

Гинекомастия

(ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин, которое чаще бывает двусторонним и реже — односторонним. При наличии выраженной односторонней гинекомастии и подозрительных результатах пальпации возникает необходимость исключения рака молочной железы.

У детей обоего пола имеется ткань молочной железы. От андрогенных и эстрогенных стимуляций зависит развитие молочных желез. При преобладании эстрогенных влияний, когда активность андрогенов низкая, происходит развитие и дифференцировка ткани молочных желез, и, наоборот, когда андрогенная активность выше, чем эстрогенная, молочные железы остаются недоразвитыми. У взрослых мужчин молярное соотношение тестостерон/эстрадиол в плазме равно примерно 300/1. Незначительное отклонение от этой величины в сторону снижения уровня андрогенов или повышения содержания эстрогенов может стимулировать пролиферацию ранее неактивной ткани молочной железы и привести к развитию гинекомастии.

■ При хронических заболеваниях, а также при приеме некоторых лекарственных веществ гинекомастия может развиваться на фоне нормального уровня и соотношения андрогенов и эстрогенов.

Гинекомастия развивается и при нарушении функции рецепторов андрогенов. В таких случаях и нормальный и повышенный уровни андрогенов могут привести к развитию гинекомастии. Пролактин стимулирует лактацию, но в развитии ткани молочных желез он играет второстепенную роль. В то же время, если избыток пролактина приводит к развитию эндокринного гипогонадизма, развивается гинекомастия и галакторея.

Опухоли яичек (лейдигома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хорионкарцинома, сочтанная опухоль) прямо либо через повышение секреции ХГ приводят к увеличению продукции эстрогенов клетками Лейдига.

При хронических заболеваниях (цирроз печени, гипертиреоз) при ряде патологических состояний (например, почечной недостаточности) и при приеме некоторых лекарственных веществ гинекомастия может развиваться на фоне нормального уровня и соотношения андрогенов и эстрогенов. Причина развития гинекомастии в таких случаях пока не ясна.

Причину возникновения гинекомастии не удается выяснить примерно у 50% мужчин. Такие формы гинекомастии считаются идиопатическими. Неред-

ко гинекомастия развивается у мальчиков при половом созревании (в возрасте 14 лет), но через 2–3 года исчезает. Развитие ожирения сопровождается более резко выраженной гинекомастией, которая сохраняется дольше.

Физиологическая гинекомастия — небольшое увеличение молочных желез, возникающее у новорожденных, подростков и пожилых мужчин. У новорожденных мальчиков материнские эстрогены, проникающие через плаценту, приводят к гиперплазии ткани молочных желез, которая держится недолго и спонтанно регрессирует. Подростковую гинекомастию часто считают вариантом нормы и она не требует лечения. При пальпации молочных желез обнаруживается некоторое количество железистой ткани примерно у 40% мальчиков-подростков. В некоторых случаях происходит пролиферация железистой ткани, что приводит к более выраженному увеличению молочных желез и создает неудобства у пациентов психологического характера. Однако причиной выраженной гинекомастии у подростков могут быть эндокринные или системные заболевания, поэтому в таких случаях необходимо провести обследование пациента. Для исключения патологии необходимо исследовать базальные уровни тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ. При этом важно оценить степень общей андрогенизации пациента, т.к. при простой подростковой гинекомастии постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Обычно подростковая гинекомастия развивается после начала периода полового созревания, а наличие гинекомастии без других признаков пубертата может быть следствием эндокринного заболевания (в большинстве случаев гормонпродуцирующей опухоли). Подростковая гинекомастия регрессирует спонтанно, но в некоторых случаях может сохраняться, тогда ее называют персистирующей подростковой гинекомастией. В этом случае эндокринные или какие-либо общие заболевания выявить не удастся, больные отмечают развитие гинекомастии только в подростковом периоде, и в дальнейшем она не прогрессирует.

Старческая гинекомастия. С возрастом частота развития гинекомастии увеличивается, что связано

Таблица. Дифференциальная диагностика гинекомастии (по Meschede D. et al., 2005)

Псевдогинекомастия	Липомастия; опухоли молочных желез
Физиологическая гинекомастия	Гинекомастия новорожденных; подростковая гинекомастия; старческая гинекомастия
Патологическая гинекомастия	Идиопатическая гинекомастия; персистирующая подростковая гинекомастия; семейная гинекомастия (без видимой причины)
Заболевания с эндокринной основой	Синдром Клайнфельтера; ХХ-мужчины; истинный гермафродитизм; синдром Калманна; идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм; гиперпролактинемия; гипертиреоз; врожденная гиперплазия надпочечников; аденомиелонеуропатия; синдром Рейфенштейна; сцепленная с X-хромосомой спинальная и бульбарная атрофия мышц (болезнь Кеннеди); миотоническая дистрофия; промежуточно-мошоночная гипоспадия с псевдовлагалищем; повышенная ароматазная активность в периферических тканях; недостаточность 17-кетостероидредуктазы; недостаточность 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы
Гормонально-активные опухоли	Злокачественные опухоли яичек; опухоли яичек из клеток Лейдига/Сертоли; продуцирующая ароматазу опухоль яичек при синдроме Пейтца–Егерса; опухоли коры надпочечников; эктопическая продукция ХГЧ злокачественными опухолями (чаще всего легких, печени, почек)
Недостаточность андрогенов вследствие поражения паренхимы яичек	Инфекционный орхит; гранулематозный орхит; врожденная анорхия; орхидэктомия
Системные расстройства	Болезни печени, почек; голодание; прибавка веса после периода голодания

с ростом соотношения эстрогенов/андрогенов. В этот период пролиферация ткани молочных желез связана с рядом общих заболеваний (почечной или печеночной недостаточностью), приемом некоторых лекарственных препаратов, например спиронолактона или верошпирона (конкурентного антагониста альдостерона), дигоксина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и цитотоксических соединений (Morley et al., 1990).

При возникновении болезненной гинекомастии происходит быстро прогрессирующее увеличение молочных желез. В таких случаях необходимо дифференцировать гинекомастию с раком молочной железы. Рак молочной железы встречается у мужчин в возрасте 50–70 лет и составляет 1% всех случаев рака молочных желез. Необходимо также исключить паранеопластический, или ХГ-продуцирующий бронхиальный рак, а также паранеопластические опухоли яичек, печени, надпочечников или ЖКТ.

Гинекомастия может наблюдаться при всех состояниях, при которых наблюдается недостаточ-

ность выработки андрогенов или нарушение их действия.

При синдроме Клайнфельтера гинекомастия развивается в сочетании с маленькими плотными яичками. Пролиферация железистой ткани также наблюдается при синдроме Калманна, идиопатическом гипогонадотропном гипогонадизме, синдроме Рейфенштейна, X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофиях, промежуточно-мошоночной гипоспадии с псевдовлагалищем.

Избыточная секреция эстрогенов в гонадах или надпочечниках либо их образование из андрогенов на периферии также приводят к развитию гинекомастии.

Первичные эстрогенпродуцирующие опухоли яичек (из клеток Лейдига или Сертоли) и надпочечников (особенно рак) встречаются редко, но о них следует помнить при проведении дифференциальной диагностики гинекомастии. Усиленная продукция эстрогенов наблюдается и при стимуляции го-

■ Примерно у 50% мужчин встречается идиопатическая гинекомастия.

над повышенным количеством хорионического гонадотропина. Источником образования ХГЧ могут быть тестикулярные тератомы, хорионкарциномы и эмбриональные карциномы, а также внегонадные опухоли, особенно легких и печени (Meschede D., Behre H.M., Nieschlag E., 2005).

Известно, что из андрогенов андростендиона и тестостерона под действием фермента ароматазы образуются эстрон и эстрадиол. Существует редкая наследственная форма гинекомастии, связанная с повышенной активностью фермента ароматазы. При такой форме мастопатии уровни андрогенов в крови могут быть в пределах нормальных значений, но повышается скорость их превращения в эстрогены. В некоторых случаях ускорение превращения андрогенов в эстрогены может превышать норму в 10 раз. Причина указанной патологии неизвестна, заболевание передается по наследству как аутосомно-доминантный или сцепленный с X-хромосомой признак (Belkowitz et al., 1985).

Считают, что повышенное превращение андрогенов в соединения, обладающие эстрогенными свойствами, может происходить в ткани молочных желез. Возможно, при этом у мужчин с гинекомастией происходит повышение чувствительности железистой ткани молочных желез к эстрогенным влияниям. Этим можно было бы объяснить некоторые случаи семейной гинекомастии.

У 1/3 мужчин с гипертиреозом развивается гинекомастия, что связано с повышением продукции эстрогенов при нелеченном гипертиреозе. Повышение уровня эстрогенов сопровождается повышением образования глобулина, связывающего половые стероиды в печени, что приводит к снижению уровня свободного, биологически активного тестостерона. Предполагается, что к развитию явной гинекомастии приводит именно отклонение соотношения андрогенов/эстрогенов от нормы.

При врожденной гиперплазии коры надпочечников (недостаточности фермента 21-гидроксилазы) и андрогенсекретирующих опухолях коры надпочечников повышен уровень андростендиона и, соответственно, может возрастать количество образующихся эстрогенов, поскольку андростендион является субстратом фермента ароматазы. Хронические заболевания печени и почек также могут сопровождаться гинекомастией. В некоторых случаях у таких больных выявляют изменения коэффициента андрогенов/эстрогенов.

Многие лекарственные препараты могут влиять на соотношение андрогенов/эстрогенов, что приводит к развитию гинекомастии. Однако в некоторых случаях не удается точно установить, что именно они послужили причиной развития данного заболевания. Действие препаратов, вызывающих развитие гинекомастии, разнообразно, но некоторые из них

нарушают синтез тестостерона. Так, препараты с противоопухолевым действием нарушают синтез тестостерона, что является неспецифическим проявлением их общей токсичности. Ципротерон-ацетат, препарат, применяющийся при лечении гиперандрогении, действует на рецепторы андрогенов и блокирует их. Противогрибковый препарат кетоконазол оказывает ингибиторное действие на продукцию андрогенов в надпочечниках.

Эстрогены и подобные им вещества, способствующие развитию гинекомастии, могут поступать в организм как с пищевыми продуктами, так и через кожу (из косметических средств).

Опухоли молочных желез у мужчин обнаруживаются редко. Одностороннее увеличение молочной железы у мужчин является этапом на пути развития двусторонней гинекомастии, но в этих случаях необходимо исключить наличие опухоли (O'Hanlon et al., 1995). В ткани рака молочной железы в большинстве случаев находят андрогенные и эстрогенные рецепторы, но их присутствие, по-видимому, имеет лишь небольшое диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение (Pich et al., 1999). У многих мужчин с раком молочной железы обнаруживаются мутации гена BRCA2, в связи с чем можно предположить существование генетической предрасположенности к этому заболеванию (Csokay et al., 1999). В литературе встречаются описания случаев рака молочной железы у мужчин с мутациями гена андрогенных рецепторов (Wooster et al., 1992). В то же время у больных с синдромом Клайнфельтера, склонных к развитию гинекомастии, рак молочной железы развивается не чаще, чем в общей мужской популяции.

Всякая асимметричная, болезненная и плотная припухлость в области околососкового кружка должна вызвать онкологическую настороженность у врача и требует направления больного на обследование, в т.ч. на взятие биопсии материала из этой области.

К развитию гинекомастии у мужчин (Meschede D. et al., 2005) приводит употребление следующих лекарственных средств и наркотиков (Meschede D. et al., 2005): амфетаминов, противоопухолевых средств, блокаторов кальциевых каналов, циметидина, диазепама, наперстянки, эстрогенов, флутамида, хорионического гонадотропина человека, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, изониазида, кетоконазола, марихуаны, метилдопы, метронидазола, опиатов и опиоидов, пенициллина, резерпина, спиронолактона, трициклических антидепрессантов.

Проведение лабораторных исследований назначают в зависимости от формы гинекомастии. Если гинекомастия подростковая или старческая, слабо выражена и не прогрессирует, то нет необходимости

ти в проведении тщательного обследования больного. Можно ограничиться лишь исследованием уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона (Bowers et al., 1998). При более выраженной гинекомастии возникает необходимость в исследовании концентрации тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, β -ХГЧ, альфафетопротеина, а также определения функции печени и почек. В некоторых случаях исследуют уровень гормонов в динамике, проводят анализ ДНК, кариотипирование. Необходимо выяснить, принимал ли больной фармацевтические или наркотические препараты, а также алкоголь.

Клиническое обследование больного с гинекомастией включает в первую очередь пальпацию молочных желез. Пальпаторно удается обнаружить некоторое количество железистой ткани у многих мужчин. Однако установить наличие патологии в таких случаях затруднительно и клиническое суждение о наличии гинекомастии часто остается субъективным.

В первую очередь необходимо провести дифференциацию гинекомастии от липомастии. У тучных мужчин на груди часто имеются отложения жировой ткани. Пальпаторно удается установить наличие липомастии или гинекомастии, но уточнить это можно лишь при проведении УЗИ. Как уже было отмечено выше, гинекомастия нередко бывает односторонней или более выраженной на одной из сторон. Причины такой асимметрии не установлены. Степень гинекомастии оценивают в соответствии со стадиями развития молочных желез по Таннеру (Meschede D. et al., 2005):

- стадия 1: препубертатные молочные железы (железистая ткань не пальпируется);
- стадия 2: начало развития (молочные железы определяются при осмотре, пальпируется железистая ткань, околососковые кружки увеличиваются);
- стадии 3 и 4: дальнейшее увеличение молочных желез (на стадии 3 околососковые кружки не возвышаются над поверхностью, на стадии 4 — возвышаются);
- стадия 5: зрелые молочные железы (очертания и пропорции, характерные для взрослых, околососковые кружки более не возвышаются над поверхностью).

При обследовании больных с гинекомастией необходимо не только произвести исследование молочных желез, но и обратить внимание на степень выраженности вирилизации, наличие таких симптомов, как ослабление либидо или потенции, общую вялость, отсутствие выраженного оволосения в области подбородка. При наличии опухоли яичек больные обычно жалуются на одновременную утрату либидо и потенции.

Необходимо также провести пальпацию яичек и назначить УЗИ мошонки. Это исследование дает воз-

можность подтвердить или исключить наличие опухоли яичек.

При обследовании больных с гинекомастией необходимо обращать внимание на симптомы системных заболеваний печени, почек и т.д.

В *таблице* приведена дифференциальная диагностика гинекомастии (по Meschede D. et al., 2005).

Лечение гинекомастии зависит от причины, вызвавшей ее развитие. В случае слабовыраженной гинекомастии часто отмечается спонтанная регрессия, поэтому проводить терапию нецелесообразно. В этих случаях часто приходится ограничиваться наблюдением за состоянием пациента и динамикой изменения размеров молочных желез. Например, при подростковой гинекомастии женские черты фигуры вызывают насмешки окружающих — и в результате у пациента развивается комплекс неполноценности. У больного отсутствует желание раздеваться на людях, в результате чего снижается качество жизни пациента.

Если причиной гинекомастии является какое-либо заболевание, то проводят его лечение. При гинекомастии, обусловленной гиперэстрогенией или дефицитом тестостерона, удается достигнуть удовлетворительного эффекта путем коррекции этих состояний. Однако при длительно существующей гинекомастии развивается фиброз железистой ткани молочных желез, что делает невозможной полную спонтанную или медикаментозную регрессию.

Для лечения гинекомастии у больных с отсутствием явных признаков эндокринных заболеваний некоторые авторы применяли гормонально-активные препараты: тестостерон, дигидротестостерон, даназол, тестолактон, кломифен, тамоксифен и т.д. (Braunstein, 1993), но эффект от применения этих препаратов оказался непостоянным. Указанные авторы рекомендуют применять тамоксифен для лечения эндокринных форм гинекомастии, учитывая низкую частоту побочных эффектов антиэстрогена тамоксифена. Они указывают на эффективность препарата даже у пациентов с идиопатической гинекомастией. Необходимо начать лечение как можно раньше, до того как разовьется фиброз ткани молочной железы. Эффективность препарата оценивают через 3 мес. после начала терапии. При отсутствии эффекта можно, по желанию пациента, направить его на хирургическую коррекцию молочных желез — мастэктомиию.

Под нашим наблюдением находились 12 больных в возрасте 18—60 лет. Обследование включало проведение клинического осмотра, УЗИ молочных желез, предстательной железы, определение в крови уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостеро-

■ У 1/3 мужчин с гипертиреозом развивается гинекомастия, что связано с повышением продукции эстрогенов при нелеченном гипертиреозе.

на, ГСПГ. У 3 больных имелась идиопатическая гинекомастия, у 5 — возрастная, у 3 пациентов она развилась на фоне гипогонадотропного гипогонадизма, у 1 больного отмечалась гиперпролактинемия. Всем больным был назначен препарат индинол в виде монотерапии, а больной с гиперпролактинемией получал индинол на фоне приема дофаминиметиков. Лечение проводилось в течение 3—6 мес., каждые 3 мес. оценивали эффективность терапии.

Индинол — это фитонутриент, полученный из растений семейства крестоцветных. Противоопухолевая активность индинола основана на широком спектре его активности. В частности, он оказывает противоопухолевый эффект, взаимодействуя с AhR и блокируя связывание последнего с канцерогенами. То есть индинол является природным лигандом для AhR. При активации Ah-рецептора комплекс, образованный в результате взаимодействия с индинолом, проникает в ядро и способствует транскрипции CYP1A1 — изоформы цитохрома P 450, которая способна гидроксировать эстрон во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрогена. Данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью. В

отсутствии индинола рецептор Ah активируется ариловыми углеводородами, поступающими в организм из окружающей среды или с продуктами питания (особенно с консервированной пищей), что способствует экспрессии CYP1B1, гидроксилирующего E 1 в 4-м и 16-м положении. Образованные метаболиты (4-OHE1 и 16a-OHE1, соответственно) являются сильными канцерогенами для клеток-мишеней. Маркером эффективности действия индинола является соотношение 2-OHE1/16a-OHE1. Стабильное повышение 2-гидроксиэстрогена более чем в 2 раза на протяжении 1—3 мес. на фоне приема препарата является показателем адекватной коррекции

гормонального фона и терапевтической эффективности индинола.

Антипролиферативная активность индинола распространяется также и на клетки, в которых пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогенов (т.е. на эстроген-независимые клетки). Рост таких факторов чаще всего зависит от активности ростовых факторов. Кроме того, индинол ингибирует активность циклооксигеназы-2 — фермента, вовлеченного в синтез простагландинов. Таким образом, индинол — это сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор фермента, синтеза простагландинов, т.е. обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор.

Всем больным индинол назначался в дозе 2 таб. (по 400 мг) 2 раза в день во время еды. Эффект лечения оценивали по изменению клинической картины заболевания, данным осмотра и результатам ультразвукового исследования. Лечение препаратом оказалось эффективным у 9 пациентов. По данным осмотра и УЗИ, молочные железы у данных больных уменьшились в размере до нормальных величин. У остальных пациентов (2 больных с идиопатической гинекомастией и 1 — с возрастной) эффект лечения был незначительный и выражался в небольшом уменьшении размеров молочных желез. При ультразвуковом исследовании молочных желез у этих больных был выявлен фиброз железистой ткани, что, по-видимому, явилось причиной отсутствия регрессии гинекомастии.

Таким образом, применение индинола у больных с гинекомастией является достаточно эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения данной патологии. Его можно применять для лечения больных с гинекомастией как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами (дофаминиметиками), ввиду его достаточной эффективности и отсутствия побочных действий.



■ У многих мужчин с раком молочной железы обнаруживаются мутации гена BRCA2, в связи с чем можно предположить существование генетической предрасположенности к этому заболеванию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belkowitz G.D., Guerami A., Brown T.R. et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbonsteroids. //J.Clin. Invest. — 1985; — 75: 1763—1769.
2. Bowers S.P., Pearlman N.W., McIntyre R.C. et al. Cost-effective management of gynecomastia. //Am. J. Surg. — 1998; 176: 638—641.
3. Braunstein G.D. Gynecomastia. //N. Engl. J. Med. — 1993; — 328: 490—495.
4. Csokay B., Udvarhelyi N., Sulyok Z. et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. //Cancer Res. — 1999; 59: 995—998.
5. Mahoney C.P. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. //Ped. Clin. North Am. — 1990; 6: 1389—1404.
6. Meshede D., Behre H.M., Nieschlag E. Патология органов-мишеней андрогенов в кн: Андрология. — М: «МИА». — 2005.
7. O'Hanlon D.M., Kent P., Kerin M.J., Giren H.E. Unilateral breast masses in men over 40: a diagnostic dilemma. //Am. J. Surg. — 1995; — 170: 24—26.
8. Pich A., Margaria E., Chiusa L. et al. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. //Br. J. Cancer. — 1999; 79: 959—964.
9. Wooster R., Mangion J., Eeles R. et al. A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. Nature Genet. — 1992; 2: 132—134.