
МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ПУБЕРТАТ: ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА

**М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева, М.Г. Лебедева,
Н.В. Личак, М.П. Архипова**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов.
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлен обзор литературы, посвященной проблеме заболеваний молочной железы в подростковом возрасте, возможностям их лечения и профилактики.

Ключевые слова: молочная железа, девушки-подростки, комбинированные оральные контрацептивы.

Внимание к проблеме заболеваний молочных желез (МЖ) обусловлено высокой распространенностью ее злокачественных опухолей. Официальная статистика (Росстат, 2011) показывает, что с 1995 по 2010 гг. абсолютное число пациенток, взятых на учет с впервые поставленным диагнозом рака молочной железы (РМЖ), выросло на 52,1% [7]. Вместе с тем интерес практикующих гинекологов обусловлен еще и тем, что МЖ являются неотъемлемой частью репродуктивной системы. Единство филогенеза, приоритет в онтогенезе, общность нейроэндокринного контроля за развитием и функцией определяют ее статус как активного органа-мишени для половых и других стероидов [2, 6, 9]. Это влечет за собой закономерные реакции со стороны МЖ, развивающиеся на фоне заболеваний и нарушений как репродуктивной, так и эндокринной системы, которым особенно подвержены подростки, репродуктивная система которых находится в стадии становления. По данным литературы, доля больных с отклонениями или заболеваниями молочных желез составляет 5—12% из числа обратившихся за консультативной помощью к подростковому гинекологу [3].

МЖ формируются уже на шестой неделе гестации, первыми среди всех желез эктодермального происхождения. Их развитие начинается в 8—10 лет и реализуется преимущественно за счет опорной и перигландулярной стромы. Рост паренхимы активизируется во второй фазе пубертата, после менархе, когда усиливается пролиферация альвеолярного и протокового эпителия [3, 8, 9]. Начало роста МЖ знаменует начало периода полового созревания, а оценка их развития как вторичного полового признака является обязательной для гинеколога, эндокринолога, а также всех специалистов, оказывающих лечебно-профилактическую помощь подросткам, поскольку является важнейшим маркером оценки степени полового развития девочки [4, 11, 13].

Выделяют 4 стадии роста молочной железы. Первая стадия носит название инфантильной, она длится весь средний постнатальный период до пубертата. Вторая стадия — стадия «набухания». Молочная железа и соски постепенно увеличиваются и начинают выступать над грудной клеткой, одновременно увеличива-

ется диаметр ареолы. В течение третьей стадии грудь и околососковый кружок еще больше увеличиваются, грудь становится похожей на небольшую молочную железу взрослой женщины с постоянно округляющимся контуром. Четвертая стадия заключается в продолжающемся расширении околососкового кружка и соска, которые образуют вторичный холмик, проецирующийся на тело молочной железы. На пятой стадии железа приобретает типичный «взрослый» вид с ровным закругленным контуром. В то же время дольки молочной железы проходят следующие этапы в своей эволюции: долька 1—11 протоков, долька 2—47 протоков, долька 3—81 проток, долька 4—120 протоков [4, 6, 13].

Говоря о нейроэндокринной регуляции маммогенеза, необходимо упомянуть, что она тесно связана с периодами естественной функциональной активности коры надпочечников: начало развития железы совпадает с адренархе, интенсивное развитие паренхимы — с усилением адреновой активности в 13—16 лет. Роль надпочечниковых гормонов состоит в индукции рецепторов к пролактину, активации роста эпителиальных клеток и протоков в синергизме с пролактином, который увеличивает концентрацию эстрогенных тканевых рецепторов в железе [1, 2]. Эти механизмы необходимы для последующего роста железы в пубертатном периоде, который определяется преимущественно стимуляцией эстрогенами и прогестероном — эстрогены обеспечивают ангиогенез в соединительной ткани, пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек, одновременно сдерживая митотическую активность. В обеспечении маммогенеза также участвуют трийодтиронин, тироксин, кортизол, инсулин, биологические амины, эпидермальный фактор роста, простагландины, инсулин и центральные пептиды [5, 6, 8, 9].

Очевидно, что любые проблемы, возникающие в период полового созревания организма, могут оказать непосредственное влияние на состояние молочной железы подростка. Изучая гинекологический анамнез такой пациентки, необходимо акцентировать внимание на признаках нарушения полового развития, гиперандрогении, наличии гинекологических заболеваний в прошлом или в настоящее время, особенностях гигиенического и репродуктивного поведения, факты использования средств гормональной контрацепции в ювенильном возрасте и, в случае наличия родов в анамнезе, — особенности становления и длительность лактации у юной матери [11, 13, 14].

По данным литературы, заболевания молочных желез у подростков в 78,3% случаев сочетаются с расстройствами менструации, в 65,5% — с хроническим сальпингоофоритом, в 63,6% — с синдромом гиперандрогении, в 85,0% случаев — с гипоталамическим синдромом периода полового созревания и в 52,6% — с предменструальным синдромом. 5—12% юных пациенток, обратившихся к гинекологу, имеют отклонения или заболевания молочных желез. К факторам риска развития болезней молочной железы в пубертате относят травмы, облучение, контакт с тальком, асбестом, курение, отягощенный анамнез по материнской линии, экстрагенитальные заболевания (тонзиллит, сахарный диабет, болезни щитовидной

железы, гиперпролактинемия), расстройства менструации, стрессовые ситуации, гипоталамический синдром пубертатного периода, нарушения полового развития, аборты, раннее прекращение кормления грудью [4, 8, 14].

Согласно современным воззрениям, болезни молочных желез у подростков подразделяются на:

— врожденные (втянутый сосок, раздвоение соска, полителия, полимастия, амастия, ателия, булавовидная железа);

— продолжение возрастных физиологических процессов (недоразвитие молочных желез, асимметрия молочных желез, ювенильная гипертрофия, транзиторная ювенильная гиперплазия, масталгия, дисгормональные дисплазии);

— приобретенные (туберкулез молочных желез, воспалительные псевдоопухоли, лактационный мастит, приобретенная атрофия молочных желез, РМЖ, сифилис молочной железы, микоз кожи молочной железы, травма молочных желез, листовидная цистосаркома, внутрипротоковый папилломатоз, дуктоэктазия) [4].

Среди перечисленных нозологических форм особого внимания заслуживает доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ), в развитии которой ключевую роль играют дисгормональные состояния [1, 2, 6, 9, 14]. К особенностям ДДМЖ у подростков можно отнести преобладание диффузных форм, более низкий риск малигнизации. В случаях развития фиброаденом характерно, как правило, их бессимптомное течение и медленный рост, преобладают фиброаденомы периканаликулярного варианта. Типично развитие незрелых аденом, имеющих эластическую консистенцию и относительно большие размеры, возможен их быстрый рост с превращением в гигантскую ювенильную фиброаденому. Согласно современным воззрениям, решающая роль в развитии ДДМЖ отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых развивающаяся относительная или абсолютная гиперэстрогения приводит к пролиферации эпителия альвеол и протоков, усиливает активность фибробластов и вызывает пролиферацию соединительной ткани МЖ [2, 14]. После становления регул возможно спонтанное самоизлечение, что говорит о возможности коррекции ДДМЖ путем восстановления гормонального равновесия в организме девушки [4].

Основными принципами лечения ДДМЖ у подростков являются стресс-охранительный режим, коррекция пищевого рациона (исключение метилксантинов, крепких бульонов, жареного мяса, мясных консервов, животных жиров), циклическая витаминотерапия и терапия токоферолами в циклическом режиме, применение препаратов прогестерона при доказанном его дефиците, агонистов дофамина при наличии гиперпролактинемии, а также комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при нарушении гормонального статуса или потребности в контрацепции [2, 4, 6, 8, 11, 14].

Среди традиционно реализуемых профилактических мер, направленных на попытки предотвратить поражение молочных желез у подростков, можно перечислить обучение девушек приемам самообследования молочных желез, нормализацию режима «сон-бодрствование», пропаганду отказа от курения, профилактику стрессов и их последствий, предупреждение травм молочной железы,

санацию очагов латентно-персистирующей инфекции, профилактику абортов, лечение дисменореи, дифференцированную коррекцию нарушений менструального цикла [8—10]. В этой связи применение КОК у подростков имеет ряд существенных доказательно подтвержденных преимуществ, среди которых профилактика нежелательной беременности и, как следствие, аборта, профилактика внематочной беременности и апоплексии яичников, снижение риска развития функциональных кист яичников, купирование дисменореи, возможность влияния на внешность, начиная от купирования проявлений гиперандрогении и заканчивая достижением феминизации при лечении генитального инфантилизма, а также терапия предменструального синдрома [12, 14].

Согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ) [20], КОК в юном возрасте должны применяться под наблюдением врача (категория 2) при наличии не диагностированного образования в молочной железе, у курящих, а также при ожирении. Это не означает, что КОК применять нельзя, или не надо обследовать девушку для уточнения диагноза. Просто при необходимости предупреждения непланируемой беременности нет оснований преждевременно отменять контрацептивы до установления диагноза, который определит дальнейшую тактику. ДДМЖ не являются противопоказаниями к использованию КОК, равно как и кожного контрацептивного пластыря и влагалищного кольца (категория 1). Ограничением к их применению у юных пациенток с ДДМЖ также будет являться лишь наличие образования в МЖ (категория 2), а более значимыми для выбора и оценки безопасности и приемлемости метода послужат другие факторы риска сердечно-сосудистых событий. Противопоказаниями для использования КОК в любом возрасте, безусловно, является подтвержденный диагноз РМЖ (категория 4) [8, 12, 20].

Механизм возможного положительного влияния КОК на состояние МЖ объясняется способностью тандема стероидов надежно блокировать выработку гонадотропинов и подавлять овуляцию, вызывая децидуальный некроз гиперплазированного эпителия долек и протоков МЖ, а также регресс пролиферативных процессов. В этом отношении особенно важна способность КОК эффективно подавлять фолликулогенез [9, 14]. Не подлежит сомнению, что выбор КОК в каждой ситуации должен быть строго индивидуальным и патогенетически обоснованным в зависимости от его составляющих — дозы этинилэстрадиола и особенностей действия прогестагенового компонента [12]. Влияние различных гестагенов на состояние эндометрия, водно-солевой обмен, липидный спектр крови, толерантность к глюкозе, систему гемостаза хорошо изучено. Безусловно, свою лепту вносит и присущая им возможность снижать выработку простагландинов. Приоритет в реализации большинства положительных непротивопоказательных эффектов принадлежит прогестагену, именно его воздействие на собственные и другие рецепторы в тканях, в том числе в МЖ, преимущественно определяет алгоритм индивидуального подбора контрацептива [2, 6, 9, 12, 17]. Однако вопросы влияния различных прогестагенов на ткань молочной железы в настоящее время изучены довольно фрагментарно и продолжают привлекать внимание ученых и клиницистов [14, 22].

В свете вышеизложенного становится ясным, что для быстрого и прогнозируемого эффекта в отношении МЖ методом выбора для контрацепции у пациенток с ДДМЖ является применение низкодозированных, монофазных КОК, содержащих не более 30 мкг этинилэстрадиола, аксиоматично использование его минимальных доз [6, 12, 14].

Предпочтение следует отдавать КОК, в состав которых входит дроспиренон (ДРСП) — гестаген последнего поколения, молекула которого не содержит этильного радикала. Наряду с влиянием на рецепторы в тканях, максимально сопоставимым с влиянием эндогенного прогестерона, (ДРСП) обладает выраженной антиминералокортикоидной активностью — сродство к минералокортикоидным рецепторам у (ДРСП) примерно в 5 раз выше, чем у альдостерона [23]. Благоприятное влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сопровождается закономерным уменьшением задержки жидкости и натрия, что влечет за собой снижение частоты связанных с этим симптомов, в том числе отека, нагрубания, болезненности МЖ [12, 19]. В доклинических исследованиях было показано также специфическое действие на ткани МЖ другого гестагена четвертого поколения диеногеста, который в эксперименте продемонстрировал меньшее пролиферативное влияние на ткань МЖ, чем даже натуральный прогестерон. Установлено, что диеногест препятствует механизмам активации ангиогенеза и способен блокировать активирующее действие эстрадиола на рост опухолевых клеток при РМЖ [18, 21].

Признанием положительного влияния (ДРСП) на состояние МЖ при синдроме предменструального напряжения является широкое внедрение в клиническую практику ДРСП-содержащего препарата (20 мкг этинилэстрадиола + 3 мг ДРСП), обладающего не просто положительными неконтрацептивными эффектами, а доказанными и зарегистрированными лечебными показаниями к применению, основанными на ином режиме введения — «24 + 4», в число которых входит синдром предменструального напряжения [19]. Ввиду низкой дозы этинилэстрадиола, наличия режим-зависимого эффекта надежного подавления фолликулогенеза и специфичности фармакологического действия ДРСП, эта комбинация является весьма перспективным препаратом для когорты пациенток с ДДМЖ, которые нуждаются в контрацепции, независимо от их возраста. В пользу использования именно такого КОК у подростков свидетельствуют и основанные на доказательствах данные о более высокой эффективности у женщин-подростков режима «24 + 4» в сравнении с традиционным режимом «21 + 7», что нашло свое отражение в международных клинических рекомендациях [23]. Перспективным направлением является изучение возможностей принципиально новых КОК, содержащих эстроген, идентичный эндогенному, от которых также можно было бы ожидать определенных преимуществ ввиду особенностей рецепторного воздействия эстрадиола [15], а также инновационной комбинации КОК, содержащего фолаты (20 мкг этинилэстрадиола + 3 мг ДРСП + кальция левомефолината 451 мкг) [16].

В последние годы исследователи с горечью констатируют неуклонное снижение уровня общего и репродуктивного здоровья женщин России. Грацилизация подростковой популяции, ранняя сексуальная активность, все еще высокий уро-

вень аборт, рост заболеваемости эндометриозом, широкая распространенность болезней щитовидной железы, метаболического синдрома, гиперандрогении, чрезвычайная приверженность женщин, особенно молодых, к табакокурению определяют высокий риск развития ДДМЖ в современной женской популяции. В связи с этим основными принципами профилактики болезней молочной железы в практике гинеколога, в том числе подросткового, должны стать как можно более раннее выявление, адекватная терапия и профилактика рецидивов гинекологических заболеваний и нарушений, прегравидарная подготовка и оптимальное ведение беременности, родов и послеродового периода и, безусловно, рациональная индивидуализированная контрацепция.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2010. — № 1. — С. 3—6.
- [2] Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. — 2012. — Т. 14. — № 1. — С. 12—16.
- [3] Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения / Хамошина М.Б. [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 27—33.
- [4] Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
- [5] Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор ИТ Студия, 2002.
- [6] Доброкачественные заболевания молочных желез. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». — М.: Адамант Ъ, 2006.
- [7] Здравоохранение в России. 2011. Стат. сб./Росстат. — М., 2011.
- [8] Маммология: национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. — Изд. 2-е, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- [9] Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. — Медиабюро Статус презенс, 2010.
- [10] Радзинский В.Е. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин // Фарматека. — 2009. — № 1. — С. 10—16.
- [11] Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 683—714.
- [12] Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — МЕДпресс-информ, 2010.
- [13] Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (настольная книга детского гинеколога) / Под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. — М.: Триада-Х, 2004.
- [14] Хамошина М.Б., Андреева Е.Н. Болезни молочной железы в практике гинеколога и эндокринолога // Доктор.Ру. — 2009. — № 6 (50). — С. 46—52.
- [15] Хамошина М.Б., Савельева И.С., Цапиева Е.О., Зорина Е.А. Гормональная контрацепция без этинилэстрадиола: ожидания, возможности, перспективы // Доктор.Ру. — № 9 (68). — Ч. II. Эндокринология. — 2011. — С. 15—20.
- [16] Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, activecontrolled, parallel-group, US-based,

- multicenter study / Sr. S. Bart [et al.] // *Contraception*. — 2012. — Vol. 85. — Iss. 1. — P. 42—50.23
- Hugo M. Jr.* Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives / M. Jr. Hugo, J. Casoy // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 2008. — Vol. 13. — Iss. 1. — P. 17—24.21.
- [17] *Katsuki Y. et al.* Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins // *Cancer*. — 1997. — Vol. 79. — № 1. — P. 169—176.
- [18] *Lopez L.M.* Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome / L.M. Lopez, A.A. Kaptein, F.M. Helmerhorst // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Iss. 2. — Art. No.: CD00658.
- [19] Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization; 2010.
- [20] *Nakamura M. et al.* Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 386. — № 1. — P. 33—40.
- [21] *Otto C. et al.* Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of progesterone and medroxyprogesterone acetate // *Maturitas*. — 2010. — Vol. 65. — № 4. — P. 386—391.
- [22] *Sitruk-Ware R.* Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone // *Climacteric*. — 2005. — T. 8. — Suppl 3. — P. 4—12.
- [23] UKMEC 2009. <http://www.fsrh.org.uk/admin/uploads/UKMEC2009.pdf> [Accessed 16 February 2010].

MAMMARY GLAND AND TEENAGER: LOOK OF THE GYNECOLOGIST

**M B. Hamoshina, O.D. Rudnev, M.G. Lebedev,
N.V. Lichak, L.S. Arhipov's**

Obstetrics and gynecology chair with a perinatologiya course
Medical faculty

Peoples Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198

In article the review of the literature devoted to a problem of diseases of a mammary gland at teenage age is presented, to possibilities of their treatment and prevention.

Key words: a mammary gland, the teenage girls, the combined oral contraceptives.