# Введение

Обследование молочных желез – важная часть медицинского освидетельствования и зачастую по их состоянию можно заподозрить системную патологию, причем не только у женщин, но и у мужчин. Терапевты нередко пренебрегают осмотром молочных желез у мужчин, а что касается женщин, предпочитают перекладывать эту работу на гинеколога. Каждый врач должен уметь отличать норму от патологии на возможно более ранней стадии последней и при любом сомнении привлекать специалиста.

**Эндокринная регуляция молочных желез**

До начала полового созревания у мальчиков и девочек нет гистологического или функционального различия молочных желез, но во время пубертата в их развитии проявляется глубокий половой диморфизм.

В норме развитие нелактирующих молочных желез у женщин зависит в основном от действия эстрадиола, который индуцирует рост, деление и удлинение системы трубчатых протоков и созревание сосков. У мужчин введение эстрогенов также стимулирует эти процессы. Однако для истинного развития альвеол на концах протоков необходимо и синергичное действие прогестерона. Оптимальным является отношение эстрогенов к прогестерону 1:20 – 1:100. Если анатомическое развитие протоков и альвеол завершилось, то для лактации не требуется продолжения действия эстрогенов и прогестерона.

Эндокринная регуляция образования молока дифференцированными молочными железами сложна; помимо соответствующй подготовки ткани эстрогенами и прогестероном, необходимо также влияние специального лактогенного гормона и пермиссивное действие глюкокортикоидов, инсулина, тироксина и у некоторых видов – гормона роста.

Существует два лактогенных гормона. Плацентарный лактоген человека (ПЛЧ, или хорионический соматомаммотропин) секретируется в больших количествах плацентой на поздних стадиях беременности и принимает участие в подготовке грудных желез к продукции молока. Вскоре после рождения он исчезает из крови плода (и матери). Пролактин, синтезируемый в гипофизе пептидный гормон, играет ключевую роль в инициации и поддержании как нормальной, так и неадекватной лактации.

В отличие от большинства гормонов гипофиза секреция пролактина регулируется в основном ингибиторными влияниями, т.е. в базальных условиях гипоталамус выделяет один или несколько тормозных гормонов, среди которых наиболее важен дофамин, поступающий в гипофиз через портальную систему гипофиза и угнетающий выброс пролактина в кровь. Влияние большинства факторов на секрецию пролактина осуществляется путем изменения синтеза или высвобождения ингибиторных веществ гипоталамуса. Базальный уровень пролактина после родов понижается, но при раздражении молочных желез, как это бывает при кормлении ребенка (так называемый рефлекс сосания), его секреция увеличивается. Опосредующую роль при этом играет рефлекторный выброс окситоцина. В послеродовой период у здоровой женщины ежесуточно может образовываться около 1 л молока, содержащего 38 г жира, 70 г лактозы и 12 г белка. Нормальную лактацию можно подавить введением эстрогенов или диэтилстильбэстрола, которые ингибируют продукцию молока, непосредственно влияя на молочные железы, а также введением бромокриптина, который тормозит секрецию пролактина гипофизом. Если же женщина после родов не кормит ребенка или не сцеживает молоко, лактация обычно прекращается спонтанно через 1–2 нед.

**Галакторея**

В литературе не всегда четко определяется, что такое непослеродовая, или патологическая, лактация. У здоровых регулярно менструирующих женщин, никогда не беременевших, грудные железы не секретируют, но у 25% здоровых женщин, имевших в прошлом беременность, такая секреция существует. Таким образом, в этих случаях секреция молочных желез может и не иметь клинического значения. Спонтанное истечение молока из желез обычно тревожит больше, чем необходимость его выдавливать. Вторая проблема связана с составом секрета желез. Когда отделяемое имеет молочный или белый цвет, можно считать, что оно содержит казеин и лактозу и действительно является молоком; однако, если отделяемое имеет коричневый или зеленоватый цвет, оно не содержит компоненты нормального молока и поэтому может быть следствием эндокринной патологии. Далее, при исследовании повторно отобранных проб у одной и той же женщины можно установить, что углеводный и белковый состав секрета меняется от характерного для молозива до типичного для молока. Молочного вида отделяемое следует отличать также от кровавых или кровянистых выделений, которые могут свидетельствовать о наличии новообразований в молочных железах

С учетом этих соображений галакторею можно определить как неадекватную продукцию молока, хотя в некоторых случаях никакой другой патологии выявить не удается.

Поскольку действие лактогенного гормона является необходимым условием инициации образования молока, галакторею можно считать проявлением нарушения физиологии пролактина. Однако для лактации необходима сложная гормональная среда, и во многих случаях повышения уровня пролактина, будь то у женщин без соответствующей гормональной подготовки или у мужчин, продукция молока отсутствует. Поэтому гиперпролактинемия встречается чаще, чем галакторея. Кроме того, хотя для начала образования молока и необходимо повышение секреции пролактина, сохранение лактации возможно в присутствии лишь минимально повышенного или периодически возрастающего уровня пролактина, так что у больных с галактореей базальный уровень этого гормона в плазме не всегда повышен. Например, повторное раздражение сосков молочной железы у ранее имевшей беременность женщины может вызывать галакторею на фоне минимального повышения базального уровня пролактина (феномен ложного вскармливания), сходного с тем, что наблюдается у здоровых кормящих матерей. Вероятно, наиболее убедительным доказательством непременного участия пролактина в генезе галактореи служит тот факт, что введение бромокриптина, снижающего уровень пролактина в плазме, приводит к исчезновению галактореи даже при нормальном базальном уровне этого гормона.

## Дифференциальная диагностика

Таким образом, галакторею можно рассматривать как следствие недостаточности нормального гипоталамического ингибирования секреции пролактина, повышенной продукции пролактин-рилизинг-фактора или автономной секреции пролактина опухолью.

Перерезка ножки гипофиза у человека приводит к резкому увеличению секреции пролактина в результате прекращения поступления в гипофиз пролактинингибирующих факторов. Подобно этому многие средства, влияющие на центральную нервную систему (включая практически все психотропные вещества, метилдофа, резерпин и противорвотные препараты), увеличивают секрецию пролактина за счет торможения синтеза или высвобождения дофамина и других пролактинингибирующих факторов. Механизм повышения содержания пролактина эстрогенами неизвестен. Вследствие внегипофизарных болезней центральной нервной системы галакторея возникает предположительно в результате появления препятствия для поступления ингибирующих факторов в гипофиз (саркоидоз центральной нервной системы, краниофарингиома, пинеалома, энцефалит, менингит, гидроцефалия, опухоли гипоталамуса).

## Физиологическая классификация галактореи

I. Недостаточность нормального гипоталамического ингибирования секреции пролактина

А. Перерезка ножки гипофиза

Б. Фармакологические средства (фенотиазины, бутирофеноны, метилдофа, трициклические антидепрессанты, опиаты, резерпин, верапамил)

В. Болезни центральной нервной системы

II. Повышение секреции пролактин-рилизинг-фактора. Гипотиреоз

III. Автономная секреция пролактина

А. Опухоли гипофиза

1. Пролактинсекретирующие опухоли (синдром Форбса – Олбрапта)

2. Смешанные опухоли, секретирующие пролактин и гормон роста

3. Хромофобные аденомы

Б. Эктопическая продукция плацентарного лактогена человека и / или пролактина

1. Пузырный занос и хорионэпителиомы

2. Бронхогенный рак и гипернефрома

IV. Идиопатическая (с аменореей или без нее)

Существование физиологического пролактин-рилизинг-фактора – все еще предмет разногласий, но при одном патологическом состоянии, а именно первичном гипотиреозе, галакторея обусловлена повышением пролактин-рилизинг-активности. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует секрецию пролактина, а заместительная терапия тиреоидными гормонами снимает галакторею.

Повышенная секреция пролактина может осуществляться также гипофизарными и негипофизарными опухолями. С галактореей могут быть связаны три типа опухолей гипофиза: чистые пролактинсекретирующие опухоли (микро- или макропролактиномы), смешанные опухоли, секретирующие гормон роста и пролактин и обусловливающие галакторею при акромегалии, и некоторые хромофобные аденомы. Последние могут либо секретировать пролактин, либо препятствовать поступлению в гипофиз ингибирующих факторов. Иногда пролактин секретируется и другими злокачественными опухолями, такими как бронхогенный рак; пузырный занос и хориокарциномы могут секретировать плацентарный лактоген человека.

У мужчин галакторея возникает редко, даже при значительном повышении содержания пролактина в плазме, и, как правило, сопровождается феминизацией.

## Диагностическое обследование

Если у больного выявлена гиперпролактинемия, необходимо исключить опухоль гипофиза, влияние лекарственных средств и гипотиреоз. Даже если не удается обнаружить конкретную причину и ставят диагноз идиопатической галактореи, необходимо помнить о возможности проявления опухоли гипофиза в дальнейшем. Чем выше содержание пролактина и чем длительнее галакторея, тем больше вероятность такого развития событий.

## Лечение

Цель лечения заключается в ликвидации источника повышенной секреции пролактина, и резекция опухоли гипофиза, отмена ряда лекарственных средств или коррекция гипотиреоза часто приводят к исчезновению галактореи.

Больным с легкой галактореей неизвестной этиологии рекомендуют бинтовать молочные железы, что препятствует раздражению сосков, поддерживающему лактацию.

Для лечения больных с идиопатической гиперпролактинемией, равно как и больных с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза, применяли бромокриптин, понижающий содержание пролактина в плазме. Это соединение не только подавляет лактацию, но может также восстанавливать нормальный менструальный цикл (и даже фертильность) у женщин с галактореей, сопровождающейся аменореей.

# Гинекомастия

При физикальном осмотре молочных желез у мужчин необходимо отличать норму от патологии. С одной стороны, собственно ткань желез может быть трудно отличить от скоплений жировой ткани без истинного увеличения молочных желез (липомастия); в таких случаях разграничить истинную гинекомастию и липомастию помогает маммография или ультразвуковое исследование. Гинекомастия (а не липомастия) может отражать патологию и быть вариантом нормы. Обсуждая этот вопрос, следует исходить из предположения, что наличие любой пальпируемой ткани молочных желез у мужчин (за исключением трех так называемых физиологических состояний) может быть следствием эндокринопатии; подобных больных необходимо тщательно обследовать.

Ранние стадии гинекомастии характеризуются пролиферацией как фибробластов стромы, так и системы протоков, которые удлиняются, почкуются и удваиваются. Со временем отмечаются регрессия пролиферирующего эпителия, прогрессирующий фиброз и гиалинизация, число протоков уменьшается. Затем уменьшаются число и размер эпителиальных элементов, исчезают протоки, а образующиеся вследствие этого гиалиновые тяжи впоследствии также исчезают.

Рост молочных желез у мужчин, как и у женщин, опосредуется эстрогенами и обусловлен изменениями нормального соотношения активных андрогенов и эстрогенов в плазме или в самой грудной железе. Образование эстрадиола у здоровых мужчин происходит в основном путем превращения содержащихся в крови андрогенов в эстрогены в периферических тканях. В норме у взрослых мужчин отношение продукции тестостерона к эстрадиолу составляет примерно 100:1 (6 мг и 45 мкг); а отношение содержания этих гормонов в плазме – 300:1. При значительном снижении указанных отношений, будь то вследствие уменьшения продукции или действия тестостерона, увеличения образований эстрогенов или всех факторов одновременно, начинается феминизация, наиболее заметным проявлением которой у мужчин и является увеличение грудных желез.

Увеличение молочных желез у мужчин может быть как нормальным физиологическим феноменом в определенные периоды жизни, так и проявлением различных патологических состояний.

## Физиологическая гинекомастия

У новорожденных под влиянием материнских и / или плацентарных эстрогенов происходит транзиторное увеличение молочных желез. Через несколько недель оно, как правило, исчезает, но может сохраняться и дольше. У многих мальчиков в какой-то период полового созревания (чаще в возрасте 14 лет) отмечается подростковая гинекомастия, часто асимметричная и иногда проявляющаяся лишь с одной стороны. Молочные железы нередко болезненны. Затем гинекомастия регрессирует, так что к 20 годам только у небольшого числа юношей сохраняется пальпируемая ткань с одной или обеих сторон. Хотя источник избытка эстрогенов при этом не установлен, гинекомастия возникает одновременно с транзиторным повышением содержания эстрадиола в плазме перед завершением полового созревания, так что отношение андрогены / эстрогены изменяется. У практически здоровых мужчин встречается также гинекомастия старения (ее диагностируют у 40% лиц пожилого возраста или более). Вероятно, это можно объяснить повышением уровня эстрогенов в плазме вследствие возрастного увеличения превращения андрогенов в эстрогены в периферических тканях. Поскольку в таких случаях гинекомастия могла бы быть связанной с нарушением функции печени или приемом каких-то лекарственных средств, значение этих данных у пожилых мужчин остается неясным.

## Патологическая гинекомастия

Патологическая гинекомастия может быть обусловлена недостаточностью продукции или действия тестостерона (с вторичным повышением продукции эстрогенов или без него), увеличением продукции эстрогенов и действием лекарственных средств. Большинство конкретных нарушений вызывают первичную или вторичную тестикулярную недостаточность. Тот факт, что недостаточность продукции тестостерона сама по себе может вызывать гинекомастию, иллюстрируется синдромом врожденной анархии, при котором нормальная (или даже несколько сниженная) продукция эстрадиола в сочетании с резко сниженной продукцией тестостерона сопровождается отчетливой гинекомастией. Точно так же дело обстоит у некоторых больных с синдромом Клайнфелтера. При наследственных синдромах резистентности к андрогенам, таких как тестикулярная феминизация, наблюдают как дефицит действия андрогенов, так и повышенную продукцию эстрогенов яичками, но для развития гинекомастии выпадение эффекта андрогенов имеет большее значение.

Первичное повышение продукции эстрогенов может обусловливаться различными причинами.

Увеличенная тестикулярная секреция эстрогенов может быть следствием повышения уровня гонадотропинов в плазме, например в случаях аберрантной продукции хорионического гонадотропина опухолями яичек или бронхогенным раком, сохранения элементов яичников в гонадах лиц с истинным гермафродитизмом или непосредственной секреции эстрогенов опухолями яичек (особенно опухоль из клеток Лейдига и арренобластома).

Усиленное превращение андрогенов в эстрогены в периферических тканях может быть связано либо с повышенной доступностью субстрата для внежелезистого образования эстрогенов, либо с увеличенным количеством ферментов образования эстрогенов в периферических тканях.

Повышенная доступность субстрата для внежелезистого превращения в свою очередь может быть следствием повышенной продукции андрогенов, таких как андростендион (врожденная гиперплазия надпочечников, гипертиреоз и большинство феминизирующих опухолей надпочечников) или сниженного распада андростендиона по обычным путям (болезни печени). Увеличение содержания внежелезистой ароматазы может служить проявлением редкой наследственной патологии или опухолей печени и надпочечников.

Механизм действия фармакологических средств различен. Некоторые либо непосредственно действуют как эстрогены, либо повышают активность эстрогенов в плазме, как это происходит, например, у мужчин, получающих диэтилстильбэстрол по поводу рака предстательной железы, и у транссексуалов при подготовке к оперативному изменению пола. Особенно чувствительны к эстрогенам мальчики и молодого возраста мужчины, у которых гинекомастия может появиться после применения содержащих эстрогены мазей или потребления молока и мяса, получавших эстрогены животных.

Гинекомастия вследствие приема препаратов наперстянки возникает обычно как результат эстрогеноподобного побочного действия этих препаратов, но, по мнению автора, в таких случаях увеличение молочных желез у мужчин связано, как правило, с нарушением печеночных функциональных проб. Иллюстрацией второго механизма действия лекарственных веществ, приводящего к гинекомастии, служит эффект гонадотропинов (в частности, при опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин человека), усиливающих секрецию эстрогенов яичками. Некоторые средства вызывают гинекомастию, нарушая синтез (кетоконазол и алкилирующие агенты) и / или действие тестостерона, например, путем блокады связывания андрогенов с их цитозольными рецепторными белками в тканях-мишенях (спиронолактон и циметидин). Наконец, к лекарственным средствам, вызывающим гинекомастию не установленным еще образом, относятся бусульфан, этионамид, изониазид, метилдофа, трициклические антидепрессанты, пеницилламин, а также диазепам, марихуана и героин. В некоторых из этих случаев феминизация связана с влиянием фармакологических средств на функцию печени.

## Диагностическое обследование

Обследование больных с гинекомастией следует начать с тщательного опроса больного о применяемых им лекарственных средствах. Затем необходимо определить размер яичек и пальпировать их (если оба малы, нужно определить хромосомный кариотип; если они асимметричны, следует выяснить наличие тестикулярной опухоли); необходимо также исследование функции печени и провести эндокринологическое обследование, включая определение уровня андростендиона в сыворотке или 17-кетостероидов в суточной моче (обычно повышены при феминизации надпочечникового генеза), эстрадиола в плазме (показатель информативен при повышении, но обычно остается нормальным), а также лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона в плазме. Если содержание ЛГ повышено, а тестостерона понижено, диагностируют, как правило, тестикулярную недостаточность; если понижено содержание и ЛГ, и тестостерона, наиболее вероятным диагнозом является первичное повышение продукции эстрогенов (например, арренобластома); если же уровни обоих гормонов повышены, у больного имеется либо резистентность к андрогенам, либо гонадотропинсекретирующая опухоль.

С помощью этих разнообразных тестов надежный диагноз удается установить лишь у 50% (или меньше) больных, обращающихся по поводу гинекомастии. Это означает, что либо диагностические методы недостаточно тонки, чтобы позволить обнаружить легкие нарушения, либо многие причины могут носить транзиторный характер, либо в некоторых случаях гинекомастия может быть нормальным, а не патологическим явлением. Из-за трудности разграничения нормы и патологии гинекомастия должна, вероятно, настораживать врача только в случае отсутствия в анамнезе приема лекарственных средств, болезненности молочных желез (указывающей на быстрый рост) или если размер желез превышает 4 см в диаметре. Во всех остальных случаях решение относительно необходимости эндокринологического обследования должно приниматься с учетом клинических проявлений. Например, обследованию подлежат все больные с гинекомастией, сопровождающейся признаками недостаточной андрогенизации.

## Лечение

Если удается выявить и устранить первичную причину избыточной эстрогенизации, размер молочных желез обычно быстро нормализуется. Однако если гинекомастия существует длительное время (и вместо первоначальной гиперплазии протоков развился фиброз), после устранения основной причины клиническое состояние больного может и не улучшиться. В таких случаях, а также если не удается ликвидировать первичную причину, рекомендуют хирургическое лечение. Хирургическое лечение показано лицам, испытывающим некоторые психологические и / или косметические трудности, при продолжающемся росте и подозрении на злокачественность процесса. Хотя относительный риск возникновения рака молочных желез у мужчин с гинекомастией и повышен, тем не менее он встречается редко. Пожилым мужчинам, которым назначен диэтилстильбэстрол, можно рекомендовать профилактическое облучение молочных желез перед началом терапии, что надежно предотвращает гинекомастию и редко вызывает осложнения. В редких случаях, если гинекомастия сопровождается болевыми ощущениями и невозможно применить другие методы лечения, может быть показана терапия антиэстрогенами, такими как тамоксифен.

# Заключение

Молочная железа находится под постоянным гормональным влиянием и так же, как и матка, является органом-мишенью для половых стероидных гормонов. На нее оказывают воздействие различные по химической структуре и биологическому действию гормоны: стероидные гормоны яичников и коры надпочечников, пептидные гормоны гипофиза, гормоны щитовидной и поджелудочной желез.

Таким образом, молочная железа является звеном сложной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и реагирует на различные гормональные нарушения. Состояние молочных желез и картина их структуры – чуткий показатель нарушений гормонального статуса.

**Список литературы**

1. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез. Дисс. дакт. мед. наук. М., 2001.
2. Савельева И.С. Молочные железы и гормональная контрацепция. // Гинекология. – 1999. – Т.1. – №2. – С. 14–16.
3. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. // Гинекология. –2000. – №2 (5). – С. 13–16.
4. Волков Н.А. Патология лактации и мастопатия. – Новосибирск. – 1996.-200 с.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. – М. – 1995. – С. 403–414.