

# Адипозогенитальная дистрофия как причина развития гинекомастии у подростков и молодых мужчин: проблема этическая и медицинская. Лечебная тактика уролога

И.М. Русинко<sup>1</sup>, Н.М. Русинко<sup>1</sup>, О.Г. Коноплева<sup>1</sup>, Е.П. Украинец<sup>2</sup>, Е.А. Квятковский<sup>3</sup>, В.В. Коштура<sup>4</sup>

<sup>1</sup>КУ «Д 12 ТМО» ДООС»

<sup>2</sup>КУ «Д ОКБ им. Мечникова» ДООС»

<sup>3</sup>КУ «Д 9 ГКБ» ДООС»

<sup>4</sup>КУ «Д 6 ГКБ» ДООС», г. Днепропетровск

Адипозогенитальная дистрофия – заболевание, связанное с поражением гипоталамо-гипофизарной системы и характеризующееся недоразвитием половых желез и ожирением. Заболевание чаще всего возникает у мальчиков и обычно выявляется в возрасте 6–7 лет, но особенно часто в 10–13 лет. Впервые заболевание описал в 1889 г. русский врач Пехкранц, в 1900 г. – М. Бабинский и в 1901 г. – А. Фрелих.

При установленной причине заболевания ожирение и гипогонадизм рассматриваются как симптомы основного патологического процесса. При поражении гипоталамуса происходит повреждение или раздражение его паравентрикулярных и вентромедиальных ядер, что ведет к резкому повышению аппетита с последующим развитием ожирения. Вследствие поражения гипоталамуса снижается гонадотропная функция гипофиза. Это в свою очередь приводит к гипогонадизму с последующим изменением высшей нервной деятельности и развитием характерного ожирения.

Эти пациенты предъявляют жалобы на утомляемость, сонливость, резкое увеличение массы тела, снижение работоспособности и т. д. Кожа нередко сухая, бледная. Лицо округлое. У мальчиков отложение жира по женскому типу (шея, плечи, грудь, живот, область таза и бедер, ягодицы). Волосы на лице и теле отсутствуют. Отмечается гинекомастия. Внутренние органы обычно не изменены. У мальчиков малые размеры мошонки, полового члена, яичек. Нередко наблюдается крипторхизм. Вторичные половые признаки отсутствуют. Изменения функции нервной системы зависят от основного патологического процесса.

Диагноз заболевания устанавливается на основании прогрессирующего ожирения с распределением жира по женскому типу в сочетании с резкой гипоплазией половых органов и развитием гинекомастии.

Гинекомастия – видимое на глаз или пальпируемое увеличение грудных желез у мальчиков и мужчин, вызванное гиперплазией (разрастанием) преимущественно железистой и стромальной ткани, – впервые описана в 1771 году Lenehin. Название происходит от латинских слов *gynē* – женщина и *mastos* – грудь. Существуют около 50 состояний и заболеваний, включающих в себя гинекомастию как симптом.

Гинекомастия может быть физиологической и патологической, двусторонней (симметричной или асимметричной) и односторонней. Псевдогинекомастией называют увеличение грудных желез, обусловленное разрастанием жировой клетчатки в грудных железах либо опухолью.

На развитие и функцию грудных желез оказывают влияние андрогены, эстрогены, соматотропный гормон, пролактин (ПРЛ), гонадотропные гормоны гипофиза. Известно, что в ги-

стологической структуре грудных желез выделяют два отдела: секреторный, состоящий из эпителиальных протоков железы, и интерстициальный, включающий окружающую эти протоки соединительную ткань и проходящие в ней кровеносные и лимфатические сосуды, нервы. При гинекомастии наблюдаются две гистологические формы у мальчика или мужчины: пролиферация молочных протоков с образованием долек (паренхиматозная трансформация); пролиферация интерлобулярной и перидуктальной ткани с разрастанием соединительной ткани и отложением жира (интерстициальная трансформация). Считают, что паренхиматозная трансформация является следствием воздействия эстрогенов, тестостерона и прогестерона. ПРЛ при этом играет только перmissive роль. Интерстициальная трансформация связывается с предполагаемым усилением воздействия ПРЛ. Данные экспериментальных исследований и клинические наблюдения свидетельствуют, что на состояние грудных желез у мужчин влияют те же гормоны, что и у женщин. Гинекомастия сопровождается не только гиперсекрецией эстрадиола, но и накоплением его в организме, что способствует пролиферации грудных желез. При длительно существующей гинекомастии преобладающими становятся фиброз и гиалинизация ткани железы.

*Физиологическая гинекомастия* наблюдается у новорожденных и у здоровых мальчиков в пубертатный период.

*Гинекомастия новорожденных* объясняется действием материнских и плацентарных эстрогенов и исчезает через несколько недель.

*Пубертатная гинекомастия* развивается у 50–70% мальчиков в период полового созревания и обычно проходит через 1–2 года.

*Подростковая гинекомастия* чаще двусторонняя (симметричная или асимметричная), но может быть и односторонней. Причина точно не установлена; предполагают, что в начале пубертатного периода увеличивается отношение эстрогенов/андрогенов в сыворотке.

По данным американских исследователей, гинекомастию при адипозогенитальной дистрофии можно выявить у 60–70% подростков в возрасте от 10 до 17 лет. В основе патогенеза гинекомастии лежит нарушение андроген-эстрогенового баланса в организме и воздействие эстрогенов на ткани мишени, в том числе зачатки грудных желез, с последующей гиперплазией их эпителия.

*Патологическая гинекомастия* может быть обусловлена нарушениями синтеза, секреции или действия мужских половых гормонов, избыточной секрецией женских половых гормонов и воздействием лекарственных средств.

*Дефицит андрогенов.* Чаще всего гинекомастия развивается

ся при врожденной недостаточности половых желез, в частности – при синдроме Клайнфельтера, анорхии, врожденных нарушениях синтеза тестостерона и приобретенной недостаточной функции яичка. Изредка гинекомастия отмечается при вторичном гипогонадизме, например при синдроме Кальмана.

*Гинекомастия возникает при пониженной чувствительности к мужским половым гормонам (например, при синдроме Рейфенштейна).*

Гинекомастию вызывают опухоли яичек и надпочечников, секретирующие женские половые гормоны, а также ХГ-секретирующие опухоли печени, ЦНС и яичек.

*Лекарственная гинекомастия* чаще всего обусловлена случайным приемом эстрогенов (например, пероральных контрацептивов) или препаратов, стимулирующих синтез эстрогенов. В последнее время гинекомастия часто наблюдается у подростков и молодых мужчин, применяющих мази с эстрогенами. Еще одна нередкая причина гинекомастии – потребление молока от коров, получающих эстрогены.

*Идиопатическая гинекомастия.* Такой диагноз устанавливают мальчикам подросткового возраста с гинекомастией, если даже при самом тщательном обследовании не удалось выявить ее причину. При сборе анамнеза уточняют, не принимал ли ребенок эстрогены или антагонисты андрогенов.

*Преходящая гинекомастия* может возникать после травм, в период выздоровления после тяжелых заболеваний, сопровождающихся похуданием, а также при возобновлении питания после длительного голодания.

*Псевдогинекомастией* называют увеличение грудных желез, обусловленное разрастанием жировой клетчатки в грудных железах либо опухолью грудных желез.

Гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин) не является патологией, которая угрожает жизни. Однако представьте себе подростка, который не уверен в себе в силу переходного возраста, а к данной проблеме еще присоединяется увеличение грудной железы.

Гинекомастия у подростков – актуальная проблема. Летом им всегда становится проблематично выйти на пляж. Увеличенные грудные железы проглядываются из-под футболки или рубашки и вызывают повышенное внимание, насмешки со стороны окружающих. Это может привести к психологическим проблемам у подростка.

Клинически различают четыре степени гинекомастии: I степень – минимальная субареолярная узловатость; II степень – субареолярное уплотнение менее диаметра ареолы; III степень – уплотнение, равное диаметру ареолы; IV степень – уплотнение, превышающее диаметр ареолы. По размерам гинекомастию условно делят на умеренную, среднюю, выраженную. Рассчитывают ее размеры по формуле:  $D \cdot H$ , где  $D$  – окружность железы (см),  $H$  – высота железы (см) и обозначают условными единицами: умеренная – до 6; средняя – от 6 до 10; выраженная – более 10 у.е.

Гинекомастия бывает болезненной. Боль или чувствительность при пальпации означает недавний или быстрый рост тканей грудной железы. Гинекомастия может сопровождаться отделением секрета из соска. Характер отделяемого (молозиво, серозное, кровянистое) имеет диагностическое значение; возможна и обильная галакторея.

Осматривая больного, прежде всего необходимо решить вопрос, ложная или истинная гинекомастия имеется в данном случае, физиологическая или признак патологии. Для дифференциальной диагностики важно уточнить, когда начинают увеличиваться грудные железы, прогрессирует ли процесс, имеются ли болезненность, отделяемое из соска. Выясняют наличие или отсутствие симптомов гипогонадизма, состояние эректильной функции, полового влечения, фертильность. Проверяют симптомы патологии щитовидной железы, надпочечников, печени, почек. Пристальное внимание

должно быть направлено на применение лекарственных препаратов, употребление наркотических веществ, алкоголя. Методом пальпации грудных желез оценивают симметричность их увеличения, размеры, консистенцию, наличие очагов уплотнения или явных узлов; проверяют состояние сосков, наличие отделяемого, подвижность и смещаемость образования в грудной железе, наличие или отсутствие спаивания с соседними тканями, кожей, а также контролируют, нет ли увеличения подмышечных лимфатических узлов. Определяют и другие симптомы феминизации: характер оволосения, перераспределение подкожной жировой клетчатки по женскому типу, высокий тембр голоса и т. д. Осматривают половые органы, измеряют размеры полового члена и яичек.

Если диагноз не ясен после сбора анамнеза и осмотра, необходимо проверить уровень в крови гормонов: тестостерона, эстрадиола, ПРЛ, гонадотропинов, ТТГ, хорионического гонадотропина, а также исследовать печеночные ферменты, креатинин, сделать рентгенограмму грудной клетки. Если показатели хорионического гонадотропина или эстрадиола повышены, показано проведение УЗИ яичек. Больным пубертатного возраста следует провести МРТ или КТ надпочечников, маммографию.

Пубертатную персистирующую гинекомастию следует отнести к патологическим состояниям. После завершения пубертации сохраняется увеличение грудных желез, которое плохо поддается консервативному лечению и нередко требует хирургического вмешательства. Вряд ли можно согласиться с литературными данными о ее распространенности – 5–8 из 100 тыс. мальчиков. Ведь в настоящее время у 1/3 взрослых мужчин встречается гинекомастия, которая характеризуется пролиферацией стромы и протоков грудной железы. В связи с нарастанием отрицательного влияния экологических, патофармакологических и других факторов вероятность персистенции пубертатной гинекомастии в последнее время существенно возрастает. Недостаточное внимание к этому синдрому врачей и их уверенность в обратимости процесса приводят к несвоевременному лечению и развитию грудных желез до размеров, которые психологически тяжело переносятся пациентами. Нередко такие юноши замыкаются в своих переживаниях, становятся малокоммуникативными. Известны случаи суицидальных попыток. Подростки, страдающие персистирующей гинекомастией, настойчиво добиваются удаления дефекта, однако операция не приводит к маскировке anomalies. Оставшиеся послеоперационные рубцы нередко в дальнейшем вызывают нездоровое любопытство сексуального партнера, чувство собственной неполноценности с последующей психогенной депрессией. Важно подчеркнуть, что 20–60% случаев рака грудной железы у мужчин развивается на фоне гинекомастии. У подростков с персистенцией гинекомастии всегда наблюдаются отклонения полового развития, можно выделить четыре клинико-патогенетических варианта: нормопубертатная, гипопубертатная, гиперпубертатная, фемининопубертатная гинекомастия (Луценко, 1991).

Нормопубертатный вариант характеризуется нормальным морфотипом (размер плечевого пояса больше, чем тазового), индекс массы тела в норме, пубертатное увеличение тестикул проявляется раньше, чем полового члена, рост яичек происходит соответственно возрасту. Вспомним возрастную динамику развития яичек у практически здоровых лиц: до 15 лет происходит фаза умеренного начального роста тестикул; к 16 годам – фаза ускорения их роста, после 16 лет – фаза затухания. Развитие полового члена идет не синхронно с ускорением роста гонад, а последовательно, то есть вслед за ростом яичек. При нормопубертатном варианте гинекомастии эта последовательность сохраняется. Уровень в крови тестостерона и ЛГ без отклонений от нормы; повышено содержание в крови эстрадиола (Э2) и ФСГ. Повышенный уровень Э2 у таких

больных обусловлен врожденной гиперактивностью на периферии фермента ароматазы, переводящей тестостерон в Э2. У таких мальчиков создается допубертатная гиперэстрогенизация на фоне нормальной выработки тестостерона.

Гипопубертатный вариант наблюдается у подростков с инфантильным или даже евнухоидным фенотипом, сниженной массой тела, задержкой развития тестикул и полового члена, которые нередко начинают увеличиваться только в поздний пубертатный период. У таких подростков снижен уровень в крови тестостерона, повышен уровень ЛГ; соотношение ФСГ/ЛГ и Т/Э2 снижено.

Гиперпролактинемический (гиперпубертатный) вариант можно заподозрить у низкорослых юношей с маскулинным типом сложения и избыточной массой тела. У таких юношей преждевременно (на 1–2 года раньше) формируются половой член и тестикулы. Секретция тестостерона сформировавшимися гонадами начинается раньше, чем в норме. Гормональное обследование позволяет обнаружить умеренную гиперпролактинемию, которая и является основным патогенетическим звеном персистенции гинекомастии.

Фемининный вариант гинекомастии в последние годы встречается особенно часто. При этом у юношей появляются гиноидный тип телосложения, глутеофеморальный тип ожирения разной степени выраженности, уменьшение размеров яичек и полового члена. Фаза начального роста тестикул у них отсутствует полностью, фаза ускорения роста сглажена, и к концу полового развития нередко окружность яичка составляет около 50% от должной. При этом резко снижается реализация их гормонального действия: мал прирост полового члена. Помимо широкого таза можно выявить и другие признаки феминизации: женский тип супинации предплечий, оволосения лба, затылка, топографии подкожной жировой ткани. Обычно эти признаки ярко проявляются к 16 годам и, как правило, сохраняются в зрелом возрасте. В основе патогенеза такого варианта гинекомастии лежит поражение центрального звена регуляции системы репродукции, сопровождающееся снижением продукции гонадотропных и половых гормонов.

Таким образом, персистенция пубертатной гинекомастии может быть обусловлена либо гиперсекрецией эстрогенов, либо снижением уровня тестостерона, либо гиперпролактинемией, либо дефицитом гонадотропинов и вторично – андрогенов. Хотя гинекомастия является признаком феминизации организма, она может протекать с неоднородными изменениями развития мужской половой сферы. Эти изменения могут быть замедленными, ускоренными, нормальными.

Под нашим наблюдением находились 85 пациентов, у которых на фоне адипозогенитальной дистрофии отмечались явления вторичного гипогонадизма и гинекомастии. Пациенты получали комплексное лечение в возрасте 14–15 лет, направленное на устранение явлений гипогонадизма и гинекомастии. Обычно подросткам при выраженной пубертатной гинекомастии назначают лечение бромкриптином или его аналогами. Ясно, что агонисты дофамина дадут положительный эффект только при гиперпролактинемическом варианте пубертатной гинекомастии; терапевтическая коррекция гормональных нарушений, перечисленных выше, должна строиться дифференцированно. При нормопубертатном варианте надо снижать интенсивность процессов ароматизации андрогенов и уменьшить синтез Э2. Тиамин бромид ингибирует ароматазу. Показано лечение витамином В<sub>1</sub> по 1 мл внутримышечно через день, курс – 20–30 инъекций. Его хорошо сочетать с внутримышечным введением аевита по 1 мл через день – всего 20 инъекций (аевит – стимулятор секреции андрогенов). Через 2 мес лечение рекомендуется повторить – всего проводят 3 курса. Применяют антиэстрогенные препараты: кломифенцитрат по 50–100 мг в сутки (в зависимости от массы тела), курс – 10 дней; всего 3 курса с промежутками

1–3 мес. Используют в качестве антиэстрогена тамоксифен (зитазоний), который обладает способностью конкурентно связываться с эстрогенными рецепторами в грудных железах, тем самым блокируя действие Э2; доза препарата 10–30 мг в сутки, сроки лечения 4–6 мес. Как считают многие авторы, другие препараты, применяемые в антиэстрогенной цели (даназол, дигидротестостерон, тестолактон), имеют больше, чем тамоксифен, побочных эффектов.

При гипопубертатном варианте необходимо усиливать продукцию тестостерона. Это достигается применением стероидных анаболических гормонов в сочетании с галидором по 0,1 на ночь в течение 45 дней. Галидор ингибирует серотонин, в том числе в гипоталамусе, и усиливает действие андрогенов. Курс лечения следует повторять 3 раза через 2 мес. В последнее время для лечения гипопубертатной гинекомастии стали применять препараты цинка сульфата по 30–90 мг/сут. Препарат не только стимулирует эндогенную секрецию андрогенов, но и активирует их трансформацию в 5-(-дигидротестостерон).

При гиперпубертатном варианте следует ингибировать образование ПРЛ. Открыто свойство витамина В<sub>6</sub> повышать активность рецепторов дофамина, усиливать действие эндогенного дофамина, тем самым снижать уровень ПРЛ. Курс лечения витамином В<sub>6</sub> проводят по 20 инъекций через день; через 2 мес инъекции повторяют – всего 3 курса. Показан электрофорез трансорбитально с ГОМК – 12–15 процедур (ГОМК тоже снижает секрецию ПРЛ). Впоследствии при недостаточной эффективности лечения и высоких показателях уровня ПРЛ в крови необходимо назначать бромкриптин под контролем уровня в крови ПРЛ.

При фемининнопубертатном варианте цель лечения – увеличить секрецию эндогенных гонадотропинов. Это достигается воздействием на гипоталамо-гипофизарный комплекс: аминокислотами (глутаминовая, пирacetам, глицин и т.д.), улучшением церебрального кровообращения (актовегин, инстенон, кавинтон), назначением макроэргов, витаминов (АТФ, В<sub>6</sub> по 20 инъекций на курс), физиотерапевтическим воздействием (электрофорез с йодистым калием трансорбитально, битемпоральная индуктотермия). Назначается субкалорийная диета (из-за периферического стероидогенеза, который в еще большей степени тормозит секрецию гонадотропинов, без снижения массы тела невозможно добиться значительного улучшения состояния и уменьшения размера грудных желез).

Опыт свидетельствует, что наилучший эффект лечения наблюдается при нормопубертатном варианте, наихудший – при гипопубертатном. Кроме того, эффективность возрастает, если лечение начинают до 15-летнего возраста. Выраженная гинекомастия слабо поддается консервативному лечению, о чем приходится сразу предупреждать юношей и их родителей и психологически подготавливать к необходимости оперативного вмешательства. Следует отметить, что часто после оперативного лечения остаются грубые, яркие келоидные рубцы. Они обезображивают кожу грудной клетки, что еще больше усугубляет депрессию у юношей. Поэтому для избежания этого нежелательного осложнения необходимо экстирпацию грудных желез проводить через разрезы, сделанные вплотную к ареолярному кружку или в подмышечной области. Рубцы в первом случае бывают тонкими, нежными, а во втором незаметными. У 15 пациентов в возрасте 20–24 года, у которых была неэффективная консервативная терапия, нами выполнена подкожная околоареолярная мастэктомия. Во всех случаях послеоперационные рубцы нежные и малозаметные.

Учитывая, что гинекомастия подростков и молодых людей – важная этическая и медицинская проблема, такие пациенты должны находиться под наблюдением у уролога и эндокринолога, длительно получать консервативную терапию, и по показаниям – оперативное вмешательство.