

О.В. Раков, В.А. Музь

ГУ «Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН
Украины», г. Киев

ГИНЕКОМАСТИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Резюме

В обзорной статье рассматривается эмбриогенез развития молочной железы, факторы, которые могут влиять на увеличение желез у мужчин; дифференциальная диагностика и лечение гинекомастии. Гинекомастия — патология молочных желез у мужчин, которая проявляется одно- или двухсторонним увеличением их размера за счет гипертрофии железистой или жировой ткани. Мальчики-подростки и мужчины с такой патологией имеют множество неприятных ощущений и переживаний, что проявляется психосоциальным дискомфортом и может влиять на качество их жизни. Основным механизмом возникновения данной патологии является нарушение равновесия половых гормонов: эстрогенов и тестостерона. Несмотря на то, что эстрогены относятся к женским гормонам, они играют немаловажную роль в мужской репродуктивной системе. Большое количество внешних факторов, таких как загрязнение окружающей среды, недостаточное питание и гиподинамия, ряд лекарственных препаратов и продуктов питания, которые содержат высокие уровни эстрогенов, могут способствовать возникновению гинекомастии. Она может являться причиной патологии многих органов и систем.

Описаны особенности развития молочной железы, ее гормональной регуляции, а также причины, симптомы, методы диагностики и лечения заболевания, чтобы избежать ошибок в практической работе каждого врача.

Ключевые слова

Гинекомастия, эмбриология, этиология, патогенез.

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин — в настоящее время является довольно распространенным заболеванием. Заболевание может быть физиологическим и патологическим, двухсторонним (симметричным) и односторонним (асимметричным). Наблюдается примерно у 70% подростков в пубертатном периоде и у 30% мужчин старше 40 лет [1].

Псевдогинекомастией называют увеличение молочных желез, обусловленное разрастанием жировой клетчатки в молочных железах или опухолью [2]. От 60 до 90% младенцев имеют транзиторную гинекомастию из-за высокого уровня эстрогенов при беременности [3].

В период с 2010 по 2017 год отмечено значительное увеличение обращаемости в консультативную поликлинику нашего института мужчин различных возрастных категорий (возраст от 17 до 70 лет) с жалобами на увеличение молочных желез. При этом большую часть пациентов составили лица молодого и среднего возраста. Гинекомастия вызывает психосоциальный дискомфорт и страх развития рака молочной железы, что заставляет мужчин обращаться к эндокринологу с целью диагностики причин заболевания и выбора оптимального метода лечения. Нельзя не отметить рост псевдогинекомастии из-за значи-

тельного повышения заболеваемости ожирением [4]. В последнее время все чаще обращаются за помощью молодые мужчины, которые используют анаболические стероиды для наращивания мышечной массы с эстетической целью или как способ достичь хороших результатов в спортивной карьере [5]. Еще одной из причин развития гинекомастии, очевидно, является загрязнение окружающей среды, значительное ухудшение качества потребляемых продуктов в пищу [6].

Сообщается, что чрезмерное употребление в пищу продуктов, богатых соей, которая содержит фитоэстрогены (в дозе свыше 300 мг в сутки), может привести к развитию гинекомастии [7].

К каждому из этих пациентов требуется индивидуальный подход и рекомендации, начиная от простых советов по диетическому питанию до назначения консервативного и/или хирургического вмешательства.

В статье рассматривается эмбриогенез развития молочной железы, факторы, которые могут влиять на увеличение желез у мужчин; дифференциальная диагностика и лечение гинекомастии.

Эмбриогенез молочных желез. Молочные железы — структуры, которые являются производным поверхностного эктодерма, дериватами зачатков апокринных потовых желез. На четвертой неделе эмбриональной жизни (длина эмбриона

~2,5 мм) в направлении от аксиллярной к крестцовой области туловища эмбриона разрастаются парные примитивные млечные полоски. Затем, к пятой неделе каждая млечная полоска превращается в млечный валик (млечный гребень). У эмбриона человека в процессе развития млечные валики дегенерируют на всем протяжении, за исключением небольших участков в областях сосков будущих грудных желез [8].

Эмбриогенез молочной железы начинается у шестинедельного эмбриона. Пролиферация млечных зачатков продолжается у плода до его рождения. При этом происходит деление, ветвление внутренних эпителиальных структур, образование будущих млечных альвеол, долек, протоков железы. В процессе специализации клеток образуются наружные структуры [9].

В течение третьего месяца беременности из млечных зачатков от соска вглубь мезенхимы прорастают четыре или пять первичных эпителиальных клеточных тяжей, соответствующих будущим главным долям молочной железы. В последующем они разветвляются на 16-24 вторичных клеточных тяжа, соответствующих млечным протокам. Секреторные части млечных желез, млечные альвеолы развиваются из почковидных окончаний млечных протоков. К концу фетального этапа внутренние слои эпителия центральной области соска задерживают свое развитие. В результате опережающего развития остальных областей эпителия сосок как бы выворачивается и в его центре образуется ямка соска. В нее открывается каждый из 16-24 млечных протоков [1, 8].

Эмбриогенез и фетогенез млечных желез управляется посредством гормонов плаценты. Эти половые гормоны в интервале между 28-й и 32-й неделями развития зародыша стимулируют формирование млечных протоков. В интервале между 32-й и 40-й неделями развития зародыша плацентарные гормоны стимулируют развитие альвеоларно-дольковых структур, а также синтез и резервирование в них молозива. В это время млечные железы плода увеличиваются в размерах приблизительно в четыре раза. Признаком развития околососкового кружка и соска является их пигментация. Млечные железы новорожденного имеют диаметр от 0,4 до 2,5 см. В связи с влиянием половых гормонов матери на организм плода эпителий трубочек пролиферирует, трубочки местами кистозно расширены и наполнены секретом (молочком) [10]. Обычно в млечных железах новорожденного отмечается картина мастита, характеризующаяся значительной реакцией соединительной ткани. Вокруг желез располагается широкая зона рыхлой отечной ткани с обилием разнообразных клеток и расширенными кровеносными и лимфатическими сосудами. Явления мастита постепенно стихают. Млечные

железы новорожденных мальчиков и девочек выглядят одинаково. Дальнейшее развитие млечных желез у девочек стимулируется эстрогенами и прогестероном. У мальчиков рост млечных желез в норме тормозится андрогенами и поэтому зависит от соотношения эстрогенов и андрогенов в сыворотке крови [1, 11].

С началом полового созревания главным средством управления развитием женских млечных желез становятся эстрогены. Под их влиянием первичные и вторичные млечные протоки на своих концах делятся и образуют новые ветви. Из конечных ветвей позже образуются млечные альвеолы, характерные для зрелой молочной железы. Полное структурно-функциональное развитие млечных желез происходит только при беременности [1, 3]. В детском возрасте как у девочек, так и у мальчиков отмечается очень медленное разрастание млечных ходов и соединительной ткани. Резкие половые различия в строении млечных желез можно наблюдать лишь с наступлением половой зрелости. В этот период у мальчиков происходящее и до этого чрезвычайно медленное ветвление млечных ходов прекращается, а ко времени полового созревания в грудных железах юношей наступает инволюция [3, 9, 11].

Гормональная регуляция развития молочной железы. Физиологические процессы, происходящие в молочной железе, находятся под постоянным гормональным влиянием. Молочная железа является органом-мишенью, так как содержит рецепторы ко многим гормонам [12].

В первой фазе пубертатного периода, доменархе, на развитие млечных желез влияют эстрогены, во второй — эстрогены и прогестерон [13].

Для основной массы заболеваний, которые вызывают гинекомастию, характерно увеличенное отношение **эстрадиол/тестостерон** в сыворотке крови. Второй причиной развития гинекомастии является развитие резистентности к андрогенам, при которой нарушается тормозящее действие андрогенов на развитие млечных желез [14].

Эстрогены, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, пролактин, прогестерон, ароматаза, андрогены. Эстрогены — группа женских гормонов, в небольшом количестве содержащихся и в мужском организме.

Существуют три физиологически значимых эстрогена: эстрон, имеющий кетогруппу в положении С-17; эстрадиол (Е2), обладающий гидроксильными группами в положениях С-3 и С-17; и эстриол (Е3) с гидроксильными группами в положениях С-3, С-16 и С-17. Эти эстрогены часто обозначаются как Е1, Е2 и Е3 соответственно, с подписями, обозначающими номера гидроксильных групп, связанных со стероидным кольцом [11].

Непосредственными предшественниками эстрона и эстрадиола являются андрогены андро-

стендион и тестостерон. Следовательно, путь синтеза эстрогенов аналогичен, в сущности, пути синтеза тестикулярных андрогенов. Синтез начинается с расщепления боковой цепи холестерина с образованием прегненолона в митохондриях.

Первичным источником холестерина являются, по-видимому, циркулирующие липопротеины, нежели синтез *de novo* из ацетата. Как и во всех стероид-синтезирующих тканях, расщепление боковой цепи холестерина является лимитирующей стадией в синтезе гормона, находящейся под гормональным контролем. Образовавшийся в митохондриях прегненолон мигрирует в эндоплазматический ретикулум, где преобразуется в андрогены согласно механизму дельта-4 или дельта-5. Решающей стадией в синтезе эстрогена является ароматизация А-кольца с одновременным удалением метильной группы положения С-19. Это превращение катализируется ферментом ароматазой, для него необходимы НАДФН и O_2 , происходит же оно в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Активность ароматазы находится под гормональным контролем. Таким образом, как первая, так и последняя стадии синтеза эстрогена регулируются [15].

Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани молочной железы, феминизацию организма и т.д. Кроме того, они участвуют в ферментации жиров, повышают уровень «хорошего холестерина» (липопротеиды высокой плотности) и снижают уровень «плохого» (липопротеиды низкой плотности), защищают сосуды от образования холестериновых бляшек [16, 17].

Считают, что действие эстрогенов обусловлено только циркулирующими гормонами в крови, однако большое значение может иметь и их локальное образование [3].

Например, эстрогены могут синтезироваться из андрогенов под действием ароматазы или за счет гидролиза конъюгатов эстрогенов. Локальный синтез эстрогенов играет важную роль в патогенезе некоторых болезней, например рака молочной железы, поскольку эти опухоли содержат ароматазу и гидролитические ферменты. Кроме того, эстрогены образуются из андрогенов при участии ароматазы в ЦНС и других тканях, оказывая местное воздействие: в яичках — на сперматогенез, в костях — на их плотность [18].

Прогестерон — эндогенный стероид и прогестогенный половой гормон, оказывающий влияние на менструальный цикл, беременность и эмбриональное развитие у человека и других видов. Он принадлежит к группе стероидных гормонов, называемых прогестогенами, и является главным прогестогеном в организме. Прогестерон также ключевое метаболическое промежуточное звено в производстве других эндогенных стероидов, включая половые гормоны и кортикостерои-

ды, и играет ключевую роль в функционировании мозга как нейростероид [19].

Гормон обладает рядом физиологических эффектов, которые усиливаются в присутствии эстрогенов. Эстрогены через эстрогенные рецепторы стимулируют или активируют выработку прогестероновых рецепторов. Одним из примеров является ткань молочных желез, где эстроген позволяет прогестерону посредничать в лабуаль-веолярном развитии [20].

Прогестерон влияет на развитие протоков молочных желез в гораздо меньшей степени, чем эстроген, который является медиатором развития протоков молочных желез. Он опосредует развитие протоков, в основном, через индукцию выработки амфирегулина, тот же самый фактор роста, которым эстроген в первую очередь стимулирует выработку медиатора развития протоков [21].

Результаты исследования на животных показывают, что прогестерон играет усиливающую и ускоряющую роль в опосредованном эстрогеном развитии молочных протоков, а именно стимулирует развитие секреторных отделов в молочных железах [22].

Имеется мнение о возможном влиянии прогестерона на секрецию гормона роста GH [23].

В центральной нервной системе прогестерон снижает чувствительность к серотонину и гистамину — нейромедиатору воспаления. Прогестерон оказывает влияние на аппетит и может приводить к увеличению веса — как у мужчин, так и у женщин. В мужском организме прогестерон участвует в сперматогенезе [24, 25].

Ни эстроген, ни прогестерон не могут самостоятельно способствовать развитию молочной железы без наличия других посредников, таких как GH и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [26, 27].

Гормон роста, выделяемый из гипофиза, является важным регулятором развития молочной железы. Имеются данные, что его действие на молочную железу опосредуется в значительной степени через IGF-1, продукция которого стимулирует строму [28]. Однако его присутствие не является достаточным для развития молочных желез или лактации. В плаценте человека образуется плацентарный лактоген человека, который действует подобно GH [11].

IGF-1 — анаболический гормон, образующийся в печени и в различных периферических тканях с помощью стимулирования гормона роста. IGF-1 имеет значение не только для детей, он способствует анаболическому эффекту у взрослых. В состав IGF-1 входит 70 аминокислот, которые образуют цепочку с тремя внутримолекулярными связями-мостиками. IGF-1 образует связь с рецептором-мишенью IGF-1, который находится почти на всех клетках в живом организме. За счет этого

осуществляется главный его анаболический эффект [29]. Эта связь с рецептором IGF-1R порождает возникновение внутриклеточной сигнализации — на основе роста клеток и их деления. Кроме этого, выступает в качестве сильного ингибитора распада клеток (влияет на жизненный цикл клеток). По факту IGF-1 — основной связующий медиатор гормона роста [30], который, попадая в печень из крови, превращается в IGF-1, стимулирующий появление главных анаболических эффектов в организме [14, 31].

О роли IGF-I в развитии пубертатной гинекомастии указывают M.G. Mieritz и соавт. При исследовании группы подростков было отмечено достоверное увеличение уровня IGF-1 у мальчиков с пубертатной гинекомастией по сравнению с мальчиками без гинекомастии, тогда как уровни половых стероидов у обеих исследуемых групп существенно не отличались. Это дало возможность авторам предположить об участии GH-IGF-1 в развитии пубертатной гинекомастии [32]. Эти же авторы опубликовали результаты ретроспективного исследования 106 здоровых датских подростков в возрасте от 5 до 16 лет, которых наблюдали в течение 8 лет; среднее количество посещений в медицинское учреждение составило 10. При каждом обращении у подростков проверялись антропометрические показатели, а также проводился контроль уровня половых гормонов, секс-связывающих глобулинов, GH и IGF. У 52 из 106 исследуемых подростков (49%) была выявлена гинекомастия, 10 (19%) из которых имели периодически возникающую гинекомастию. Авторы отмечают, что мальчики с пубертатной гинекомастией опережали в росте и физическом развитии своих сверстников без гинекомастии и у них были более высокие уровни IGF-1, эстрадиола, свободного тестостерона в сыворотке крови во время пубертатного периода. Однако не было обнаружено различий в содержании лютеинизирующего гормона и в соотношении эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови обследуемых. Сделан вывод, что раннее пубертатное развитие связано с повышенным уровнем IGF-1, тогда как изменения в отношении эстроген/тестостерон являются незначительными [33].

GH воспроизводит многие из эффектов пролактина и эффективен как пролактин в индукции развития протоков молочной железы [14].

Пролактин — пептидный гормон передней доли гипофиза, существующий в организме в олигомерной, фосфорилированной, гликозилированной формах, способствует пролиферации эпителиальных клеток, вызывая их рост. Под его влиянием увеличивается количество рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани молочной железы. При взаимном действии пролактина и прогестерона выявляется синергизм воздействия

на молочную железу — усиление роста клеток в 3-17 раз. Гормон является активным стимулятором лактации, а также влияет на содержание в молоке белков, жиров и углеводов. Очень редко гинекомастия может наблюдаться при гиперпролактинемии [3, 11]. Возникновение гинекомастии при гиперпролактинемии, по всей видимости, объясняется тем, что избыточная секреция пролактина тормозит выработку гонадолиберина, из-за чего снижаются уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В результате этого изменяется соотношение эстрадиол/тестостерон [34-36].

Внешность мужчины, его либидо, мышечная сила и даже обмен веществ зависят от баланса в организме половых гормонов (андрогенов и эстрогенов). На уровень этих гормонов в организме влияет множество факторов, включая наследственность, возраст, физические нагрузки, наличие вредных привычек, лишнего веса и т.д. Концентрация андрогенов зависит не только от объемов их синтеза в яичках и сетчатом слое коры надпочечников. Во многом баланс определяется еще и работой ферментных систем организма. Наибольшая роль в этом вопросе принадлежит энзиму ароматазе.

Ароматаза — цитохром P450-содержащий фермент (изофермент CYP 19), трансформирующий андрогены в эстрогены. Она присутствует во многих тканях, включая гонады [37, 38], мозг, жировую ткань [39], кровеносные сосуды, кожу, волосяные фолликулы, кости, эндометрий и т.д. [40].

Энзим является гистоспецифичным. Так, например, ароматаза в печени обладает свойством трансформировать в эстрогены не только андрогены, но и другие стероиды.

Фермент повышает уровень женских стероидов в организме, одновременно уменьшая концентрацию андрогенов. Ароматаза действует необратимо, превращая тестостерон и андростендион в эстрогены. У мужчин с помощью этого энзима образуется большая часть эстрогенов (около 75%) [41].

В норме уровень эстрона и эстрадиола должен оставаться в пределах референтных значений во избежание феминизации. В то же время крайне низкие показатели эстрогенов также неблагоприятны для мужского организма. Именно активность ароматазы влияет на баланс мужских и женских стероидов. Чрезмерный синтез ароматазы встречается при генетических мутациях и при других заболеваниях, в механизме развития которых принимает участие этот фермент. Значительный избыток ароматазы наблюдается при гепатоцеллюлярной злокачественной опухоли печени [14]. Кроме того, энзим активируется при повышении уровня андрогенов в крови [42]. Действие фермента ароматазы повышается под влиянием: интерлейкина-В, фактора некроза опу-

холей, альфа-соединений, влияющих на цАМФ, простагландина E_2 [43].

Активность ароматазы ассоциируется с рядом хронических заболеваний. Длительные нарушения обмена веществ, наблюдаемые при этих состояниях, приводят к оксидативному стрессу, гиперкортицизму, вегетативной дисфункции и т.д. Все эти факторы играют роль в активации ароматазы [44].

Наиболее явно повышают экспрессию ароматазы: сахарный диабет, гиперинсулинизм, гипертоническая болезнь, гепатит и гепатоз, атеросклероз, хронические воспалительные заболевания, алкоголизм, длительный стаж курения, ожирение у мужчин и т.д. [45].

Недостаточная активность ароматазы может быть вызвана наследственностью или другими факторами. При дефектах гена, кодирующего фермент, организм лишается эффектов эстрогенов, поскольку без ароматазы трансформация андрогенов в женские стероиды прекращается [43, 46].

У людей особенно чувствительными к недостатку этих биологически активных веществ являются аденогипофиз, яички, печень, почки, костная ткань, хрящи, центральная нервная система, щитовидная железа, пищеварительный тракт, простата, мочевого пузыря, кожа [43].

Недостаток женских стероидов у мужчин приводит к нарушениям маскулинизации в период внутриутробного развития, низкорослости (отсутствует пубертатный скачок роста), снижению либидо и сексуальной активности, бесплодию, развитию тяжелого остеопороза, дислипидемии [46].

Андрогены — мужские половые гормоны, производные андростана, синтезирующиеся в основном в яичках; некоторое количество андрогенов образуется в коре надпочечников и яичниках. Наиболее активный андроген тестостерон по своей химической структуре является стероидом [47].

Хотя андрогены не участвуют в непосредственном процессе развития молочной железы, но в некоторых случаях через взаимодействие с эстрогенами, особенно у пациентов с повышенной деятельностью фермента ароматазы [48].

Для большинства фаз развития молочной железы также необходимы тиреоидные гормоны, инсулин и глюкокортикоиды.

Тиреоидные гормоны оказывают опосредованное действие за счет влияния на секрецию пролактина и повышают пролактин-связывающую способность альвеолярных клеток молочной железы [49].

Кортикостероиды индуцируют образование рецепторов пролактина в ткани молочной железы и в синергизме с пролактином участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток, а также в процессе их дифференцировки [50].

Инсулин может играть роль посредника в процессах стимуляции роста клеток, вызванного прогестероном, пролактином и глюкокортикоидами [51].

Таким образом, регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным воздействием. Основную роль в регуляции всех процессов в железе играют эстрогены, прогестерон и пролактин. К сожалению, в настоящее время молочная железа остается пока одним из самых загадочных органов-мишеней человеческого организма из-за отсутствия представления о полном гормональном влиянии на нее [1].

Гинекомастия является многофакторным заболеванием, с которым могут быть связаны многие состояния. По данным G.D. Braunstein, почти у двух третей пациентов имеется физиологическая гинекомастия (примерно 25%), не выявлено аномалий (идиопатическая, около 25%), гинекомастия, вызванная приемом лекарственных препаратов (до 20%). Частота встречаемости других причин следующая: цирроз — 8%, первичный гипогонадизм — 8%, опухоли яичек — 3%, вторичный гипогонадизм — 2%, гипертиреоз — 1,5% и почечная недостаточность — 1% [3].

Физиологическая гинекомастия имеет трехфазное распределение по возрасту, причем заболеваемость достигает максимума у новорожденных, подростков и мужчин старше 50 лет [50, 51]. Возникновение гинекомастии новорожденных объясняется действием материнских и плацентарных эстрогенов. Она исчезает через несколько недель после рождения. Пубертатная гинекомастия развивается у 50-70% мальчиков в период полового развития с типичным началом в 13-15 лет и обычно проходит через 1-2 года. Возможной причиной возникновения у подростков гинекомастии является увеличение концентрации эстрадиола, отсутствие свободного тестостерона и, соответственно, увеличение соотношения эстрогены/андрогены в сыворотке крови [3, 51].

Некоторые подростки могут иметь нефизиологическую гинекомастию по ряду причин: прием лекарственных препаратов, различных пищевых добавок, курение или случайно выявленные генетические заболевания, которые сопровождаются задержкой полового развития [51].

В возрасте 50 лет у мужчин начинается третья фаза развития физиологической гинекомастии, что в большинстве случаев связано со снижением свободного тестостерона в сыворотке крови [52]. В некоторых работах показано, что около 65% мужчин в возрасте от 50 до 80 лет имеют гинекомастию разной степени выраженности. Она часто наблюдается у пожилых мужчин с избыточным весом, поскольку в жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены [10].

Согласно классификации, предложенной Frantz F.G., Wilson J.D. (1998), в зависимости от причин, вызвавших гинекомастию, различают:

1. Патологическую гинекомастию:
 - дефицит тестостерона;

- врожденные дефекты;
- врожденная анорхия (отсутствие яичек и недоразвитие половых органов);
- синдром Клайнфельтера;
- резистентность к андрогенам (синдром Морриса, тестикулярная феминизация, и синдром Рейфенштейна);
- эффекты в синтезе тестостерона;
- вторичная тестикулярная недостаточность (вирусный орхит, травма, кастрация, неврологические и гранулематозные заболевания, почечная недостаточность);
- повышенная продукция эстрогенов;
- повышенная тестикулярная продукция эстрогенов;
- опухоли яичек;
- бронхогенный рак и другие опухоли, продуцирующие хорионический гонадотропный гормон (ХГ);
- истинный гермафродитизм;
- увеличение субстрата для экстрагланулярной ароматазы;
- заболевания надпочечников;
- заболевания печени;
- голодание;
- тиреотоксикоз;
- увеличение экстрагланулярной ароматазы.

2. Гинекомастию, обусловленную приемом препаратов:

- эстрогены и препараты, действующие подобно эстрогену (диэтилстильбэстрол, эстрогенсодержащая косметика, контрацептивы, эстрогенсодержащая пища, фитоэстрогены);
- препараты, усиливающие эндогенное образование эстрогенов (гонадотропин хорионический, кломифен);
- препараты, угнетающие синтез тестостерона или его действие (кетоканазол, метронидазол, циметидин, эзомидат, алкилирующие препараты, флутамид, спиронолактон);
- препараты с неустановленным в отношении гинекомастии механизмом действия (изониазид, метилдопа, блокаторы кальциевых каналов, каптоприл, трициклические антидепрессанты, пеницилламин, диазепам, а также марихуана, героин и др.).

3. Идиопатическую гинекомастию, — когда установить причину гинекомастии не представляется возможным, говорят об идиопатической (неизвестной) гинекомастии [53].

Гинекомастия, связанная с патологией. Эндокринные опухоли. Как уже указывалось выше, в развитии ткани молочной железы у мужчин участвуют такие же гормоны, что и у женщин. Основная часть эстрогенов у лиц мужского пола образуется в результате экстрагланулярной ароматизации тестостерона в эстрадиол и эстрон, и лишь небольшую часть эстрогенов выделяют семен-

ники (15% эстрадиола и 5% эстрона) [3]. Поэтому любая избыточная секреция эстрогенов может инициировать каскад реакций, направленных на увеличение молочной железы.

Опухоли клеток Лейдига являются наиболее распространенными опухолями стромы полового тяжа и составляют от 0,5 до 3% опухолей яичек [54]. По данным австрийского исследования, у пациентов, перенесших хирургическую операцию по поводу опухоли яичек в период 1999-2008 гг., опухоль клеток Лейдига составила 14,7% от всех опухолей яичек [55].

Этиология опухолей клеток Лейдига остается неизвестной. Опухоли наиболее распространены в пубертатном периоде у мальчиков в возрасте 5-10 лет и у взрослых в возрасте 30-60 лет [56, 57].

Примерно 15-30% опухолей из клеток Лейдига сопровождаются гинекомастией [56].

Опухоли из клеток Лейдига обычно ассоциируются с избыточной продукцией стероидных гормонов, главным образом тестостерона, но также могут избыточно вырабатывать эстрогены [56]. У детей с опухолью, секретирующей повышенное количество андрогенов, имеет место раннее половое развитие, может развиваться макрогенитосомия с увеличением полового члена, оволосение на лобке, мутация голоса, гирсутизм, преждевременное развитие костной и мышечной систем, частые эрекции.

Если лечение не начинают до пубертатного периода, отмечается преждевременное закрытие эпифизов костей, что приводит к карликовости. При этом, как правило, отмечается повышение концентрации тестостерона сыворотки крови и увеличение экскреции 17-кетостероидов с мочой [58].

Опухоли из клеток Сертоли. Опухоли клеток Сертоли составляют от 0,4 до 1,5% опухолей яичек у взрослых и до 4% у детей [59]. Данный тип опухоли обычно появляется в детстве и редко развивается у мужчин старше 50 лет [57]. Патогенез развития гинекомастии у пациентов с опухолями клеток Сертоли обусловлен увеличением соотношения эстрогены/андрогены путем увеличения ароматизации предшественников эстрогенов в опухолевых клетках [60].

Гинекомастия обнаруживается в 25% случаев из-за гормональных аномалий, таких как гиперсекреция эстрогенов, или при различных хромосомных нарушениях [61, 62].

Опухоли, секретирующие хориогонин. Гинекомастия может долгое время оставаться единственным симптомом эктопической ХГЧ-секретирующей опухоли. ХГЧ содержит α - и β -субъединицы и является продуктом синцитиотрофобласта плаценты [63]. Хориокарцинома и другие опухоли зародышевых клеток продуцируют ХГЧ и стимулируют тестикулярные клетки (Лейдига), увеличивая секрецию эстрадиола,

и, кроме того, часто вызывают гинекомастию. К развитию гинекомастии могут привести и другие ХГЧ-секретирующие опухоли эктопического происхождения, такие как карцинома легких, печени, желудка и почек, мочевого пузыря [3, 6], хориокарцинома почек [64].

Адренокортикальные опухоли, как правило, являются крупными злокачественными типами неоплазии, причем преобладают у мужчин молодого и среднего возраста. Это феминизирующие опухоли с прямой секрецией эстрогенов и предшественников стероидов, таких как андростендион. Повышение уровня эстрогенов в сыворотке также подавляет образование тестостерона, опосредованного лютеинизирующим гормоном [65]. Известно, что некоторые адренокортикальные карциномы являются частью различных семейных синдромов, таких как множественная эндокринная неоплазия, комплекс Карни, синдром Беквит — Видеманн и синдром Ли Фраумени и др. 98% мужчин, имеющих феминизирующую опухоль надпочечников, страдали гинекомастией [66, 67].

Аденомы гипофиза, продуцирующие пролактин (пролактиномы), также могут индуцировать гинекомастию [50]. Несмотря на то, что рецепторы пролактина присутствуют в ткани молочной железы у мужчин, гиперпролактинемия может приводить к развитию гинекомастии в результате воздействия на гипоталамус, вызывая центральный гипогонадизм [41]. Гинекомастия также может возникать при других аденомах гипофиза: соматотропном, кортикотропном и даже при гормонально неактивных аденомах. Во-первых, внутричерепная гипертензия любого генеза способствует гиперсекреции пролактина, во-вторых, при кортикотропном надпочечники секретируют в избытке стероидные гормоны, нарушая баланс эстрогенов и андрогенов в организме [2].

Рак молочной железы. Активация рецепторов пролактина также приводит к уменьшению количества андрогенов и увеличению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона в раковых клетках молочной железы. Если вышеуказанные события происходят в тканях молочной железы у мужчин, это может привести к развитию гинекомастии [14].

Эндокринные дисфункции. *Тиреотоксикоз.* Гинекомастия при тиреотоксикозе, по данным различных авторов, встречается в 2-40% случаев [68, 69]. Тиреоидные гормоны повышают соотношение эстрогены/андрогены двумя основными патогенетическими механизмами, а именно усилением действия периферической ароматазы и, соответственно, эстрогенов. Гинекомастия, как полагают, развивается при тиреотоксикозе в результате повышения уровня свободных эстрогенов по отношению к андрогенам. Гипертиреоз вызывает повышенное производство SHBG (глобу-

лин, связывающий половые гормоны) из-за прямой стимуляции печени гормонами щитовидной железы, что приводит к снижению уровня свободного биологически активного тестостерона [70].

Поскольку тестостерон связывается с SHBG с более стойкой аффинностью, чем с эстрогенами, уровень свободного тестостерона начинает снижаться, несмотря на более высокую концентрацию общего тестостерона в организме, что увеличивает свободный (активный) уровень эстрогенов в крови, являющегося ответственным за пролиферацию железистой ткани молочной железы, и приводит к развитию клинической гинекомастии [71, 72].

В гипофизе же увеличивается секреция лютеинизирующего гормона, стимулирующего клетки Лейдига для выработки тестостерона и эстрадиола до нормализации уровня общего (несвязанного) тестостерона [73]. Также увеличивается периферическая тканевая ароматизация андрогенов при гипертиреозе, которая может способствовать развитию высокого уровня свободного эстрогена в крови [74]. При нормализации уровня тиреоидных гормонов гинекомастия проходит самостоятельно [75].

Гипотиреоз. Гипотиреоз также может сопровождаться гинекомастией, обусловленной гиперстимуляцией аденогипофиза под влиянием избыточного образования тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ), который усиливает образование не только тиреотропного гормона гипофиза, но и пролактина [75].

Сахарный диабет. У мужчин, длительное время страдающих сахарным диабетом 1-го типа, может развиваться диабетическая мастопатия. Исследования *in vitro* показывают, что инсулин может циклически повышать активность ароматазы в жире и груди, тем самым вызывая гинекомастию [76].

При макроскопическом исследовании обнаружено также воспалительное поражение, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией молочных протоков и долек [77].

Имеются работы, указывающие, что отягощенная наследственность по сахарному диабету может являться одной из причин развития гинекомастии у подростков [76].

Другие причины гинекомастии. *Цирроз печени* часто упоминают как причину гинекомастии. Это происходит главным образом потому, что печень ответственна за очищение избыточных гормонов из системы. При нарушении функции печень не может правильно метаболизировать гормоны, такие как эстрогены. По данным J. Cavanaugh и соавт., распространенность гинекомастии у больных циррозом печени составляет 8%. Точные причины развития гинекомастии при циррозе и других заболеваниях печени до настоящего времени остаются малоизученными [78, 79].

Известно, что различные проявления нарушения эндокринной системы наблюдаются у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью [80, 81].

Некоторые лекарства, такие как циклоспорины, назначаемые после трансплантации почки, могут вызывать развитие гинекомастии у мужчин [82].

Гинекомастия наблюдается у 50% пациентов, которые проходят диализ. Перед диализом пациенты имеют ограничение в диете, заставляющие их на какое-то время перейти в режим голодания. Гинекомастия исчезает, когда они возвращаются к обычной диете [36].

Генетические заболевания и гинекомастия.
Синдром Клайнфельтера. Каждый из 500 новорожденных мальчиков поражен синдромом Клайнфельтера. Обычно такие пациенты имеют кариотип 47, ХХУ и преимущественно мужской фенотип [83]. Перед половым созреванием больные характеризуются маленькими семенниками и пониженным количеством сперматогоний, но во всем остальном они имеют нормальный мужской фенотип. После наступления периода половой зрелости у больных часто проявляется неполная вирилизация и гинекомастия [84].

Синдром Далласа Рейфенштейна. Семья Далласа Рейфенштейна, впервые описанная в 1965 году, включает 14 известных членов с частичным синдромом нечувствительности к андрогенам. Однако основной молекулярный дефект не был идентифицирован. Кариотип у всех больных — ХУ [103]. AR-мутации различаются по степени тяжести от полного синдрома нечувствительности андрогенов (мужчины с женскими фенотипами) до частичного синдрома нечувствительности к андрогенам (мужчины с переменными особенностями, такие как гинекомастия, гипоспадия, бесплодие и/или незначительные дефекты в вирилизации) [85].

Болезнь Кеннеди — наследственное заболевание, которое проявляется на 4-5-м десятилетии жизни нарастающей слабостью, потерей в весе, слабостью мимической мускулатуры, дисфагией, атрофией и фасцикуляциями в языке и периральной мускулатуре. Эти проявления довольно часто сопровождаются гинекомастией, дрожанием в конечностях, гипогонадизмом, импотенцией, сахарным диабетом. Наследуется по сцепленному с Х-хромосомой рецессивному типу [86].

Первые признаки заболевания обнаруживаются, как правило, в возрасте 40-50 лет с характерным медленным прогрессированием симптомов, само течение болезни почти не сказывается на качестве жизни [87].

Синдром Пютца — Джеггерса — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессией, вызванной мутацией зародышевой линии серин-треонин-

киназы 11/киназы печени В1; он характеризуется гамартоматозными полипами в желудочно-кишечном тракте, мукокутанной пигментацией меланина и повышенной предрасположенностью к новообразованиям. В синдроме Пютца — Джеггерса двусторонние опухоли Сертоли яичек вызывают эндокринные проявления, включая гинекомастию и феминизацию [88].

Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля — редкое нейроэндокринное наследственное заболевание. Семейный характер заболевания установлен примерно в 40% случаев [89, 90]. Ожирение встречается более чем у 70% и имеет свои особенности. Чаще ожирение адипозогенитального типа (округлое, лунообразное лицо, отложение жира на груди, животе, в области ягодиц и бедер) [91, 92]. Гипогонадизм является также частым симптомом как у мужчин, так и у женщин [93, 94].

Синдром Паскуалини — редкая форма гипогонадотропного (вторичного) гипогонадизма [95]. У таких пациентов определяется пониженный уровень лютеинизирующего гормона и тестостерона при нормальном или субнормальном уровне фолликулостимулирующего гормона; экскреция 17-кортикостероидов снижена; при исследовании спермы — малый объем эякулята. Пациенты способны иметь детей, хотя иногда обращаются к врачу в связи с бесплодием [94].

Сообщается об интересном открытии случая «семейной гинекомастии» в семье фараона Тутанхона при исследовании его гробницы. Тутанхон и его непосредственные предшественники, в том числе отец Эхнатон, умерли молодыми и отличались четким женоподобным телосложением [96].

Предполагается, что сам Тутанхон, его брат Семенкаре, его отец Эхнатон и его дед Аменафис страдали наследственной формой височно-долевой эпилепсии, которая объясняет как их ненормально большую грудь, так и причины, по которым их иногда посещали религиозные видения [97].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) генетически обусловлена, выражается в недостаточности ферментных систем, обеспечивающих синтез глюкокортикоидов; вызывает повышенное выделение адепогипофизом адренокортикотропного гормона, который стимулирует кору надпочечников, секретирующую при этом заболевании в основном андрогены [98].

В настоящее время описано 7 форм ВДКН: липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протеина), дефицит 20,22-десмолазы, дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы. Наиболее часто встречающаяся форма ВДКН более чем в 90% случаев обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. От уровня ферментативного нарушения

зависит клиническая картина. Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений [99-102].

Недостаточное питание. Длительные периоды голодания могут вызывать развитие гинекомастии. У мужчин с ограниченным питанием в крови определяется низкий уровень тестостерона и гонадотропина при нормальном содержании эстрогенов, вырабатываемых в надпочечниках. Когда человек возвращается к обычному режиму питания, наблюдается временное увеличение груди [14, 103].

Лекарственные препараты. Медикаментами, с которыми связывают развитие гинекомастии, являются блокаторы кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, нифедипин и дилтиазем), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптопрес, эналаприл), дигоксин, β -блокаторы, амиодарон, метилдопа, нитраты, нейролептики, диазепам, фенитоин, трициклические антидепрессанты, индинавир, гризеофульвин, амфетамин, теofilлин, циметидин, омепразол, спиронолактон, тестостерон, домперидон, гепарин, антиандрогены, кетоконазол, метронидазол, метотрексат, противотуберкулезные препараты, алкирующие агенты и эстрогены окружающей среды и т.д. [101, 104, 105].

В исследованиях указывается, что антиретровирусная терапия у больных ВИЧ довольно часто ассоциировалась с гинекомастией [106].

После отмены лекарственных препаратов, как правило, гинекомастия проходит самостоятельно.

Загрязнение окружающей среды. Одним из факторов, повышающих случаи гинекомастий, может быть также загрязнение окружающей среды: использование ксеноэстрогенов, увеличение концентрации различных химических веществ в воде, почве, ухудшение качества пищи (в частности, добавление эстрогенов или эстрогенподобных веществ в мясной промышленности для быстрого выращивания птицы, свиней и т.д.) [18, 107-109].

Необходимо особенно подчеркнуть влияние эстрогенов на окружающую среду. С момента возникновения глобальной индустриализации эстрогены стали серьезной проблемой, представляя серьезную угрозу почве, растениям, водным ресурсам и людям. Высказана озабоченность в связи с введением эстрогенов в пищевую цепь человека, что, в свою очередь, связано с тем, что растения всасывают и метаболизируют эстрогены. Одним словом, эстрогены стали являться неотъемлемыми компонентами пищи человека [18].

Все продукты животного происхождения, употребляемые в пищу, содержат эстрадиол и его метаболиты [18]. Высказано обоснованное беспокойство относительно возможного присутствия эстрогенов в питьевой воде и их последующего воздействия на здоровье человека [109].

Фитоэстрогены. Одной из причин развития гинекомастии у детей может быть регулярное использование косметических средств по уходу за кожей, которые содержат в своем составе масло чайного дерева и масло лаванды. Эти масла содержат растительные эстрогены, которые могут влиять на гормональный баланс организма. Как правило, после отказа от этих косметических средств гинекомастия разрешается самостоятельно [110].

Таким образом, принимая во внимание все вышеизложенное, можно сделать вывод, что при оценке гинекомастии необходимо учитывать многочисленные факторы: подробный анамнез болезни и жизни, целый ряд специфических анализов крови, исключение патологии различных органов и систем.

Диагностика. Иногда пациенту достаточно посмотреть на себя в зеркало, чтобы увидеть увеличение молочных желез.

При длительно существующей гинекомастии (если больной не предъявляет жалоб) лечение не требуется, необходимо только наблюдение [1].

Если же гинекомастия возникла недавно, беспокоит пациента как физически, так и психологически, необходимо попытаться установить ее причину и исключить ряд заболеваний внутренних органов.

1. Прежде всего, исключают рак молочной железы. Если в молочной железе пальпируются асимметричные уплотнения неоднородной консистенции, характерные для ранней стадии рака, показана биопсия. На поздних стадиях развивается эстроген подобных веществ, и диагноз не представляет трудностей [67].
2. Собирают подробный «лекарственный анамнез». Поскольку пациенты могут принимать один или несколько лекарственных препаратов (которые могут вызывать гинекомастию) ввиду ряда сопутствующих заболеваний со стороны сердца, желудочно-кишечного тракта и т.д.
3. Гинекомастия может быть первым симптомом эстроген-секретирующей опухоли яичка или надпочечников. Новообразование яичка выявляется при пальпации. При ХГ-секретирующей опухоли яичка в сыворотке выявляется бета-субъединица ХГ; при раке надпочечников — дегидроэпиандростерона сульфат.

Лабораторная диагностика:

- тестостерон, ЛГ и ФСГ в сыворотке (для подтверждения и дифференциального диагноза гипогонадизма);
- эстрадиол в сыворотке;
- SHBG;
- T_4 и ТТГ в сыворотке;
- ХГ в сыворотке;
- пролактин в сыворотке (для исключения пролактиномы или гиперпролактинемии другой этиологии).

Лечение. При увеличении молочных желез необходимо сначала обратиться к терапевту или педиатру, в зависимости от возраста пациента. Врач сможет отличить физиологическую гинекомастию, псевдогинекомастию, назначить первоначальное исследование. В зависимости от его результатов пациент обычно направляется к эндокринологу. Реже требуется лечение у невролога или нейрохирурга. Больным может быть показана консультация уролога, генетика, онколога, инфекциониста, офтальмолога, нефролога, кардиолога, хирурга [75].

Предположительный диагноз устанавливается эндокринологом на основании жалоб, опроса и пальпации груди, подмышечных лимфоузлов. Для подтверждения гинекомастии проводится УЗИ молочных желез и лимфоузлов.

Физиологическая гинекомастия новорожденных проходит самостоятельно. При пубертатной форме этой патологии медикаментозное лечение, как правило, не назначается. Подросток наблюдается у врача, а при отсутствии положительной динамики на протяжении полугода и значительном повышении уровня эстрогенов ему можно назначать гормональную коррекцию. Для этого применяются такие препараты, как даназол, кломифен, тестолактон, дигидротестостерон, тамоксифен [111, 112].

Также проводится психологическая работа с подростком, которая направлена на устранение комплексов и неврозов. Пациенты с физиологической или идиопатической гинекомастией повторно обследуются через 6 месяцев.

Лечение патологической гинекомастии может назначаться только врачом после установления причины ее появления. Вначале больному назначается консервативная терапия, направленная на лечение основного заболевания, вызвавшего гормональный дисбаланс. При пониженном уровне тестостерона пациенты принимают препараты на основе этого гормона. Такая терапия бывает эффективной в течение первых 4 месяцев. Прием тестостерона не оказывает эффекта у пожилых мужчин и пациентов с нормальным уровнем андрогенов, поэтому им назначается коррекция других гормонов [3].

Гинекомастия, которая вызывается приемом лекарственных препаратов, лечится путем замены фармакологического средства или снижением его дозировки.

При отсутствии положительной динамики от консервативной терапии, длительно протекающей гинекомастии с фиброзными изменениями или выявлении злокачественного процесса в тканях молочной железы, а также при желании пациента, ввиду наличия психологических моментов, больному назначается хирургическое лечение.

Список использованной литературы

1. Park S.H., Kilm J.H., Choi H.J., Lee Y.M., Choi Y.A. Idiopathic unilateral gynecomastia in an adolescent male: a case report young man leand // Arch. Aesthetic. Plast. Surg. — 2017, Jun. — Vol. 23 (2). — P. 101-103.
2. Barros A.C., Sampaio M.C. Gynecomastia: Physiopathology, evaluation and treatment // Sao Paulo Med. J. — 2012. — Vol. 130 (3). — P. 187-97.
3. Braunstein G.D. Gynecomastia // N. Engl. J. Med. — 2007, Sep. 20. — Vol. 357 (12). — P. 1229-37.
4. Czajka-Oraniec I., Zgliczynski W., Kurylowicz A., Mikula M., Ostrowski J. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms // Eur. J. Endocrinol. — 2008, May. — Vol. 158 (5). — P. 721-7.
5. Nieschlag E., Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions // Eur. J. Endocrinol. — 2015, Aug. — Vol. 173 (2). — P. R47-58.
6. Johnson R.E., Murad M.H. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management // Mayo Clin. Proc. — 2009, Nov. — Vol. 84 (11). — P. 1010-5.
7. Eckman A., Dobs A. Drug-induced gynecomastia // Expert Opin Drug Saf. — 2008, Nov. — Vol. 7 (6). — P. 691-702.
8. Cowin P., Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2010, Jun. — Vol. 2 (6). — P. a003251.
9. Macias H., Hinck L. Mammary gland development // Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. — 2012, Jul. — Aug. — Vol. 1 (4). — P. 533-57.
10. Frantz A.G., Wilson J.D. Endocrine disorders of the breast. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. — P. 877-900.
11. Физиология эндокринной системы / Под ред. Д.Е. Гриффина, С.Р. Охеда. — М.: Лаборатория знаний, 2008. — P. 163-276.
12. Javed A., Lteif A. Development of the human breast. Semin Plast Surg. — 2013, Feb. — Vol. 27 (1). — P. 5-12.
13. Briskin C., Ataca D. Endocrine hormones and local signals during the development of the mouse mammary gland // Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. — 2015, May-Jun. — Vol. 4 (3). — P. 181-95.
14. Cuhaci N., Polat S.B., Evranos B., Ersoy R., Cakir B. Gynecomastia: clinical evaluation and management // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2014, Mar. — Vol. 18 (2). — P. 150-8.
15. База знаний по молекулярной и общей биологии человека (HUMBIO). Руководитель коллектива создателей Базы Знаний А.А. Александров. Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/bioinformatica>
16. Rokutanda N., Iwasaki T., Odawara H., Nagaoka R., Miyazaki W., Takeshita A, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koibuchi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19011999 et al. Augmentation of estrogen receptor-mediated transcription by steroid and xenobiotic receptor // Endocrine. — 2008, Jun. — Vol. 33 (3). — P. 305-16.
17. Shrestha S.L., Casey F.X., Hakk H., Smith D.J., Padmanabhan G. Fate and transformation of an estrogen conjugate and its metabolites in agricultural soils // Environ Sci. Technol. — 2012, Oct. 16. — Vol. 46 (20). — P. 11047-53.
18. Adeel M., Song X., Wang Y., Francis D., Yang Y. Environmental impact of strogens on human, animal and plant life: A critical review // Environ Int. — 2017, Feb. — Vol. 99. — P. 107-19.
19. Sheikh I.A., Abu-Elmagd M., Turki R.F., Damanhoury G.A., Beg M.A., Al-Qahtani M. Endocrine disruption: In silico perspectives of interactions of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its five major metabolites with progesterone receptor // BMC Struct. Biol. — 2016, Sep. 30. — Vol. 16 (Suppl. 1). — P. 16.

Полный список использованной литературы — в редакции.

Надійшла до редакції 21.05.2018