

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН, ИСПОЛЬЗОВАВШИХ ВНУТРИМАТОЧНУЮ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-СОДЕРЖАЩУЮ СИСТЕМУ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ

Ольга Игоревна Терентьева*

Нижегородская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оценить изменение состояния молочных желёз у женщин, на протяжении 5 лет использующих внутриматочную систему с левоноргестрелом (20 мкг), при динамическом ультразвуковом контроле.

Методы. Материалом для исследования послужил анализ данных, полученных при регулярном осмотре и динамическом ультразвуковом исследовании молочных желёз в течение 5 лет 118 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, непрерывно использовавших внутриматочную систему с левоноргестрелом (20 мкг).

Результаты. По итогам 5-летнего сонографического мониторинга состояния молочных желёз у женщин, использующих левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему, рак молочной железы был диагностирован через 6 мес от начала исследования у 2 (1,7%) пациенток; в течение последующего времени исследования данная патология больше не выявлялась. Фибroadеномы обнаружены у 3 (2,5%) женщин, что ниже по сравнению со статистическими данными в общей популяции (5%). К концу наблюдения в ткани молочных желёз перестали определяться очаги аденоза, сократилось количество пациенток с кистами молочных желёз и количество самих кист, которые обнаруживались у 41 (34,7%) женщины до лечения и у 13 (11,0%) через год применения левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы. До применения внутриматочной системы с левоноргестрелом дилатация протоков молочной железы не выявлялась, в первый год она обнаружена у 16 (13,5%) человек. По данным ультразвукового исследования через 5 лет общая максимальная величина железисто-фиброзного комплекса составила 16,2 мм, средняя — 10,2 мм (до начала исследования 18,2 и 14,2 мм, через год — 17,4 и 13,3 мм соответственно).

Вывод. Выявлена положительная динамика влияния левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы на молочные железы: перестали выявляться очаги аденоза, сократилось число пациенток с кистами молочных желёз и количество самих кист в молочных железах, уменьшились значения толщины железисто-фиброзного комплекса как показателя тенденции к возникновению очаговых образований в молочных железах.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная контрацепция, левоноргестрел, гиперплазия ткани молочных желёз, ультразвуковая диагностика патологии молочных желёз.

ULTRASOUND FOR BREAST CONDITION MONITORING IN FEMALES USING LEVONORGESTREL-CONTAINING INTRAUTERINE SYSTEMS FOR 5 YEARS

O.I. Terenti'eva

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To assess the breast condition in females using levonorgestrel-containing intrauterine system (20 µg) for 5-year period, by repeated ultrasound monitoring.

Methods. Results of regular clinical examination and breast ultrasound repeated during 5 years of follow up in 118 women aged 30 to 55 years, continuously using levonorgestrel-containing intrauterine system (20 µg) for 5-year period, were analyzed.

Results. According to the results of 5-year sonographic monitoring of breast condition in females using levonorgestrel-containing intrauterine system, breast cancer was diagnosed in 2 (1.7%) patients during the first 6 months of the research; no other cases were discovered during the subsequent follow-up. Fibroadenoma of the breast was diagnosed in 3 (2.5%) women, which was lower compared to statistical prevalence in general population (5%). By the end of the follow-up period, no mammary gland adenosis foci were found at ultrasound. The number of patients with breast cysts decreased, as well as the number of breast cysts in single patient, which were found in 41 (34.7%) female patients before the treatment and in 13 (11.0%) patients after a year of treatment with levonorgestrel-containing intrauterine system. No mammary gland dilatation was diagnosed before levonorgestrel-containing intrauterine system was administered, during the first year of treatment it was revealed in 16 (13.5%) patients. According to the results of ultrasonography, maximal size of fibrous glandular complex after 5 years of treatment was 16.2 mm, mean — 10.2 mm (before the treatment — 18.2 and 14.2 mm respectively, after 1 year of treatment — 17.4 and 13.3 mm respectively).

Conclusion. The use of levonorgestrel-containing intrauterine system was associated with favorable effects on breast condition. No adenosis foci were further found, the number of patients with mammary gland cysts decreased as well as the number of the cysts, the fibrous glandular complex thickness has decreased, revealing the downward trend for breast focal masses formation.

Keywords: breast cancer, hormonal contraception, levonorgestrel, mammary glands hyperplasia, ultrasound diagnosis of breast diseases.

Состоянию здоровья женщины в настоящее время уделяют особенно пристальное внимание, потому что улучшение демографической ситуации напрямую зависит от её репродуктивного здоровья [6]. В данном

аспекте на первый план выходит патология молочной железы, так как рак молочной железы (РМЖ) остаётся по-прежнему самым распространённым злокачественным заболеванием у женщин в Российской Федерации (более 20% всех онкологических заболеваний у женщин) [2].

Адрес для переписки: terenteva.o.i@mail.ru

В настоящее время выявлен ряд факторов, повышающих риск возникновения опухолей молочной железы. Все они подразделяются на эндогенные и экзогенные.

К экзогенным факторам принято отнести ионизирующее излучение, химические канцерогены (общие для всех локализаций опухолей), курение, избыточное потребление животных жиров, приводящее к увеличению свободного эстрадиола и изменению действия эстрогенов; алкоголь, ежедневное употребление которого в дозе от 100 мл (некрепкие спиртные напитки) увеличивает риск развития РМЖ в 1,3 раза [14].

Эндогенные факторы охватывают более широкую группу воздействий. К ним относятся наследственная предрасположенность (наличие генов BRCA1, BRCA2). Также выделяют факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма: ранее менархе (до 13 лет) и позднее наступление менопаузы (после 55 лет) повышают риск развития РМЖ в 2-3 раза [8], возраст женщины в период первой беременности, закончившейся родами (американскими эпидемиологами уже в 1978 г. было установлено, что у рожавших в 18-летнем возрасте риск заболеть РМЖ в 3 раза меньше, чем у впервые рожавших после 35 лет), наличие самопроизвольных и искусственных абортов, особенно до первых родов. К эндогенным факторам риска относятся эндокринно-метаболические нарушения: ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз), дисгормональные гиперплазии молочных желёз, увеличивающие риск по развитию РМЖ в 3-5 раз [7, 5]. Перечисленные факторы риска развития РМЖ можно легко найти у большинства современных женщин. Общий репродуктивный период увеличился в среднем до 40 лет, отмечаются более раннее начало менструаций и более поздняя менопауза, увеличивается возраст первой беременности и родов, сокращается их общее число, реже поддерживается полноценная лактация [8]. Особенно интересным и актуальным вопросом в данном аспекте на сегодняшний день является связь применения гормональной терапии и повышения риска развития РМЖ. По данным литературы, существует мнение, что данный риск снижается при вагинальном или внутриматочном пути использования прогестинов (примером может служить внутриматочная левоноргестрел-содержащая система, действующее вещество — левоноргестрел, 20 мкг) [10, 11].

Цель исследования — оценить изменение состояния молочных желёз у женщин, на протяжении 5 лет использующих внутриматочную систему (ВМС), содержащую левоноргестрел, при динамическом ультразвуковом (УЗ) контроле.

Задачи исследования:

- проанализировать изменения в тканях молочной железы по данным УЗ-диагностики в течение 5 лет на фоне внутриматочного использования системы с левоноргестрелом (20 мкг);

- сопоставить полученные данные с наличием других факторов риска по развитию патологии молочных желёз, не связанных с использованием половых стероидов, у данных пациенток;

- сравнить 5-летние результаты по частоте развития заболеваний молочных желёз на фоне внутриматочного использования левоноргестрела (20 мкг) с частотой возникновения этой патологии у женщин в обычной популяции (по статистическим данным).

Материалом для исследования послужил анализ данных, полученных при регулярном осмотре и динамическом УЗ-контроле молочных желёз в течение 5 лет 118 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, непрерывно использовавших ВМС с левоноргестрелом (20 мкг).

Все пациентки были разделены на три возрастные группы: 30-39 лет (30 человек), 40-49 лет (56 женщин), 50-55 лет (32 пациентки). Каждую группу обследовали на предмет заболеваний щитовидной железы, гинекологического статуса: количества родов, абортов, негормональных ВМС в анамнезе, заболеваний органов малого таза. Оценивали состояние молочных желёз и данные анамнеза, включающие наличие лактации, перенесённые маститы и другие заболевания молочных желёз.

Во всех трёх группах проводилась динамическая оценка наличия болевого синдрома на фоне использования ВМС, содержащей левоноргестрел (20 мкг), при появлении фиксировали его продолжительность, необходимость лечения или отмены препарата. Регулярно после физикального осмотра молочных желёз проводили УЗ-обследование (аппарат «TOSHIBA NemioXG», модель SSA-580A, датчик 12 МГц), оценивали состояние молочных желёз, регистрировали динамику изменений.

УЗ-критериями оценки состояния молочных желёз служили толщина железистого фиброзного комплекса (ЖФК), состояние

протоковой системы, наличие очаговых образований. Изменение соотношения тканей молочной железы в сторону увеличения железистого компонента [3, 4, 10], толщина ЖФК свыше 14 мм в сочетании с гипоехогенностью железистой ткани оценивали как гиперплазию ткани молочных желёз [4, 10], ширину протоков более 2 мм – как их дилатацию [3, 4, 10]. Критерии УЗ-картины очаговых образований соответствовали описанию патологии, выявленной в каждом конкретном случае.

Во время использования ВМС, содержащей 20 мкг левоноргестрела, пациенток осматривали 2 раза в год, при появлении жалоб – чаще.

Так как данная статистическая выборка имеет значительное количество не связанных между собой критериев, применена описательная статистика. Наибольшей возрастной категорией наблюдаемых женщин (47,4%, 56 человек) оказалась группа 40–49 лет (поздний репродуктивный период).

Большая часть обследуемых женщин (100 человек, 84,7%) по данным анамнеза не имели наследственной предрасположенности к раку яичников и РМЖ.

Все наблюдаемые пациентки рожали, у 54 (45,7%) обследуемых в анамнезе были аборт. Негормональные ВМС до постановки левоноргестрел-содержащей ВМС использовали 24,5% женщин (29 человек), наибольшим был процент в возрастной категории 40–49 лет (19 человек из 118, 16,1%).

Акушерско-гинекологическая патология зарегистрирована у всех женщин, при этом у 43 (36,4%) обследуемых был поставлен диагноз «лейомиома матки», у 32,2% (38 человек) – «эндометриоз», у 31,3% (37 человек) сочетание данных видов патологии, при этом наибольшее количество женщин с лейомиомой и эндометриозом было в возрастной группе 40–49 лет – 27 из 38 пациенток (71,1%) и 17 из 38 женщин (44,7%); сочетание лейомиомы и эндометриоза встречалось наиболее часто (17 человек из 37, 45,9%) в 50–55-летнем возрасте.

У 55 (46,6%) женщин были диагностированы различные заболевания щитовидной железы, в исследование их включали при наличии эутиреоза, в том числе медикаментозного. Наибольшее число пациенток, находившихся под наблюдением с патологией данного органа (29 человек, 52,7%), было в группе 50–55 лет.

У большинства женщин (102 человека, 86,4%) на фоне использования левоноргес-

трел-содержащей ВМС менструации отсутствовали, при этом в возрастной категории 50–55 лет этот показатель достиг 100%. В 13,6% случаев (16 пациенток) менструация сохранялась, но имела преимущественно нерегулярный характер (11 из 16 человек, 68,7% всех менструирующих). Мастит в анамнезе отмечен у 16,1% женщин (19 человек).

При обследовании молочных желёз у пациенток до начала применения ВМС с левоноргестрелом (20 мкг) по данным физикального осмотра и УЗ-исследования патологии не было выявлено у 63 (53,3%) женщин, наибольшую часть которых (55,5%) составили женщины в возрасте 40–49 лет (35 человек). Диагноз дисгормональной гиперплазии ткани молочных желёз был поставлен 55 (46,6%) обследуемым, из них у 14 (12,9%) данная патология сочеталась с аденозом и в 41 (34,7%) случае – с выраженным кистозным компонентом. Последний встречался на фоне гиперплазии ткани молочных желёз наиболее часто в возрастной группе 30–39 лет (15 человек, 12,7%), а явления аденоза – в группе 40–49 лет (7 человек, 5,8%).

Также у 2 женщин (1,6% общего числа обследуемых: 1 женщина, 3,1%, – в группе 50–55 лет; 1 пациентка, 3,3%, – в группе 30–39 лет) в анамнезе были единичные фиброаденомы, удалённые хирургическим путём, с последующим гистологическим подтверждением диагноза. К моменту начала исследования в возрастной группе 50–55 лет после секторальной резекции по поводу вышеуказанного диагноза у пациентки прошло более 10 лет, а в группе 30–39 лет – 3 и 7 лет. По данным УЗ-исследования общая максимальная толщина ЖФК у женщин с резецированными фиброаденомами в анамнезе составила 18,1 мм, средняя – 14,2 мм.

После начала использования левоноргестрел-содержащей ВМС болевой синдром в молочных железах отсутствовал у 64 (54,2%) пациенток.

У 54 (45,7%) женщин боль в молочных железах появлялась, как правило, в первые 1–3 мес от начала использования левоноргестрел-содержащей ВМС и максимально продолжалась до 1 года (в возрастной категории 50–55 лет), наименьшая продолжительность болей составила 1 мес в группе 30–39 лет. Прекращения использования ВМС с левоноргестрелом (20 мкг) из-за болевого синдрома не было ни у одной женщины. Медикаментозная коррекция болевого синдрома (гель прожестожель, содержащий 1% прогестерона, применение согласно ин-

струкции) потребовалась 25 (21,1%) женщинам, наибольшее количество которых было в возрасте 40–49 лет (12 человек, 48,0%).

Через 1 год использования левоноргестрел-содержащей ВМС был проведён анализ изменений в состоянии молочных желёз у наблюдаемых женщин. У 39 (33,0%) пациенток патологических изменений выявлено не было (большую часть составила возрастная группа 30–39 лет – 17 человек, 43,5%). У 26 (22,0%) пациенток (2 человека – 30–39 лет, 14 женщин – 40–49 лет, 10 пациенток – 50–55 лет) был поставлен диагноз «фиброзно-жировая инволюция», что является вариантом нормальных возрастных изменений в молочных железах. Соответственно группа женщин без патологии молочных желёз составила 65 человек, или 55,0% всех обследуемых (исходно – 53,3%, 63 человека).

Дисгормональная гиперплазия ткани молочных желёз наблюдалась в 47 (39,8%) случаях. Основная масса женщин с дисгормональной гиперплазией ткани молочных желёз относилась к возрастной группе 40–49 лет, в этой же возрастной категории было зафиксировано наибольшее увеличение ЖФК по данным УЗ-исследования: максимальное увеличение до 22,5 мм (общее максимальное – 17,4 мм) и средняя толщина до 17,7 мм (общая средняя – 13,3 мм).

Среди общего числа пациенток с дисгормональной гиперплазией ткани молочных желёз у 14 человек из 47 (29,7%) данные изменения сопровождались дилатацией протоков; у 13 женщин (11,0%) – кистами (лидирующей оказалась возрастная группа 40–49 лет – 8 человек); у 3 (2,5%) женщин (что составило меньший процент относительно статистических данных о частоте данной патологии в общей популяции – 5% [1, 9]) появились единичные фиброаденомы.

У 2 женщин в группе 30–39 лет фиброаденомы выявлены через 6 мес и 1 год с начала исследования, у 1 пациентки из группы 40–49 лет – через 1 год. На момент обнаружения фиброаденом у данных пациенток толщина ЖФК во всех случаях превышала 14 мм (17,3; 18,2 и 22,4 мм), диагнозы подтверждены по результатам предоперационной тонкоигольной биопсии и при послеоперационном гистологическом исследовании. Согласно желанию пациенток не прекращать использование ВМС с левоноргестрелом (20 мкг) и инструкции о применении левоноргестрел-содержащей ВМС (наличие доброкачественных образований в анамнезе не считают противопоказанием к

использованию), данные женщины продолжили участие в исследовании.

РМЖ был выявлен через 6 мес после установки ВМС с левоноргестрелом (20 мкг) у 2 (1,7%) из 118 женщин – в возрастной категории 40–49 лет. Данные пациентки исходно имели диагноз дисгормональной гиперплазии ткани молочных желёз, но не предъявляли жалоб на боли в молочных железах. Данный показатель превышает общепопуляционный в Российской Федерации (0,076%, или 76,74 случая на 100 тыс. женщин) [2, 13].

По расчётам, проведённым в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова, было отмечено, что от момента возникновения до обнаружения злокачественного образования молочных желёз проходит от 2 до 20 лет – в зависимости от темпа роста опухоли, но некоторые факторы (например, приём стероидных гормонов) могут ускорять рост уже имеющегося образования.

Диагноз РМЖ у этих пациенток был подтверждён по результатам предоперационной тонкоигольной биопсии и послеоперационного иммуногистохимического исследования. Данные пациентки были исключены из исследования и продолжили лечение в филиале №1 ГБУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер».

В последующее время наблюдения РМЖ и фиброаденом выявлено не было.

По результатам итогового осмотра через 5 лет от начала использования левоноргестрел-содержащей ВМС патологии не было обнаружено у 100 (84,7%) пациенток. При этом наблюдалась положительная динамика: изменения в ткани молочных желёз отсутствовали у 28 (87,5%) женщин в группе 50–55 лет, у 47 (87,0%) – в группе 40–49 лет, у 25 (83,3%) – в группе 30–39 лет.

Дисгормональная гиперплазия ткани молочных желёз была выявлена у 16 пациенток, или 13,5% (55 человек, 46,6%, – до применения ВМС с левоноргестрелом; 47 человек, 39,8%, – через 1 год), при этом в 4 (3,3%) случаях она сочеталась с дилатацией протоков (4 человека), в 2 (1,6%) случаях – с кистами молочных желёз. До применения левоноргестрел-содержащей ВМС дилатация протоков молочной железы не выявлялась, в первый год обнаружена у 16 (13,5%) человек. Кисты молочных желёз обнаружены у 41 (34,7%) женщины до лечения и у 13 (11,0%) пациенток через год применения левоноргестрел-содержащей ВМС.

По данным УЗ-исследования общая максимальная величина ЖФК составила 16,2 мм, средняя — 10,2 мм (до начала исследования — 18,2 и 14,2 мм соответственно, через 1 год после начала применения левоноргестрел-содержащей ВМС — 17,4 и 13,3 мм соответственно), что отражает её положительное влияние на ткань молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. По результатам 5-летнего динамического наблюдения за состоянием молочных желёз у женщин, использующих левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему, выявлена положительная динамика влияния внутриматочной системы с левоноргестрелом на молочные железы: перестали выявляться очаги аденоза, сократилось число пациенток с кистами молочных желёз и количество самих кист в молочных железах, уменьшились значения толщины железисто-фиброзного комплекса как показателя тенденции к возникновению очаговых образований в молочных железах.

2. Дилатация протоков молочной железы является реакцией на введение внутриматочной системы с левоноргестрелом (20 мкг), сопутствует явлению гиперплазии ткани молочных желёз и нивелируется со временем.

3. Доброкачественные образования молочной железы (фиброаденомы) были выявлены у 3 пациенток, что составило 1,6% всего числа обследуемых (меньше статистических данных в общей популяции). Кроме того, у пациенток с фиброаденомами в анамнезе и женщин после хирургического лечения по поводу фиброаденомы молочной железы во время исследования до окончания всего периода наблюдений рецидивов данного заболевания не было.

4. Рак молочной железы был обнаружен через 6 мес от начала наблюдения у 2 (1,7%) пациенток. В течение последующих 5 лет ни у одной женщины данной патологии диагностировано не было.

5. Основной фактор, указывающий на более высокую вероятность появления как доброкачественных, так и злокачественных образований молочных желёз, — увеличение толщины железисто-фиброзного комплекса, гиперплазия ткани молочных желёз до 17,4 мм, что может послужить диагностическим критерием по риску развития заболеваний молочных желёз, особенно у женщин, имевших исходно высокие значения толщины железисто-фиброзного комплекса

до начала исследования. По этой причине женщины с гиперплазией ткани молочных желёз даже при отсутствии жалоб требуют большей кратности обследования (первоначально через 1, 3, 6 и 12 мес, далее — по состоянию молочных желёз).

6. Болевой синдром был выявлен менее чем у половины всех обследуемых, носил ремиттирующий характер, хорошо купировался медикаментозно и не был доминирующим.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Высоцкая И.В., Лetyagin В.П.* Доброкачественные заболевания молочных желёз. — М.: СИМК. — 2013. — С. 5–15. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnykh zhelez. (Benign breast diseases.) Moscow: SIMK. 2013: 5–15. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). / Под ред. А.Д. Каприна. — М., 2014. — С. 45–47. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignancies in Russia. Morbidity and mortality.) Ed. by A.D. Kaprin Moscow. 2014: 45–47. (In Russ.)]
3. *Диксон А.-М.* Ультразвуковое исследование молочной железы. Пер. с англ. под ред. Н.И. Рожковой. — М.: Практическая медицина, 2011. — С. 86–197. [Dixon A.-M. Breast Ultrasound. Churchill Livingstone. 2008: 288. (Russ. ed.: Dikson A.-M. Ul'trazvukovoe issledovanie molochnoy zhelezy. Ed. by N.I. Rozhkova. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2011: 86–197.)]
4. *Овсянникова Т.В.* Дигормональные заболевания молочных желёз у пациенток репродуктивного возраста // Рос. вестн. акушер-гинекол. — 2005. — №6. — С. 49. [Ovsyannikova T.V. Dyshormonal mammary gland diseases in patients of reproductive age. Rossiysky vestnik akusheraginekologa. 2005; 6: 49. (In Russ.)]
5. *Рожкова Н.И.* Развитие клинической маммологии в России // Мед. визуализация. — 2005. — №3. — С. 100–103. [Rozhkova N.I. Development of Mammology in Russia. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2005; 3: 100–103. (In Russ.)]
6. *Савельева И.С.* Влияние гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы // Гинекология. — 1999. — №1. — С. 49–51. [Savel'eva I.S. Hormonal contraception and risk of breast cancer. Ginekologiya. 1999; 1: 49–51. (In Russ.)]
7. *Семиглазов В.В., Топузов Э.Э.* Рак молочной железы. — М.: Медпресс-информ, 2009. — С. 9–16. [Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Rak molochnoy zhelezy. (Breast cancer.) Moscow: Medpress-inform. 2009: 9–16. (In Russ.)]
8. *Трофимова Т.Н., Солнцева И.А.* Возможности эхографии в диагностике диффузной фибронокистозной мастопатии // Sono Ace-Ultrasound. — 2000. — №6. — С. 15–16. [Trofimova T.N., Solntseva I.A. Possibilities of echography in the diagnosis of diffuse fibrocystic mastopathy. Sono Ace-Ultrasound. 2000; 6: 15–16. (In Russ.)]
9. *Crandall J.C.* New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 18.
10. *Giretti M.S.* The effects of drospirenone on the breast // Gynecol. Forum. — 2008. — Vol. 13. — P. 18–21.
11. *Miller A.* Policies of screening for breast cancer in Canada // Int. breast screening workshop. Rockvills (USA). — 1988. — Vol. 5. — P. 17.