

ГИНЕКОМАСТИЯ.

Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Калинин С.Ю.

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. - член-корр. Мельниченко Г.А.)

Гинекомастия — полиэтиологический синдром, проявляющийся увеличением (односторонним или двусторонним) в размерах грудных желез у мужчин.

Причины изменения баланса мужских и женских половых гормонов крайне разнообразны и положены в основу предлагаемой нами классификации синдрома гинекомастии.

I. Физиологическая гинекомастия.

- новорожденных;
- подростковая;
- старческая.

II. Истинная гинекомастия.

- идиопатическая;
- персистирующая подростковая;
- семейная.

III. Симптоматическая гинекомастия.

- при гормонально-активных опухолях (опухоль яичек (лейдигомы), опухоли различных органов (легких, печени, кишки) с продукцией ХГ, андростеромы и эстромы надпочечников);
- при эндокринных заболеваниях, в т.ч. генетически обусловленных (истинный гермафродитизм, синдром Клайнфельтера, мужчины с кариотипом XX, синдром Каллмана, идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, врожденная гиперплазия надпочечников, повышенная ароматазная активность, недостаточность 17 — кетостероидредуктазы, недостаточность 3β — гидроксистероиддегидрогеназы, синдром Рейфенштейна, болезнь Кеннеди, тиреотоксикоз);
- при первичной гипоандрогении (инфекционный орхит, гранулематозный орхит, врожденная анорхия, кастрация);
- при почечной и печеночной недостаточности;
- лекарственная (эстрогены, ХГ человека, спиронолактон, флутамид, сердечные гликозиды, изониазид, кетоконазол, метронидазол, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, амфетамин, цитостатики, циметидин, диазепам, пеницилламин, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты) или при приеме опиатов и опиоидов, марихуаны.

IV. Ложная гинекомастия.

- жировая гиперплазия грудных желез;
- опухоли грудных желез:
- злокачественные — рак, саркома;
- доброкачественные — аденома, липома, фиброма;

Этиология и патогенез.

К сожалению, большинство причин гинекомастии недостаточно изучены и обсуждаются на уровне гипотез.

Ткань молочных желез закладывается одинаково у детей обоего пола. Развитие молочных желез зависит от андроген-эстрогенного соотношения (АЭС). При преобладании в пубертатном периоде эстрогенов и низкой активности андрогенов развитие и дифференцировка ткани молочных желез осуществляется по женскому типу. При обратном АЭС ткань грудных желез не развивается. Тем не менее, даже незначительное уменьшение АЭС может стиму-

лировать пролиферацию ранее неактивной железистой ткани в любом возрастном периоде, приводя к развитию гинекомастии.

Патогенетические механизмы, вследствие которых происходит уменьшение АЭС или изменение чувствительности к половым гормонам крайне разнообразны. Мы приводим наиболее типичные заболевания и состояния, которые различными путями приводят к пролиферативным изменениям в грудных железах.

Физиологическая гинекомастия.

Небольшое увеличение молочных желез у новорожденных, подростков и пожилых мужчин обычно не считают патологическим явлением ("физиологическая гинекомастия").

У новорожденных мальчиков гинекомастия связана с проникновением через плаценту материнских эстрогенов. В подростковом возрасте избыточная ткань грудных желез связана, как правило, с резкими колебаниями АЭС вследствие нестабильности гипоталамо-гипофизарной системы. Спустя некоторое время эта ткань спонтанно регрессирует.

Гинекомастия нередко развивается и у мужчин зрелого возраста. В этих случаях часто имеют место системные заболевания, и тогда многие пациенты принимают лекарственные вещества, влияющие на эндокринную систему. Иногда наблюдаются некоторое снижение АЭС постклимактерического характера.

Истинная гинекомастия.

Развитие избыточной железистой ткани у мужчин может происходить при неизменном АЭС. В этом случае одной из возможных причин гинекомастии является снижение чувствительности тканевых рецепторов к андрогенному влиянию. Эта форма гинекомастии может развиваться даже при нормальном или избыточном количестве андрогенов в крови. Высказывается предположение, что именно этот патогенетический вариант является основой развития гиперплазии железистой ткани при наиболее часто встречаемой (более чем у 50% пациентов) так называемой «идиопатической гинекомастии».

С другой стороны, чувствительность железистой ткани к эстрогенным влияниям у мужчин так же различна, и у лиц с гинекомастией она повышена. Этот феномен является наиболее вероятной причиной семейной гинекомастии.

Причины персистирующей подростковой гинекомастии малоизученны. Некоторые специалисты считают эту форму вариантом идиопатической гинекомастии, с тем отличием, что гинекомастия возникла в подростковом возрасте и с тех пор не прогрессировала.

Симптоматическая гинекомастия.

Гинекомастия может быть наиболее легким симптомом тяжелого эндокринного, или, что еще серьезнее — онкологического заболевания. Гинекомастия может наблюдаться при всех состояниях, сопровождающихся недостаточностью андрогенов или нарушением их

действия. Патологическое увеличение молочных желез часто, хотя и не всегда, встречается у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Для синдрома Калманна и идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма типична незначительная гинекомастия, выраженная пролиферация железистой ткани встречается редко.

Вопрос о гинекомастии при тестикулярной феминизации является исключительно терминологическим, так как внешне пациенты не отличаются от здоровых женщин. Гинекомастия встречается при синдроме Рейфенштейна, X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди) и промежностно-мошоночной гипоспадии псевдо-влагалищем.

Гинекомастия может быть связана с избыточным уровнем эстрогенов, который обусловлен опухолевой продукцией этих гормонов в тестикулах или надпочечниках, либо конверсией в эстрогены избытка андрогенов на периферии. Источником секреции эстрогенов являются опухоли яичек из клеток Лейдига или Сертоли и эстромы надпочечников, источником гиперандрогении – андростеромы, адреноркортикальный рак. Гиперэстрогения может быть опосредованной в результате стимуляции гонад повышенным количеством ХГ, который может вырабатываться злокачественными опухолями бронхов, печени, тестикул, хориона.

Наследственное заболевание, проявляющееся повышенной активностью ароматазы, передающееся по аутосомно-доминантному типу, всегда сопровождается симптоматической гинекомастией. При этом заболевании уровень мужских половых гормонов в пределах нормы, но при повышенной ароматазной активности значительно увеличивается скорость образования из них эстрогенов. Точный генетический субстрат этого заболевания неизвестен.

Если в сыворотке определяется избыток андростендиона, то количество эстрогенов значительно возрастает. Под действием фермента ароматазы андростендион и тестостерон превращаются соответственно в эстрон и эстрадиол. Избыток андростендиона является типичным следствием недостаточности 21-гидроксилазы при врожденной гиперплазии надпочечников и андрогенсекретирующих опухолях надпочечников.

У 30% мужчин с тиреотоксикозом отмечается уменьшение АЭС, которое приводит к развитию гинекомастии. Причиной этого является повышение уровня СССГ при тиреотоксикозе. Вследствие этого содержание свободного, биологически активного тестостерона снижается.

Роль изолированной гиперпролактинемии в развитии гинекомастии зачастую преувеличивается. Пролактин стимулирует лактацию, может вызвать даже галакторею у мужчин, но в гиперплазии железистой ткани играет второстепенную роль. Гинекомастия при гиперпролактинемии возникает опосредованно из-за развития гиперпролактинемического гипогонадизма.

Патологические состояния (например, почечная, печеночная недостаточность) и некоторые лекарственные вещества могут приводить к развитию гинекомастии даже на фоне неизмененного АЭС. Причина пролиферации ткани молочных желез в этих случаях остается неясной.

У больных с различными заболеваниями и симптоматической гинекомастией бывает трудно разграничить влияние самой болезни от действия лечебных средств. Вызывать гинекомастию может огромное число лекарственных средств. Некоторые из них нарушают синтез

тестостерона. Ингибиторный эффект противогрибкового препарата кетоконазола высокоспецифичен в отношении ткани яичек. Напротив, при применении противоопухолевых средств (цитостатиков) нарушение синтеза тестостерона является неспецифическим проявлением их общей токсичности. Опиаты и опиоиды приводят к вторичному гипогонадизму вследствие нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время марихуана обладает прямым токсическим действием на тестикулы.

Ложная гинекомастия.

Жировые отложения часто встречаются у тучных мужчин. Нередко гинекомастия бывает односторонней или более выраженной на одной из сторон. Особенно интересны наблюдения, когда общий уровень ожирения является менее выраженным, чем размеры жировых отложений в грудных железах. Патогенетические аспекты ложной липоматозной гинекомастии до конца не ясны.

В отношении опухолевого поражения желез описан ряд наблюдений рака грудной железы у мужчин на фоне мутаций генов, отвечающих за синтез андрогенных рецепторов. Рак грудной железы у мужчин с гинекомастией при синдроме Клайнфельтера, встречается не чаще, чем в общей мужской популяции.

Клинические проявления.

Клинический диагноз гинекомастии часто является субъективным, так как четко определить на основании физикального исследования соотношение железистой и жировой ткани трудно.

Одним из важных этапов клинического обследования является определение общей степени вирилизации и выявление симптомов, указывающих на гипогонадизм или эстрогенизацию (ослабление либидо, снижение потенции, изменение характера оволосения). Пациентов нужно специально расспрашивать о применении ими фармацевтических и запрещенных (наркотических) средств, а также употреблении алкоголя.

Необходимой частью физикального исследования при гинекомастии должна быть пальпация яичек. Необходимо обращать внимание на признаки системных заболеваний (печени, почек и др.).

Подростковая гинекомастия считается вариантом нормы, не требующим специального лечения. У части мальчиков-подростков пролиферация железистой ткани может быть выражена в значительной степени и создавать у пациентов косметические и психологические проблемы.

Подростковая гинекомастия развивается после начала полового созревания. Поэтому при гинекомастии у ребенка или у подростка без других признаков пубертата следует заподозрить эндокринное заболевание, главным образом гормонпродуцирующую опухоль.

В большинстве случаев подростковая гинекомастия регрессирует спонтанно, но в какой-то степени может сохраняться. Тогда ее называют *персистирующей подростковой гинекомастией*. На самом деле это одно из наиболее частых состояний у взрослых мужчин, обращающихся к врачу по поводу гинекомастии. Такой диагноз можно с уверенностью поставить в том случае, если гинекомастия возникла в подростковом возрасте, с тех пор не прогрессировала и у пациента отсутствуют эндокринные или какие-либо общие заболевания.

Опухоли молочной железы у мужчин встречаются редко, но во избежание тяжелых клинических последствий позднего диагноза о них нужно постоянно помнить при дифференциальной диагностике гинекомастии. Одностороннее увеличение молочной железы быть этапом на

пути развития двусторонней гинекомастии, но может оказаться и раком грудной железы. Онкологическую настороженность должна вызывать всякая асимметричная безболезненная и плотная припухлость в области ореолы.

Лабораторные и инструментальные исследования.

Несмотря на теоретическую ясность причин гинекомастии более чем у половины пациентов не удается обнаружить конкретного гормонального дисбаланса. Именно поэтому наиболее частым диагнозом является "идиопатическая гинекомастия" что не исключает необходимости тщательного диагностического поиска.

Необходимо учитывать возможность эндокринного или системного заболевания. Обычно достаточно определить базальные уровни тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ. При простой подростковой гинекомастии сколько-нибудь постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Важно оценить степень общей андрогенизации пациента. Лабораторные исследования (эндокринологические, клиничко-биохимические) должны соответствовать конкретному клиническому состоянию каждого пациента. Если гинекомастия выражена слабо и не прогрессирует или если весьма вероятен диагноз подростковой гинекомастии, то необходимость в тщательных эндокринных исследованиях отпадает. В менее ясных случаях основные лабораторные исследования должны включать определение уровней тестостерона, эстрадиола, СССГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, β -ХГ, альфа-фетопротина, а также тесты на функцию почек и печени. Иногда полезны и другие исследования, например, определение гормонов в динамике, кариотипирование или анализ ДНК.

При выполнении маммографии и УЗИ возможно более четкое количественное определение соотношения железистой и жировой ткани. Оба метода могут помочь заподозрить опухоль, при маммографии может быть выявлено звездчатое уплотнение с нечеткими контурами, при УЗИ выявляется гипозоногенное образование с неправильными контурами, возможно с гиперэхогенными включениями, гиперваскуляризацией при цветном картировании кровотока. При любом сомнении в доброкачественном характере образования необходимо выполнение пункционной биопсии, при ее сомнительных или неинформативных результатах — эксцизионная биопсия.

При клиническом или лабораторном подозрении на изменение АЭС необходимо выполнение УЗИ мошонки. Врач должен постоянно помнить о возможности существования гормонально активной опухоли яичек.

Лечение.

Эффективность терапевтического лечения гинекомастии у пациентов без явных эндокринных расстройств с применением гормональных средств (тестостерон, дигидротестостерон) а так же тамоксифена, даназола, тестостерона, кломифена следует считать недоказанной. Учитывая низкую частоту побочных эффектов анти-эстрогена тамоксифена, его применяют в суточной дозе 20 мг (на 2 приема) у больных с "идиопатической" гинекомастией. При своевременно начатом лечении (до развития фиброзных изменений), есть вероятность уменьшения гинекомастии. Обычно при отсутствии эффекта в течение 2 месяцев лечение прекращают.

Показания к хирургическому лечению истинной гинекомастии носят косметический характер. Нельзя

забывать о том, что психологический дискомфорт, возникающий у этой группы пациентов, может быть причиной тяжелых психосоматических нарушений и сексуальной дезадаптации. Достаточно часто в случаях незначительно выраженной гинекомастии, или если пациента не беспокоит косметический дефект - разьяснительная беседа об отсутствии патологического влияния на организм позволяет не предпринимать никакого лечения. Тот же подход используется при физиологической гинекомастии, когда высока вероятность спонтанной регрессии.

Если гинекомастия является симптомом серьезного заболевания, то лечение должно быть направлено, прежде всего, на основную причину. Так, если гинекомастия связана с повышением уровня эстрогенов или дефицитом тестостерона, то коррекция этих состояний вполне может привести к ее исчезновению. Однако необходимо учитывать, что даже после излечения основного заболевания и пролиферативные процессы, и вторичное фиброзирование железистой ткани могут иметь необратимый (или частично необратимый) характер. В этих наблюдениях на первый план выходят косметические показания к хирургическому лечению.

Особенно тщательно необходимо подходить к обоснованию мастэктомии у пожилых больных. Кроме необходимости диагностики причин гинекомастии нужно учитывать общее состояние здоровья и риск оперативного вмешательства.

При ложной гинекомастии, связанной с липоматозом грудных желез, как хирург, так и больной должны осознавать, что косметический эффект операции может оказаться более удручающим, чем предоперационный вид больного.

Наиболее правильным объемом оперативного лечения при гинекомастии, не связанной с опухолевым процессом, является подкожная мастэктомия. Для наиболее естественного косметического эффекта и комфортного послеоперационного периода желателен сохранение грудной фасции и подкожной клетчатки. Дискутабельным является выбор разреза, рассматриваются варианты параореолярных и субмаммарных доступов. При больших размерах грудных желез, выраженном мастоптозе выполняют перенос сосковоореолярного комплекса вверх на дезпидер-мизированном кожно-жировом лоскуте.

Успех операции зависит от отсутствия резидуальной ткани грудных желез и, в наибольшей степени, от опыта хирурга.

Литература.

1. Babigian A, Silverman RT. (2001) Management of Gynecomastia due to Use of Anabolic Steroids in Bodybuilders. *Plastic and Reconstructive Surgery* 107(1): 240-2.
2. Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. (1987) Increased Aromatase Activity in Pubic Skin Fibroblasts from Patients with Isolated Gynecomastia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64: 618-623.
3. Glass AR. (1994) Gynecomastia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 23(4): 825-837.
4. Hines, M. (1998) Abnormal Sexual Development and Psychosexual Issues. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 12(1): 173-189.
5. Mazur T, and Clopper RR. (1991) Pubertal Disorders: Psychology and Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 20(1): 211-230.
6. Meyer-Bahlburg HFL, Gruen RS, New MI, et al. (1996) Gender Change from Female to Male in Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormones and Behavior*, 30: 319-332.
7. Moore DC., Schlaepfer LV, Luc P, et al. (1984) Hormonal Changes During Puberty: V. Transient Pubertal Gynecomastia: Abnormal Androgen-Estrogen Ratios. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 58: 492-499.
8. Osler, DC. (1977) Management of Pubertal Gynecomastia. *Journal of Pediatrics*, 91(5): 856-857.
9. Rogers DG, Chasalow FI, Blethen SL. (1985) Partial Deficiency in 17-Ketosteroid Reductase Presenting as Gynecomastia. *Steroids*, 45: 195-200.
10. Wilson JD, Aiman J, MacDonald PC. (1980) The Pathogenesis of Gynecomastia. *Advances in Internal Medicine* 25: 1-32.
11. Wilson, JD. (2001) Androgens, Androgen Receptors, and Male Gender Role Behavior. *Hormones and Behavior* 40: 358-366.
12. Zucker KJ, Brandley SJ. (1995) Gender Identity Disorder and Psychosexual Problems in Children and Adolescents. New York: Guilford Press.