

Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии

Ю.Н. Яшина¹, Р.В. Роживанов², Д.Г. Курбатов²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Контакты: Юлия Николаевна Яшина yashina.jul@gmail.com

Литературный обзор посвящен одной из наиболее актуальных проблем андрологии — этиологии и патогенетическим звеньям гинекомастии. На основе современных клиничко-эпидемиологических и экспериментальных данных были рассмотрены наиболее распространенные этиологические факторы гинекомастии. Была выявлена неоднозначная роль многих факторов в патогенезе развития заболевания у мужчин различных возрастных групп. Литературные данные показывают, что гинекомастия может являться проявлением широкого круга патологий: эндокринных, генетических, системных, а также встречаться при онкологических процессах, и нередко может быть следствием ятрогенного воздействия. В настоящее время продолжается изучение данной проблемы в целях возможности классифицировать этиологические факторы гинекомастии, а также выявить основные патогенетические звенья ее развития.

Ключевые слова: гинекомастия, этиология, патогенез

Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia

Yu.N. Yashina¹, R.V. Rozhivanov², D.G. Kurbatov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review deals with one of the pressing andrological issues — gynecomastia, its etiology and pathogenesis. Based on the current epidemiological and experimental data, most common etiological factors of gynecomastia were investigated. A multiple-valued role of various causes of gynecomastia in several age-groups was revealed. Literature data show that gynecomastia may be a manifestation of various diseases: endocrine, genetic, systematic. As well as that, gynecomastia may occur in patients with oncological diseases. However, gynecomastia can be an iatrogenic complication. Currently, we continue to make insights to the problem of gynecomastia in order to be able to classify its etiological factors and determine its basic pathogenesis pathways.

Key words: gynecomastia, etiology, pathogenesis

Гинекомастия — это доброкачественное, одно- или двустороннее увеличение грудных желез у мужчин, возникающее вследствие пролиферации железистой, соединительной и жировой тканей [1–3]. Гинекомастия в переводе с латинского языка (gynex — женщина, mastos — грудь, молочная железа) означает «женственная грудь». Впервые гинекомастия была описана в 1771 г. Lenehin. Размер грудной железы при гинекомастии может составлять от 1 до 10 см, в среднем — около 4 см [1]. Гинекомастия встречается у 50–70 % подростков и примерно у 70 % мужчин в возрасте 50–69 лет [4–6].

Классификация гинекомастии

1. Ложная гинекомастия (псевдогинекомастия, адипозомастия, липомастия) — увеличение грудных желез у мальчиков или мужчин за счет преобладания жировой ткани (альвеолярные образования в паренхиме железы отсутствуют).

2. Истинная гинекомастия — увеличение грудных желез за счет преобладания железистой ткани:

- физиологическая гинекомастия: неонатальная (гинекомастия периода новорожденности), пубертатная (гинекомастия подросткового возраста), старческая (инволютивная гинекомастия);
- истинная гинекомастия при патологических состояниях: генетических (синдром Клайнфельтера, синдром Рейфенштейна, врожденная гиперплазия надпочечников и др.), эндокринных, системных заболеваниях, опухолях собственно грудной железы, паранеопластическая (рак почек, яичек, легких, кишечника и т.д.) и ятрогенная гинекомастия.

Различают диффузное и узловое, одно- и двустороннее увеличение грудных желез у лиц мужского пола. Одностороннюю гинекомастию объясняют повышенной местной тканевой чувствительностью грудной железы к эстрогенам крови. Левосторонняя гинекомастия

встречается чаще, а при двустороннем процессе слева она более выражена [1, 3, 4, 7]. Так, в исследовании, включающем 38 мужчин с гинекомастией в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст составил 42,3 года), было установлено преимущественно одностороннее поражение грудной железы (27 наблюдений: левая – 19, правая – 8), двустороннее поражение наблюдалось у 9 пациентов [4].

Клинически различают I, II, III и IV 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 и выраженную. Рассчитывают ее размеры по формуле: $D \times H$, где D – окружность железы (см), H – высота железы (см), и обозначают условными единицами (усл. ед.): умеренная – до 6 усл. ед.; средняя – от 6 до 10 усл. ед.; выраженная – более 10 усл. ед.

Известно, что в гистологической структуре грудных желез выделяют 2 отдела: секреторный, состоящий из эпителиальных протоков железы, и интерстициальный, включающий окружающую эти протоки соединительную ткань и проходящие в ней кровеносные и лимфатические сосуды, нервы. Таким образом, гинекомастия также делится по гистологическому признаку на паренхиматозную (пролиферация молочных протоков с образованием долек) и интерстициальную (пролиферация интерлобулярной и перидуктальной ткани с разрастанием соединительной ткани и отложением жира). Считается, что паренхиматозная трансформация является следствием воздействия эстрогенов, тестостерона и прогестерона. Пролактин при этом играет только перmissive роль. Интерстициальная трансформация связывается с предполагаемым усилением воздействия пролактина [1, 8].

Этиология и патогенез

Этиологическими факторами гинекомастии могут быть различные нарушения функций тех или иных систем органов. Д.В. Акимовым в период с 2007 по 2010 г. было проведено исследование, направленное на выявление наиболее частых причин данного заболевания [9]. В исследовании принимали участие 156 мужчин. Все участники были разделены на возрастные группы. После комплексного клинико-лабораторного обследования у 121 (77,6 %) пациента выявлена истинная гинекомастия, у 33 (21,2 %) – ложная и у 2 (1,2 %) – злокачественное новообразование грудной железы. Было установлено, что количество пациентов с истинной

гинекомастией возрастает вместе с увеличением возраста пациентов. Надо отметить, что у пациентов от 31 до 40 лет была выявлена исключительно истинная гинекомастия по сравнению с остальными возрастными группами, где наблюдались и ложная гинекомастия, и – в редких случаях (у пациентов старше 70 лет) – злокачественные новообразования. Было установлено, что факторы риска носили поли- и моноэтиологичный характер, причем преобладали полиэтиологичные факторы. У 9 % пациентов не удалось установить причину гинекомастии, что значительно ниже данных литературы (20–30 % в различных источниках). В отношении сопутствующей патологии различных органов и систем у пациентов с гинекомастией была установлена следующая распространенность: патология предстательной железы – 90 (57,7 %) случаев, сердечно-сосудистой системы – 81 (51,9 %), желудочно-кишечного тракта – 42 (26,9 %), эндокринных органов – 22 (14,1 %).

Развитие и функционирование грудных желез зависит от воздействия ряда гормонов, таких как андрогены, эстрогены, соматотропный гормон, пролактин и гонадотропные гормоны гипофиза.

Известно, что инактивация стероидных гормонов происходит в основном в печени, почках и в меньшей степени – в кишечнике. В печени неактивные метаболиты гормонов распадаются на растворимые соединения, а затем выводятся из организма с мочой. Часть метаболитов попадает в кишечник с желчью в виде конъюгатов, где после процессов гидролиза вновь поступает в кровь. Таким образом, нарушение функционирования этих органов может привести к нарушению механизмов метаболизма стероидных гормонов и, соответственно, к изменению их концентрации в крови [10–12].

В периферических тканях в процессе ароматизации андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Помимо этого, эстрогены могут образовываться из глюкокортикоидов под действием ароматазы печени [12, 13]. Таким образом, гипертрофия грудных желез у мужчин может быть обусловлена стимулирующим действием эстрогенов [14, 15].

У взрослых мужчин молярное соотношение тестостерона и эстрадиола в плазме крови в норме составляет 300/1. Незначительное отклонение от этой величины в сторону снижения уровня андрогенов или повышения содержания эстрогенов может стимулировать пролиферацию ранее неактивной ткани грудной железы, что приводит к развитию гинекомастии [8, 16].

Некоторые авторы напрямую связывают развитие опухолевых заболеваний грудных желез, в том числе гинекомастии, с высоким уровнем эстрогенов в плазме крови и моче [17, 18]. Но это не единственный механизм развития гиперплазии ткани грудной железы. У некоторых больных было отмечено, что уровень со-

держания эстрогенов в крови не превышает нормального значения. Но было выяснено, что у таких больных повышено количество рецепторов к эстрогенам в ткани железы [19, 20].

Повышенный уровень эстрогенов может быть результатом эстрогенсекретирующих новообразований (например, опухоли из клеток Лейдига; новообразования, продуцирующие хорионический гонадотропин человека (ХГЧ); а также опухоли коры надпочечников), но чаще всего рост грудной железы обусловлен увеличением внегонадного превращения андрогенов в эстрогены под действием тканевой ароматазы, как это происходит при ожирении. В пользу дисгормональной природы гинекомастии свидетельствуют нередкие случаи ее возникновения у мужчин, подвергавшихся массивной эстрогенотерапии [21, 22].

Реже причиной гинекомастии является снижение уровня тестостерона из-за нарушения функции половых желез. Данные нарушения могут быть первичными (синдром Клайнфельтера, орхит, кастрация) или вторичными (заболевания гипоталамуса или гипофиза).

Баланс между уровнями свободного тестостерона и эстрогенов также зависит от уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Изменение уровня глобулинов, наблюдающееся при хронических заболеваниях печени, гипертиреозе и приеме некоторых лекарственных препаратов, несомненно, может стать причиной гинекомастии. Кроме того, в некоторых случаях происходит нарушение передачи сигнала в ядро клетки железистой ткани грудной железы или, наоборот, его усиление. Так, некоторые лекарственные средства могут активировать эстрогеновые рецепторы, другие – блокировать рецепторы андрогенов (например, бикалутамид, используемый в лечении рака предстательной железы) [1, 23–25].

Значительно реже встречаются генетические дефекты эстрогеновых и/или андрогеновых рецепторов [8, 26]. Следует отметить, что нередко у пациентов с пубертатной гинекомастией имеется нормальный уровень сывороточного эстрадиола, тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, соотношение эстрогенов и тестостерона также остается в пределах нормы [26, 27]. Однако уровень свободного тестостерона у этих пациентов ниже, чем у больных без гинекомастии.

Большой интерес для понимания механизмов развития гинекомастии представляют и единичные данные о том, что сама грудная железа является эндокринным органом и может вырабатывать эстрадиол, оказывающий изокринное (местное) действие [28]. Причину возникновения гинекомастии не удается выяснить примерно у 50 % мужчин. Такие формы гинекомастии считаются идиопатическими [8].

Роль гиперпролактинемии в генезе гинекомастии до настоящего времени является спорной. Известно,

что повышение уровня пролактина в крови негативно влияет на выработку гонадотропинов и стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток грудной железы [1, 7]. Однако существуют данные о том, что некоторые пациенты с гинекомастией имеют нормальный уровень пролактина, также известно, что не у всех пациентов с гиперпролактинемией наблюдается гинекомастия [3, 7].

Ложная гинекомастия

Данное состояние обусловлено в первую очередь избытком накопления жировой ткани в области грудных желез (жировая гиперплазия грудных желез) у мужчин, а также опущением так называемого сосково-ареолярного комплекса.

В подавляющем большинстве случаев ложная гинекомастия проявляется на фоне ожирения. Увеличение грудных желез происходит за счет жировых тканей, а железистые ткани остаются в пределах нормальных размеров.

В подростковом возрасте, когда гормональный баланс еще не нормализовался, у мальчиков может присутствовать одновременно как истинная гинекомастия, так и псевдогинекомастия. Сочетание 2 видов заболевания встречается и у мужчин старшего возраста, причиной в данном случае является ожирение на фоне нарушения баланса тестостерона и эстрогена.

Физиологическая гинекомастия

Физиологическая гинекомастия – это небольшое увеличение грудных желез, возникающее у новорожденных, подростков и пожилых мужчин. Ее распространенность следующая: неонатальная – 60–90 %, пубертатная – 50–60 % и старческая – свыше 70 %. Доля гинекомастии, проявляющейся клинически, заметно ниже [26].

Неонатальная гинекомастия проявляется у новорожденных мальчиков и развивается вследствие действия материнских эстрогенов, проникающих через плаценту, что приводит к гиперплазии ткани грудных желез. Гинекомастия такого рода держится недолго, по мере метаболизма материнских эстрогенов нагрубание грудных желез у ребенка спонтанно исчезает [3, 7, 8].

Подростковая гинекомастия часто считается вариантом нормы и не требует лечения. Пик ее проявления наблюдается в возрасте 13–14 лет. Изменения обычно спонтанно регрессируют в период от 6 мес до 3 лет [3].

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, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона. При этом важ-

но оценить степень общей андрогенизации пациента, так как при простой подростковой гинекомастии постоянные гормональные сдвиги отсутствуют [8]. Так, при исследовании 22 юношей с гинекомастией (средний возраст составил $14,9 \pm 1,5$ года) у 20 (91 %) из них была диагностирована пубертатная (юношеская) гинекомастия, у 1 (4,5 %) – патологическая ятрогенная (была связана с приемом цитостатиков по поводу заболевания крови), у 1 (4,5 %) юноши имелась опухоль (микропролактинома). Показатели биохимического анализа крови и уровень гормонов у пациентов с юношеской гинекомастией находились в пределах нормы. Пациенты с юношеской гинекомастией лечение не получали, за ними было установлено наблюдение – осмотр проводился один раз в 6–12 мес, регресс отмечался в возрасте 17–18 лет [27].

Обычно подростковая гинекомастия развивается после начала периода полового созревания, поэтому наличие гинекомастии без других признаков пубертата может быть следствием эндокринного заболевания (в большинстве случаев гормонпродуцирующей опухоли). В редких случаях подростковая гинекомастия может сохраняться, тогда ее называют персистирующей подростковой гинекомастией [8].

Случаи гинекомастии (часто односторонней) наблюдаются среди мальчиков-подростков при нейрофиброматозе [29]. Гинекомастия у мальчиков препубертатного возраста встречается очень редко и развивается в результате эндокринных расстройств в отличие от пубертатной гинекомастии [30].

Существует мнение, что в патогенезе развития гинекомастии кроме нарушения основного гормонального баланса важную роль играет повышенный уровень лептина, который обнаруживается у мальчиков в пубертатном периоде. Лептин увеличивает активность ароматазы в жировой ткани, что приводит к увеличению концентрации эстрогенов и/или соотношения эстрогенов и андрогенов. Влияние лептина на развитие гинекомастии также, вероятно, связано с его прямой функциональной стимуляцией роста клеток грудной железы или повышением чувствительности этих клеток к эстрогенам с одновременным повышением функциональной активности эстрогеновых рецепторов в ткани грудной железы [3, 31].

В развитии пубертатной гинекомастии отводят некоторую роль фталатам – группе промышленных химических веществ, к которым относятся пластик, средства личной гигиены. Наиболее часто используемый ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ), как известно, обладает антиандрогенным и/или эстрогенным действием. Моно(2-этилгексил)фталат (МЭГФ) является основным метаболитом ДЭГФ. В исследовании было выделено 2 группы: основная (включала 40 случаев вновь диагностированных гинекомастий пубертатного периода) и контрольная (включала 21 подобранного

по возрасту ребенка без гинекомастии или других эндокринных расстройств. Плазменные уровни ДЭГФ и МЭГФ оказались статистически значимо выше в группе детей с пубертатной гинекомастией по сравнению с контрольной группой. Основываясь на результатах данного исследования, можно говорить, что ДЭГФ, обладающий антиандрогенным и/или эстрогенным действием, может быть этиологическим фактором в развитии пубертатной гинекомастии [32].

Около 30–85 % случаев физиологической гинекомастии проявляется у мужчин в возрасте от 50 до 80 лет (старческая гинекомастия). Причиной изменений чаще всего является относительный избыток эстрогенов в результате возрастного уменьшения выработки тестостерона, а также усиление его периферической ароматизации в эстрогены, что приводит к расстройству баланса андрогенов и эстрогенов. У пациентов наблюдается снижение уровня тестостерона, а в некоторых случаях повышение уровня ЛГ [33]. Падение уровня тестостерона является результатом снижения функции яичек, а усиление ароматизации связано с чрезмерным накоплением жировой ткани, которая является центром ароматизации андрогенов в эстрогены [3].

Гинекомастия при эндокринных заболеваниях

Пролактинома (как макро-, так и микроаденома гипофиза) может проявляться не только персистирующей лактореей, но и развитием гинекомастии. При продукции пролактина в избыточном количестве опухолью гипофиза (гиперпролактинемия 2000 мЕд/л и более) в течение длительного времени обычно развивается гиперпролактинемический гипогонадизм [1, 3, 34].

Гинекомастия может возникать не только при пролактиноме, но и при других аденомах гипофиза: соматопролактиноме, кортикотропиноме и даже при гормонально неактивных аденомах. Во-первых, внутричерепная гипертензия любого генеза способствует гиперсекреции пролактина, во-вторых, при кортикотропиноме надпочечники секреторируют в избытке стероидные гормоны, нарушая баланс эстрогенов и андрогенов в организме [1, 3, 7].

Гинекомастия встречается в 10–40 % случаев при тиреотоксикозе. В качестве патогенетических факторов в данном случае обсуждаются перmissive действие тиреоидных гормонов на рост грудных желез, усиление периферической ароматизации андрогенов при повышенном образовании андростендиона в коре надпочечников [14]. Развитие гинекомастии также связано с 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 и эстрогенов от нормы [35, 36].

Гипотиреоз также может сопровождаться гинекомастией. Данный факт обусловлен гиперстимуляцией пролактотрофов гипофиза под влиянием избыточного образования тиролиберина, что характерно для первичного гипотиреоза [1, 3, 7].

Гинекомастия может развиваться также в результате андрогенной недостаточности при вторичном гипогонадизме (снижение функции гипоталамуса и/или гипофиза). В связи с отсутствием или снижением секреции гипофизарного гонадотропина яички не производят соответствующее количество тестостерона, поэтому в результате периферической ароматизации андрогенов надпочечников усиливается влияние эстрогенов на ткань грудной железы [37].

Гинекомастия при генетических заболеваниях

Гинекомастия, как правило, наблюдается при синдроме Клайнфельтера. При этом возможен односторонний процесс. Заболевание обусловлено патологическим набором половых хромосом — присутствием лишней X-хромосомы в клетках. У больных повышается периферическая чувствительность к эстрогенам. Нередко гинекомастия становится симптомом, который позволяет заподозрить данную хромосомную аномалию [3, 8].

Выраженная гинекомастия наблюдается при синдроме Рейфенштейна. Это семейное заболевание с мужским кариотипом характеризуется дефектом 17-редуктазы, вследствие чего увеличивается продукция эстрогенов. Уже к началу полового созревания появляется гинекомастия. В пубертатном периоде нет тенденции к ее обратному развитию, наоборот, грудные железы постепенно увеличиваются [8].

Известно, что из андростендиона и тестостерона под действием фермента ароматазы образуются эстрон и эстрадиол [8, 38, 39]. Существует редкая наследственная форма гинекомастии, связанная с повышенной активностью фермента ароматазы. В таких случаях 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 [3, 8].

Считается, что повышенное превращение андрогенов в соединения, обладающие эстрогенными свойствами, может происходить и в самой ткани грудных желез. Возможно, при этом у мужчин с гинекомастией происходит повышение чувствительности железистой ткани грудных желез к эстрогенным влияниям, чем можно было бы объяснить некоторые случаи семейной гинекомастии [8].

Кроме вышеперечисленных факторов, гинекомастия может быть обусловлена нарушением работы генов стероидогенеза. Она может развиваться в результате недостатка ферментов 11 β -гидроксилазы и 21-гидроксилазы при врожденной гиперплазии надпочечников. Избыток андростендиона является типичным следствием недостаточности 21-гидроксилазы, и если в сыворотке определяется избыток андростендиона, то количество эстрогенов значительно возрастает. Под действием фермента ароматазы андростендион и тестостерон превращаются соответственно в эстрон и эстрадиол [3, 8]. В работах М. Wasniewska et al. были опубликованы случаи гинекомастии, наблюдавшиеся у мальчиков вследствие недостатка ферментов 11 β -гидроксилазы и 21-гидроксилазы [40, 41]. Также в этой работе рассматривается дефект фермента 21-гидроксилазы как частая причина развития гинекомастии в препубертатном и пубертатном периодах [41].

Гинекомастия при системных заболеваниях

Особо выделяется гинекомастия как внепеченочный признак хронического поражения печени, при котором происходит снижение метаболизма андрогенов. В свою очередь, усиливается их превращение в эстрогены в периферических тканях и увеличивается уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в результате чего снижается уровень свободного тестостерона. Также отмечается повышение уровня пролактина [1]. Вместе с тем в значительном числе наблюдений гинекомастия возникает при заболеваниях печени наряду с гиперэстрогемией, обусловленной неспособностью печени к метаболизму и инактивации гормонов. Циркулируя в печени, эстрогены метаболизируются и с желчью попадают в желудочно-кишечный тракт, при этом часть эстрогенов всасывается обратно, подвергаясь реактивации. В печени образуются водорастворимые конъюгаты эстрогенов и их метаболиты с глюкуроновой и серной кислотами. Кишечно-печеночный цикл и процессы активации—инактивации эстрогенов являются механизмами, регулирующими обмен эстрогенов и выведение их из организма. Следовательно, нарушение этих механизмов объясняет появление гиперэстрогемии у мужчин, страдающих хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Это мнение подтверждается тем, что у некоторых больных с двусторонней гинекомастией отмечается существенное улучшение после воздержания от алкоголя, приема витаминов группы В, желчегонных препаратов и препаратов гепатотропного действия [12].

Гинекомастия может сопровождать так называемый уремический гипогонадизм, отличающийся низкой секреторной активностью клеток Лейдига на фоне хронической почечной недостаточности. Угнетение

клубочковой фильтрации приводит к нарастанию в крови уровня мочевины и продуктов ее распада, креатинина, остаточного азота, мочевой кислоты и других продуктов, которые оказывают на организм токсическое влияние. Еще одним механизмом развития гинекомастии при почечной недостаточности является нарушение деградации пептидных гормонов (пролактин, гонадотропины), которые в значительном количестве накапливаются в крови и оказывают патологическое влияние на яички и ткань грудной железы, потенцируя разрастание протокового аппарата [42, 43].

Отмечено, что у людей, находящихся на гемодиализе, в первые недели также может развиваться гинекомастия, которая постепенно регрессирует. Вместе с тем примерно в 8–15 % случаев диализная гинекомастия рецидивирует. Маммографическое обследование показывает, что у таких больных сохраняются условия для рецидивирования гинекомастии. Существует мнение относительно печеночного генеза диализной гинекомастии, поскольку у многих больных обнаруживают вирус гепатита В (HBV-инфекцию) [44].

Было установлено, что психологический стресс может быть причиной развития гинекомастии у каждого второго больного, у которого не удается выявить органическую патологию. Независимо от природы раздражителя решающее значение в эффекторном осуществлении стресс-реакции имеет активация системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников и возбуждение симпатической нервной системы. В ходе стресса отмечается повышение концентрации кортизола и эстрадиола, сопровождающееся снижением уровня тестостерона в сыворотке крови, хотя уровень гормонов может находиться в допустимых пределах [22].

Гинекомастия при опухоли молочной железы

Процесс, как правило, односторонний, лишь в 7–12,5 % случаев опухоли образуются сразу с обеих сторон. Опухолевый узел обычно имеет неправильную форму с тяжистостью от периферии к соску; сосок втянут, деформирован, опухоль плотная, спаяна с окружающими тканями, ее границы нечеткие. Подозрительными признаками являются кровянистое отделяемое из соска, изъязвления, несубареолярный эксцентрический рост опухолевой ткани и, безусловно, регионарная лимфаденопатия. В диагностике опухоли грудной железы у мужчин большое значение приобретают маммография и биопсия опухоли. Рентгенологические данные аналогичны таковым у женщин. В затруднительных случаях для диагностики должны использоваться ультразвуковое исследование, компьютерная томография. Принципиален вопрос не только о своевременном распознавании опухоли, но и о радикальном хирургическом лечении при таком виде гинекомастии [3, 45]. До настоящего времени нет

единого мнения о взаимоотношениях между гинекомастией и раком грудной железы у мужчин, хотя установлена частота возникновения злокачественных опухолей на фоне гинекомастии: 3,9–17 % и даже 60 % случаев, по данным разных авторов [46, 47].

Паранеопластическая гинекомастия

Гинекомастия может быть проявлением паранеопластического синдрома. Нередко она становится первым и долгое время единственным симптомом развивающейся злокачественной опухоли любого органа (особенно часто рака легкого, желудка, поджелудочной железы, почки, яичка). При этом увеличение грудных желез вызывается эктопической секрецией опухолью эстрогенов либо гонадотропинов. Гепатомы могут индуцировать повышенную активность ароматаз, что приводит к увеличению превращения андрогенов в эстрогены [48, 49].

Также гинекомастия наблюдается при андрогенсекретирующих опухолях надпочечников. Данные новообразования синтезируют большое количество андростендиона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, являющихся предшественниками эстрогенов, которые и приводят к развитию гинекомастии [1, 3, 7, 8].

Развитие гинекомастии также наблюдается при опухоли из клеток Лейдига из-за повышенной продукции эстрадиола. В 90 % случаев эта опухоль доброкачественная. Повышенное содержание эстрадиола по принципу обратной отрицательной связи снижает выработку ЛГ и, соответственно, тестостерона; кроме того, стимулирует продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, и приводит к уменьшению концентрации свободного тестостерона, что еще больше усугубляет дисбаланс половых гормонов [1, 8]. В литературе описано наблюдение сочетания опухоли интерстициальных клеток Лейдига и гинекомастии у кроликов. Опухоль клеток Лейдига была хорошо ограничена, имела диаметр 2 см, а увеличение сосков было за счет гиперплазии ткани грудных желез с пролиферацией протоков и альвеол. В большинстве эпителиальных клеток гиперплазированных протоков и альвеол отмечалась повышенная экспрессия антигенов прогестероновых рецепторов [50].

Было установлено развитие гинекомастии при наличии опухоли, продуцирующей ХГЧ [37]. ХГЧ по своей структуре и функции напоминает ЛГ, поэтому повышение его уровня стимулирует клетки Лейдига вырабатывать эстрадиол. ХГЧ могут синтезировать герминогенные опухоли яичек и карциномы различных локализаций [51]. Также были описаны случаи болезненной гинекомастии, наблюдавшейся среди пациентов со светлоклеточным раком почки, новообразованиями легких и опухолями мочевого тракта, секретирующими ХГЧ. После хирургического лечения уровень ХГЧ снизился, достигнув неопределяемых

значений при проведении стандартных тестов, и признаки гинекомастии регрессировали [52].

Ятрогенная гинекомастия

Повышение уровня эстрогенов может наблюдаться при приеме препаратов, содержащих эстрогены, а также лекарственных средств, обладающих эстрогенными или антиандрогенными эффектами [1, 3, 7, 8, 23–25]. Так, по данным, опубликованным в «Медицинской газете» № 66 за 2001 г., в Австралийский комитет по контролю побочного действия лекарственных средств за 15 лет поступило 332 сообщения (0,3 % всех сообщений) о гинекомастии, вызванной приемом лекарственных препаратов, у больных в возрасте от 8 до 91 года. В обычной жизни человек употребляет различные продукты питания, в том числе и те, которые обладают эстрогенной функцией и несут в себе риск развития гинекомастии [53]. Среди них можно выделить мясо и некоторые съедобные растения, содержащие фитоэстрогены, при употреблении которых (долгосрочно и в больших количествах) может увеличиваться риск развития гинекомастии [54]. Примеры фитоэстрогенов: генистеин, содержащийся в сое и других бобовых растениях; 8-прениларингенин, содержащийся в хмеле. J. Martínez et al. описали случай развития гинекомастии в результате частого потребления соевых продуктов [55]. Однако влияние пищи, богатой соевыми продуктами, на развитие гинекомастии не является однозначным. Эксперименты, проведенные на обезьянах, годичный рацион которых включал только соевые продукты, не подтвердили развитие гинекомастии [56, 57]. Также не были продемонстрированы различия в структуре и массе грудных желез у лиц, находящихся на соевой диете и без нее. Но было установлено, что соевая диета оказывает влияние на концентрацию эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови экспериментально исследованных животных [56].

Перечисленные продукты, а также синтетические соединения применяются в качестве добавок к кормам. Эстрогенными эффектами обладают вещества, применяемые в сельском хозяйстве, например средства защиты растений. Соединения слабой эстроген-

ной природы также находятся в промышленной продукции, например в красках и чистящих веществах. Кроме того, фармацевтические препараты могут оказывать влияние на гормональный статус. В литературе описаны случаи возникновения гинекомастии у мальчиков препубертатного возраста в результате косвенного воздействия препаратов, содержащих в своем составе эстрогены [58, 59]. D.V. Edidin et al. также описали случай гинекомастии у мальчика, причиной которой было применение крема для волос, содержащего в своем составе вещества, обладающие эстрогенным эффектом [58]. Подобные случаи наблюдались и при применении средств личной гигиены, содержащих лавандовое масло и масло чайного дерева [60]. Были подтверждены слабые эстрогенные и антиандрогенные свойства этих веществ в эксперименте на раковых клетках грудной железы человека [60]. Принимая во внимание постоянное присутствие в среде человека соединений, которые могут увеличить риск развития гинекомастии, необходимо точное определение питания человека, его привычек и восприимчивости к экзогенным факторам [3].

В литературе была также описана гинекомастия, которая наблюдалась при синдроме возобновленного кормления. Впервые этот синдром был замечен во время Второй мировой войны у освобожденных заключенных, которые начинали адекватно питаться после долгого периода недоедания. Появление у них гинекомастии отмечалось через несколько недель, но после 1–2 лет нормального питания она самостоятельно исчезла. Механизм развития гинекомастии в данном случае остается неизвестным [1, 3].

Таким образом, приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по этиологии, патогенезу гинекомастии, а также факторам риска в определенных возрастных группах свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о классификации существующих факторов риска и выявлении новых причин, что также является предметом многих дискуссий и открывает для специалистов новые горизонты для научной деятельности в изучении данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 872–8.
2. Braunstein G.D. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328(7):490–5.
3. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Nowakowski A. Gynecomastia – a difficult diagnostic problem. *Endokrynol Pol* 2011;62(2):190–202.
4. Новицкая Т.А., Чупрова И.Н., Топузов Э.Э. и др. Гинекомастия: клиничко-морфологические и молекулярно-биологические особенности. *Мед альманах* 2012;23(4):39–41.
5. Czajka I., Zgliczyński W. Gynecomastia – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol* 2005;56(3):269–77.
6. Karczewska-Kupczewska M., Kowalska I., Gorska M. Gynecomastia – a frequent clinical problem. *Med Wieku Rozwoj* 2006;10(3 Pt 2): 973–83.
7. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. С. 170–8.
8. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекомастия (патофизиология, клиника, диагностика, лечение). *Мед совет* 2008;7–8: 48–52.

9. Акимов Д.В. Этиология и возрастные факторы гинекомастии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;2:34–8.
10. Акимов О.В. Морфология опухолеподобных образований и опухолей молочной железы у мужчин и женщин. *Вопр онкол* 1993;4–6:192–6.
11. Basdevant A., Raison S., De Lignieres B., Guy-Grand V. Metabolism of sex hormones and adipose tissue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986;15(2):147–52.
12. Jensen S.B., Gluud C. Sexual dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis. A comparative study. *Liver* 1985;5(7):94–100.
13. Демченко А.И., Бондаренко В.А., Берковская Т.Н., Луценко А.Г. Значение андроген-эстрогенных взаимосвязей в морфологической дифференцировке мужского организма при задержке полового созревания и первичном гипогонадизме. *Врачебное дело* 1991;6:54–5.
14. Дедов И.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. С. 253.
15. Kley H.K., Niederau C., Stremmel W. et al. Conversion of androgens to estrogens in idiopathic hemochromatosis: comparison with alcoholic liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(1):1–6.
16. Aki F.T., Tekin M.I., Ozen H. Gynaecomastia as a complication of chemotherapy for testicular germ cell tumours. *Urology* 1996;48(6):944–96.
17. Лetyagin В.П., Макаренко Г.П. Рак молочной железы у мужчин. *Хирургия* 1983;11:52–4.
18. Aylsworth C.F., Van Vugt S.A., Sylvester P.W., Meites J. Role of estrogen and prolactin in stimulation of carcinogen-induced mammary tumor development by a high-fat diet. *Cancer Res* 1984;44(7):2835–40.
19. Dardis A., Saraco N., Mendlaharzu H. et al. Report of an XX male with hypospadias and pubertal gynecomastia, SRY gene negative in blood leukocytes but SRY gene positive in testicular cells. *Horm Res* 1997;47(2):85–8.
20. Pacheco M.M., Oshima C.F., Lopes M.P. et al. Steroid hormone receptors in male breast diseases. *Anticancer Res* 1986;6(5):1013–7.
21. Ambrosi B., Travaglini P., Beck-Peccoz P. et al. Effect of suplirida-induced hyperprolactinemia on serum testosterone response to HCG in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;43(3):700–3.
22. Gooren L.J., Daantje C.R. Psychological stress as a cause of intermitting gynecomastia. *Horm Metab Res* 1986;18(6):424–6.
23. Deepinder F., Braunstein G.D. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(5):779–95.
24. Caeiro J.P., Visnegarwala F., Rodriguez-Barradas M.C. Gynecomastia associated with indinavir therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1539–40.
25. Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ*;1994;308(6927):503–6.
26. Johnson R.E., Murad M.H. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84(11):1010–5.
27. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Педиатрические аспекты гинекомастии. *Медицина и образование в Сибири* 2010;6:7.
28. Diamond J.M. Mammary gland as an endocrine organ: implications for mastectomy. *Nature* 1982;295(5846):191–2.
29. Cho Y.R., Jones S., Gosain A.K. Neurofibromatosis: a cause of prepubertal gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(3):34e–40e.
30. Ma N.S., Geffner M.E. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(4):465–70.
31. Dundar B., Dundar N., Erci T. et al. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(10):929–34.
32. Durmaz E., Ozmert E.N., Erkekoglu P. et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 2010;125(1):e122–9.
33. Gray A., Feldman H.A., McKinley J.B., Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5):1016–25.
34. Burri E., Nüesch R., Zulewski H. Hyperprolactinemia in a man's world. *Praxis (Bern 1994)* 2008;97(24):1295–9.
35. Жижина С.А. Гинекомастия и экскреция эстрогенов у больных токсическим зобом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1969. С. 1–2; 17–39.
36. Ho H.K., Loh K.C. Hyperthyroidism with gynaecomastia as the initial complaint: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(4):594–6.
37. Bembo S.A., Carlson H.E. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 2004;71(6):511–7.
38. Braunstein G.D. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(2):315–24.
39. Czajka-Oraniec I., Zgliczynski W., Kurylowicz A. et al. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. *Eur J Endocrinol* 2008;158(5):721–7.
40. Blackett P.R., Freeman D.A. Androstenedione aromatization as a cause of gynecomastia in 11beta-hydroxylase and 21-hydroxylase deficiencies. *Endocr Pract* 1996;2(2):90–3.
41. Wasniewska M., Raiola G., Galati M.C. et al. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia. *Eur J Pediatr* 2008;167(9):1083–4.
42. Mills N.C. Androgen effects on Sertoli cells. *Int J Androl* 1990;13(2):123–34.
43. Risbridger G.P., Robertson D.M., de Kretser D.M. Current perspectives of inhibin biology. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122(6):673–82.
44. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатия и рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 57–66.
45. Sandler B., Carman C., Perry R.R. Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994;60:816–20.
46. Joshi M.G., Lee A.K., Loda M. et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to poorer outcome. *Cancer* 1996;77(3):490–8.
47. Krause W. Male breast cancer – an andrological disease: risk factors and diagnosis. *Andrologia* 2004;36(6):346–54.
48. Островская И.М., Островцев Л.Д., Ефимова О.Ю. Рак молочной железы у мужчин. М.: Медицина, 1988. С. 55–67.
49. Kremer H. Gynaecomastie. Vom symptom zur diagnose. *Med Welt* 1979;3(8):1808–10.
50. Maratea K.A., Ramos-Vara J.A., Corriveau L.A., Miller M.A. Testicular interstitial cell tumor and gynecomastia in a rabbit. *Vet Pathol* 2007;44(4):513–7.
51. Korenman S.G. The endocrinology of the abnormal male breast. *Ann NY Acad Sci* 1986;464:400–8.
52. Mohammed Ilyas M.I., Turner G.D., Cranston D. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell renal cell carcinoma with paraneoplastic gynaecomastia. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(6):555–7.
53. Andersson A.M., Skakkebaek N.E. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999;140(6):477–85.
54. Czupryńska K., Marchlewicz M., Wiszniewska B. Wpływ ksenoestrogenów na męski układ płciowy. *Postępy biologii komórki* 2007;34(2):317–33.
55. Martinez J., Lewi J.E. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr Pract* 2008;14(4):415–8.
56. Perry D.L., Spedick J.M., McCoy T.P. et al. Dietary soy protein containing isoflavonoids does not adversely affect the reproductive tract of male cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J Nutr* 2007;137(6):1390–4.
57. Wood C.E., Appt S.E., Clarkon T.B. et al. Effects of high-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female cynomolgus monkeys. *Biol Reprod* 2006;75(3):477–86.
58. Edidin D.V., Levitsky L.L. Prepubertal gynecomastia associated with estrogen-containing hair cream. *Am J Dis Child* 1982;136(7):587–8.
59. Felner E.I., White P.C. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics* 2000;105(4):E55.
60. Kurtz J.L. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356(24):2543–4.