дефицита эстрогенов [39–41].

В базовом исследовании эффективности Климадинона® и конъюгированных эстрогенов принимали участие 62 женщины в постменопаузе [40]. Женщины 1-й группы получали препарат высушенного водно-этанолового (58 %) экстракта корневищ *Cimicifuga racemosa* (CR BNO 1055). Каждая капсула содержала количество экстракта, соответствующее 20 мг растительного препарата, в форме 1 покрытой оболочкой таблетки Климадинона® (измельченной). Дневная доза составляла 2 капсулы. Пациентки 2-й группы ежедневно получали 2 капсулы, содержащие по 0,3 мг конъюгированных эстрогенов. Каждая капсула включала содержимое 1 капсулы препарата Эстрофеминал® (эстрон 75–85 %, эквипин 6–15 %, эквипинин до 4 %, 17 $\alpha$ -эстрадиол, 17 $\alpha$ -дигидроэквилин, 17 $\alpha$ -дигидроэквилинин 2–8 %), производимого компанией Heinrich Mack Nachf (Германия). Пациентки 3-й группы получали 2 капсулы плацебо.

Показано сопоставимое влияние обоих лекарственных средств на индекс ремоделирования костной ткани и снижение вазомоторных симптомов (рис. 1, 2). При этом, в отличие от конъюгированных эстрогенов, Климадинон® не оказывал практически никакого влияния на толщину эндометрия в динамике лечения.

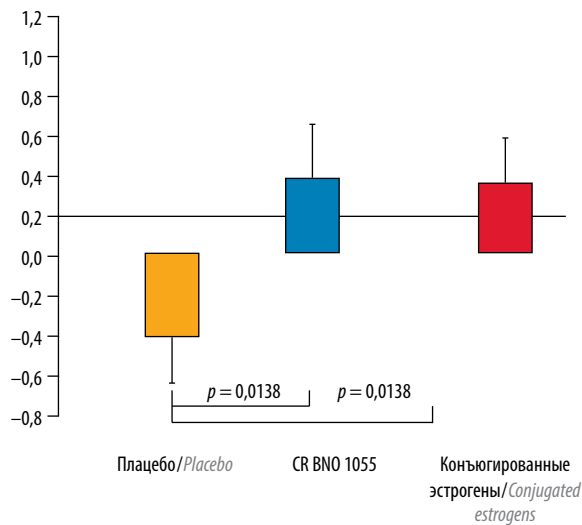


Рис. 1. Влияние исследуемых препаратов на индекс ремоделирования костной ткани

Fig. 1. Impact of the studied drugs on bone turnover index

Еще одно небезынтересное исследование было проведено в Центральной клинике материнства Leopoldo Aguerrevere [41]. Пациенток для участия в нем набирали с мая 1999 г. по декабрь 2001 г., критерии включения были следующими: женщины в возрасте от 35 лет, наличие пременопаузальных нарушений при сохраненном менструальном цикле, диагноз эстрогенположительной карциномы молочной железы. В исследование вошли 136 женщин, их разделили на 2 группы. Пациентки группы стандартного лечения ( $n = 46$ ) принимали только тамоксифен, в то время как пациентки группы комбинированного лечения ( $n = 90$ ) за 15 дней до начала лечения тамоксифеном начинали принимать CR BNO 1055. В результате проводимой терапии к концу исследования из 90 участниц, составлявших группу комбинированного лечения, у 46,7 % приливы отсутствовали.

Подытоживая изложенные материалы, хотелось бы отметить следующее:

- риск развития РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему;
- повышение риска РМЖ связано главным образом с добавлением синтетического

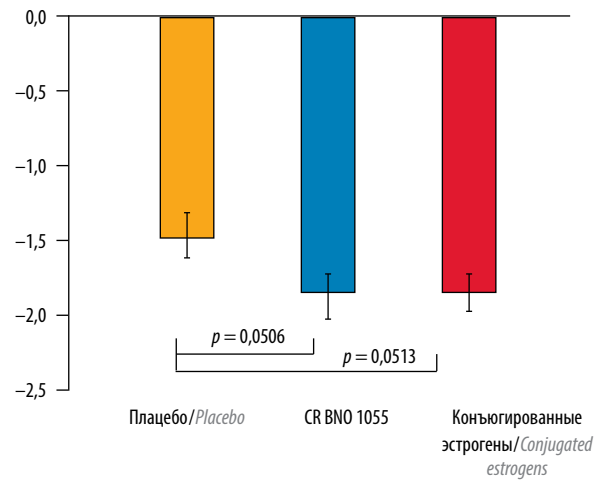


Рис. 2. Влияние исследуемых препаратов на выраженность вазомоторных симптомов

Fig. 2. Impact of the studied drugs on the severity of vasomotor symptoms

прогестагена к эстрогенной терапии и зависит от ее длительности;

- риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дигидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена;
- риск развития РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения;
- возможно, увеличенный риск РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем образования пациенток по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, ограничение приема алкоголя и увеличение физической активности);
- у женщин, получающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодное обследование;
- имеющихся в настоящее время данных по безопасности МГТ недостаточно для поддержки ее назначения (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенными препаратами) женщинам, перенесшим РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of finding in a large cohort study. *Contraception* 2007;76(6):418–24. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.08.011.
2. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Upd* 2010;6(16):631–50. DOI: 10.1093/humupd/dmq022.
3. Савельева И.С. Влияние гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы. *Гинекология* 1999;1(1). [Savel'eva I.S. The effect of hormonal contraceptives on the risk of developing breast cancer. *Ginekologiya = Gynecology* 1999;1(1). (In Russ.).]
4. Ульрих Е.А., Кутушева Г.Ф., Урманчева А.Ф. Онкологические аспекты контрацепции. *Практическая онкология* 2009;10(4):254–64 [Ul'rikh E.A.,



- Kutusheva G.F., Urmancheeva A.F. Oncological aspects of contraception. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2009;10(4):254–64. (In Russ.).
5. Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е. Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы. *Практическая медицина* 2011;6(54):23–8. [Prokop'eva T.A., Gorbunova E.E. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2011;6(54):23–8. (In Russ.).]
  6. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак. За и против. *Онкогинекология* 2012;(3):10–6. [Payanidi U.G., Kazubskaya T.P., Sel'chuk V.U. et al. Hormonal contraception and cancer. Pros and cons. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012;(3):10–6. (In Russ.).]
  7. Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301–16. DOI: 10.1146/annurev.med.080708.082713.
  8. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927. DOI: 10.1136/bmj.c927.
  9. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4<sup>th</sup> edn., 2010. 121 p.
  10. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: МИА, 2019. 107 с. [Visotskaya I.V., Letyagin V.P. Benign breast diseases. Moscow: MIA, 2019. 107 p. (In Russ.).]
  11. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд-е, 2017. 192 с. [World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edn., 2017. 192 p. (In Russ.).]
  12. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025–32. DOI: 10.1056/NEJMoa013202.
  13. Zhu H., Lei X., Feng J., Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17(6):402–14. DOI: 10.3109/13625187.2012.715357.
  14. Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция, вопросы безопасности и переносимости. *Мать и дитя. Русский медицинский журнал* 2009;(1):5–11. [Podzolkova N.M. Hormonal contraception, safety and portability issues. *Mat' i ditya. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Mother and child. Russian Medical Journal* 2009;(1):5–11. (In Russ.).]
  15. Silvera S.A.N., Miller A.B., Rohan T.E. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16:1059–63.
  16. Brunner L.R., Hogue C.J. The role of body weight in oral contraceptive failure: results from the 1995 national survey of family growth. *Ann Epidemiol* 2005;15(7):492–9. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.10.009.
  17. Gronwald J., Byrski T., Huzarski T. et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in *BRCA1* mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:105–9. DOI: 10.1007/s10549-005-9051-5.
  18. Haile R.W., Thomas D.C., McGuire V. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1863–70. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0258.
  19. Gaffield M.E., Culwell K.R., Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80(4):372–80. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.04.010.
  20. Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
  21. 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;14(2):350–6. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0376.
  22. Narod S., Dube 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;94(23):1773–9.
  23. Polonsky M. Cancer and contraception. Release date: May 2012, SFP Guideline. *Contraception* 2012;86(3):191–8. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.05.008.
  24. Mody S.K., Panelli D.M., Hulugalle A. et al. Contraception concensus, utilization and counseling needs of women with a history of breast cancer, a qualitative study. *Int J Women Health* 2017;9:507–12. DOI: 10.2147/IJWH.S136120.
  25. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва, 2015). *Климактерий* 2014;(4):8–31. [Menopausal hormone therapy and preservation of the health of women of mature age. Clinical guidelines: protocols. Project (Moscow, 2015). *Klimakteriy = Klimaktery* 2014;(4):8–31. (In Russ.).]
  26. Lund E., Bakken K., Dumeaux V. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives – The Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2007;121:645–8. DOI: 10.1002/ijc.22699.
  27. Пресс-релиз Международной ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 г.
  28. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
  29. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):103–11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.
  30. Fournier A., Fabre A., Mesrine S. et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1260–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4338.
  31. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16(2):203–4. DOI: 10.3109/13697137.2013.771520.
  32. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
  33. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J. et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1059–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.
  34. Finch A., Metcalfe K.A., Chiang J. et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a *BRCA* mutation. *Psychooncology* 2013;22(1):212–9. DOI: 10.1002/pon.2041.
  35. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. *Cancer Res* 2009;69(13):5269–84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1750.
  36. Parker W.H., Shoupe D., Broder M.S. et al. Effective oophorectomy in the gynecological patient: when is it desirable? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(4):350–4. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32821642d1.
  37. Gabriel C.A., Tigges-Cardwell J., Stopfer J. et al. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Familial Cancer* 2009;8:23–8. DOI: 10.1007/s10689-008-9208-6.
  38. Протасова А.Э., Юренина С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития

рака молочной железы. Гинекология 2017;19(3):23–9. [Protasova A.E., Yureneva S.V., Vandeeva E.N. Menopausal hormone therapy and risk factors of breast cancer development. Ginekologiya = Gynecology 2017;19(3):23–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.23-29.

39. Wuttke W., Jarry H., Westphael S. et al. Are the phytoestrogens an alternative of replacement hormone therapy? Gynecology 2002;9–20.  
40. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Grkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on

menopause symptoms and bone markers. Maturitas 2003;44(suppl 1):67–77. DOI: 10.1016/S0378-5122(02)00350-X.  
41. Hernández Muñoz G., Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. Maturitas 2003;44(suppl 1): S59–65.

#### Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция, дизайн и написание статьи;  
В.П. Летагин: анализ результатов, написание и научное редактирование статьи;  
И.К. Воротников: анализ результатов, написание статьи;  
В.Ю. Кирсанов, И.А. Гладиллина: концепция и дизайн работы;  
Е.А. Ким: концепция и дизайн работы, научное редактирование статьи.

#### Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: study concept, design and article writing;  
V.P. Letyagin: data analysis, article writing and scientific editing;  
I.K. Vorotnikov: data analysis, article writing;  
V.U. Kirsanov, I.A. Gladilina: study concept and design;  
E.A. Kim: study concept and design concept, scientific editing of the article.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

И.В. Высоцкая/I.V. Vysotskaya: <http://orcid.org/0000-0001-8814-636X>  
В.П. Летагин/V.P. Letyagin: <http://orcid.org/0000-0001-9959-626X>  
И.К. Воротников/I.K. Vorotnikov: <https://orcid.org/0000-0001-6699-0738>  
В.Ю. Кирсанов/V.Yu. Kirsanov: <http://orcid.org/0000-0003-0040-3136>  
И.А. Гладиллина/I.A. Gladilina: <http://orcid.org/0000-0002-2481-0791>  
Е.А. Ким/E.A. Kim: <http://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.