

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЭРИСТАВИ САИДА ХАЧИМОВНА

**ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ИСТИННОЙ ГИНЕКОМАСТИИ У
МУЖЧИН**

3.1.19. – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Роживанов Роман Викторович

Москва - 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Актуальность темы исследования.....	4
Цель исследования.....	5
Задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	5
Практическая значимость.....	5
Положения, выносимые на защиту.....	6
Степень достоверности и апробация результатов работы.....	6
Публикации.....	6
Объем и структура диссертации.....	8
Глава I. Обзор литературы.....	9
1.1 Частота, этиология и патогенез гинекомастии.....	9
1.2 Диагностика гинекомастии.....	22
1.3 Лечение гинекомастии.....	25
Глава II. Материалы и методы.....	30
2.1 Дизайн исследования.....	30
2.2 Характеристики выборок больных.....	33
2.3 Методы исследования.....	38
2.4 Описание медицинского вмешательства.....	39
2.5 Статистические методы анализа данных.....	39
Глава III. Результаты собственных исследований.....	40
3.1 Особенности острой истинной гинекомастии у мужчин	40
3.2 Медикаментозное лечение острой истинной гинекомастии у мужчин	44
3.3 Дальнейшее наблюдение за пациентами	47

Глава IV. Обсуждение результатов собственных исследований.....	54
Заключение	62
Выводы.....	64
Практические рекомендации	64
Список сокращений и условных обозначений	67
Список литературы.....	68

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гинекомастия — доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин, которое может быть физиологическим или патологическим [1]. Физиологическая гинекомастия может развиваться в период полового созревания [2]. Патологическая гинекомастия связана с различными эндокринными, генетическими нарушениями, системными заболеваниями, паранеопластическими процессами, или может быть ятрогенной [3]. Частыми причинами патологической гинекомастии являются гиперпролактинемия, дефицит 5 α -редуктазы, опухоли яичек или надпочечников, вырабатывающие эстрогены, синдромы избытка андрогенов с ароматизацией, или андрогенные дефициты [4]. Гинекомастия согласно Международной классификации болезней №10 имеет код N62 и подразделяется на заболевание острое; хроническое, выявленное впервые или хроническое, известное ранее. В случаях хронической гинекомастии, она не вызывает значимого беспокойства у пациента, существует длительно и выявляется либо при диспансерном обследовании, либо при обращении мужчины по поводу других заболеваний [3]. В иных случаях, дебют гинекомастии сопровождается болью и резким увеличением объема грудных желез как из-за гипертрофии, так и из-за отека [1]. Такие случаи являются вариантами острой гинекомастии. В основе острых эндокринных форм гинекомастии чаще всего лежит нарушение баланса между эстрогенами и андрогенами [2]. Учитывая отсутствие в литературе данных о характеристиках острых эндокринных форм гинекомастии, не связанных с препубертатной и пубертатной патологией, мы запланировали исследование для уточнения этих аспектов.

Известно, что лечение синдромов, вызвавших гинекомастию зависит от этиологии, но гинекомастия сама по себе устраняется, как правило, хирургически [1]. Использование медикаментозной терапии гинекомастии является обсуждаемым [5]. Возможно, она была бы уместной в случаях гинекомастии, обусловленной нарушением баланса между эстрогенами и

андрогенами, при условии начального этапа развития гинекомастии. У таких пациентов потенциально можно рассчитывать на то, что грудная железа уменьшится, и хирургическое лечение не понадобится. Этот аспект является актуальным для изучения.

Цель исследования

Изучить особенности острых эндокринных форм истинной гинекомастии у мужчин с оценкой возможности ее фармакологической коррекции.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Изучить этиологию острой истинной гинекомастии у мужчин.
2. Охарактеризовать выявленные эндокринные формы гинекомастии.
3. Проанализировать состояние гипофизарно-гонадной системы при гинекомастии.
4. Оценить влияние на состояние грудных желез терапии кломифеном по сравнению с конкурентным препаратом – летрозолом.
5. Предложить оптимальный алгоритм выбора подхода к лечению острой не ятрогенной гинекомастии у мужчин.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале изучена этиология острой гинекомастии у мужчин. Впервые детально охарактеризованы эндокринные формы гинекомастии. Установлены потенциальные факторы медикаментозного воздействия с целью коррекции дисбаланса андрогены/эстрогены, и вследствие гинекомастии.

Практическая значимость

Установлены особенности эндокринных форм истинной гинекомастии у мужчин. Определена группа целесообразности применения фармакотерапии при ведении мужчин с острой истинной гинекомастией. Разработана программа выбора подхода к лечению не ятрогенной гинекомастии у мужчин.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным ГНЦ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава России обращаемость мужчин с острой гинекомастией прогрессивно увеличивается.
2. Основными причинами острой гинекомастии являются прием анаболических стероидов, нарушения функции печени и увеличение массы тела с формированием изменения уровней половых гормонов.
3. Терапия гинекомастии препаратом антиэстрогена является малоэффективной, и в ряде случаев приводит к ухудшению состояния грудных желез.
4. Использование препарата ингибитора ароматазы уменьшает выраженность гинекомастии и снижает число пациентов, желающих устранить ее хирургически.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Работа выполнена на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные результаты диссертации доложены на IX Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 26-27 октября 2024, Москва

Апробация диссертационной работы состоялась на межотделенческой научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (11 марта 2025 года, Москва, РФ).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 авторское свидетельство. Опубликованные работы:

1. Эривастави С.Х., Роживанов Р.В., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Особенности истинной гинекомастии у взрослых мужчин. Проблемы Эндокринологии. 2024;70(4):114-120. <https://doi.org/10.14341/probl13491>
2. Эривастави С.Х., Роживанов Р.В., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Медикаментозное лечение истинной гинекомастии у взрослых мужчин с избытком массы тела. Ожирение и метаболизм. 2024;21(3):288-294. <https://doi.org/10.14341/omet13162>
3. Эривастави С.Х., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025612031. Программа выбора подхода к лечению не ятрогенной гинекомастии у взрослых мужчин.
4. Эривастави С.Х., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Гинекомастия: патогенез и подходы к лечебной тактике // Вестник репродуктивного здоровья. — 2025. — Т. 4. — №1. — С.32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12752>

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 85 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения, списка литературы. Библиография включает 129 источников литературы (7 отечественных и 122 зарубежных). Диссертация содержит 11 таблиц и 4 рисунка.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Частота, этиология и патогенез гинекомастии

Гинекомастия - это доброкачественное разрастание железистой ткани грудной железы у мужчин. Термин происходит от греческих слов «gynека» (женщина) и «mastos» (грудь). Гинекомастия может быть односторонней или двусторонней [1]. Ее следует отличать от псевдогинекомастии (т. е. липомастии), которая характеризуется избыточным отложением жира без пролиферации железистой ткани. Гинекомастия является распространенным заболеванием, частота которого варьирует от 32 до 65%, в зависимости от возраста обследуемых и критериев, используемых для определения гинекомастии [2]. Для гинекомастии характерно три дискретных пика на протяжении всей жизни человека: первый пик наблюдается в младенчестве, второй - в период полового созревания, а третий - у мужчин среднего и пожилого возраста [3]. Гинекомастия в младенческом возрасте - частое состояние, которое обычно проходит самостоятельно, как правило, в течение первого года жизни [4]. Гинекомастия пубертатного периода встречается примерно у 50% мальчиков пубертатного возраста, и более чем в 90% случаев проходит самостоятельно в течение 24 месяцев [5]. Известно, что частота гинекомастии увеличивается с возрастом, и после 30 лет она встречается примерно в 45-50% случаев [6]. Рак грудной железы у мужчин встречается редко (0,1% случаев) [7]. Факторами риска развития рака грудной железы является синдром Клайнфельтера, облучение грудной клетки в анамнезе и семейный рак молочной железы [8-10]. Гинекомастия не увеличивает риск развития рака грудной железы [7; 11].

Новорожденные и дети

Гинекомастия развивается у 65-90% новорожденных как возможное последствие внутриутробного влияния эстрогенов, прогестерона и других гормонов, тропных к грудным железам. Обычно она саморегрессирует через несколько недель после рождения, после полного выведения материнских гормонов из кровообращения новорожденного [12]. Однако гинекомастия у

новорожденных может сохраняться или даже появляться вновь в первые месяцы младенчества, в так называемый «мини-пубертатный» период, когда происходит транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывая дисбаланс между концентрациями эстрогенов и андрогенов [13]. Гинекомастия младенческого возраста не связана с отклонениями в развитии [14].

Подростки

Частота гинекомастии у подростков варьируется от 22 до 69% [15]. Пик частоты наблюдается в середине пубертатного периода, когда происходит всплеск выработки половых гормонов [16-19]. В подавляющем большинстве случаев эндокринопатию выявить не удастся, и гинекомастия проходит в течение 6 месяцев, но может сохраняться до нескольких лет [2;15;20]. Стойкая пубертатная гинекомастия была выявлена у 2,8% мужчин общей популяции [21]. В других исследованиях сообщалось о частоте около 10% [1; 22].

Взрослые

Данные о частоте гинекомастии у взрослых мужчин варьируются в широких пределах, отчасти из-за различных диагностических критериев и выбора исследуемых популяций; по некоторым данным, она достигает 36-57%, особенно среди пожилых людей [23]. Соответствующий показатель по данным аутопсий составляет 40-55% [24]. Точный патогенетический фактор развития гинекомастии обнаруживается у 45-50% взрослых мужчин. Наиболее частыми причинами являются системные заболевания, медикаментозное лечение, ожирение и эндокринопатии, включая дефицит тестостерона [1;23]. В зависимости от размера и продолжительности, гинекомастия может в некоторой степени регрессировать, если провести лечение основных причин ее развития. Если длительность существования гинекомастии превышает один год, возможно развитие фиброза и гиалинизации, что делает регресс менее вероятным даже при устранении причинного фактора [2;25].

Точные механизмы, приводящие к развитию гинекомастии до конца не выяснены, но предполагается, что важную роль играет увеличение

соотношения эстрогены/андрогены [26]. Ткань грудной железы содержит рецепторы как для эстрогенов, так и для андрогенов [27]. Эстрогены стимулируют пролиферацию, в то время как андрогены подавляют рост и дифференцировку грудной железы. При гинекомастии может быть выявлен дефицит андрогенов или гиперэстрогения, а также нормальная концентрация обоих половых гормонов, но дисбаланс в соотношении гормонов друг к другу, что приводит к относительному дефициту андрогенов или относительному избытку эстрогенов [28]. Кроме того, активность рецепторов эстрогенов и андрогенов может изменять чувствительность к гормонам, приводя к гинекомастии [29]. Снижение активности андрогенов может быть следствием первичного или вторичного дефицита тестостерона, но в редких случаях может быть обусловлено и нечувствительностью рецепторов андрогенов [29].

Большая часть андрогенов превращается в эстрогены под действием фермента ароматазы, расположенного в гонадах, жировой ткани и грудной железе [30]. Активность ароматазы повышается при стимуляции лютеинизирующим гормоном (ЛГ), ожирении и употреблении алкоголя, которые являются частыми причинами гинекомастии [31]. Редкие синдромы, такие как синдром избытка ароматазы, могут влиять на баланс эстрогенов и андрогенов, системно или локально в тканях грудной железы, что приводит к развитию гинекомастии [32, 33]. Избыток эстрогенов может быть следствием их повышенной выработки либо в гонадах, либо в надпочечниках, повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены или приемом экзогенных эстрогенов [26]. Отрицательная обратная связь эстрогенов на секрецию ЛГ еще больше усугубляет нарушение баланса эстрогенов и андрогенов и приводит к вторичному дефициту тестостерона. Кроме того, эстрогены повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к еще более низким концентрациям свободного тестостерона. Голодание и значительная потеря веса, также связаны с гинекомастией, поскольку они могут вызвать вторичный дефицит тестостерона. Поскольку репродуктивная функция считается энергозатратной,

организм снижает активность гипоталамо-гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [34]. Этот механизм, называемый «онтогенной регрессией», может привести к развитию гинекомастии [35].

В 10% случаев возможно сочетание нескольких причин гинекомастии. Выявление одной очевидной причины гинекомастии, например, использование лекарственного препарата, не должно ограничивать проведение детального обследования [1]. В предложенной в обзоре классификации различные клинические проявления описаны и классифицированы в соответствии с преобладающим эндокринным нарушением, но эти нарушения могут сочетаться.

Первичный дефицит тестостерона

Первичная недостаточность яичек приводит к снижению синтеза тестостерона, что в свою очередь влияет на выработку ЛГ. Повышенная концентрация ЛГ не способна полностью устранить дефицит тестостерона, но увеличивает активность ароматазы, что приводит к изменению соотношения эстрогенов к андрогенам [36]. Причины первичного дефицита тестостерона включают синдром Клайнфельтера, орхит, травмы, опухоли яичек, химиотерапию/радиотерапию, а также редкие ситуации, такие как ферментативные дефекты выработки тестостерона [6].

Вторичный дефицит тестостерона

В таких случаях синтез тестостерона снижается из-за уменьшения секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и/или ЛГ, что приводит к снижению ингибирующего эффекта андрогенов на ткани грудной железы. Причины вторичного дефицита тестостерона включают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллмана), другие генетические дефекты и аденомы гипофиза [6]. Лечение опиоидами или злоупотребление ими также может привести к вторичному дефициту тестостерона [37].

Ожирение

При ожирении с одной стороны часто развивается дефицит тестостерона вследствие нарушения отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-

гонады, а с другой повышается ароматизация андрогенов в жировой ткани; следовательно, у мужчин с ожирением соотношение эстрогены/андрогены повышено [30;38;39]. Влияние ожирения на эндогенную продукцию тестостерона связано как с подавлением выработки гонадотропинов гипофизом, так и с депонированием тестостерона. Поскольку тестостерон является жирорастворимой молекулой, он секвестрируется в жировое депо, что теоретически может приводить к снижению циркулирующей в крови фракции тестостерона. В адипоцитах из подкожной жировой ткани, извлеченных у мужчин с ожирением, была обнаружена более высокая концентрация внутриклеточного тестостерона по сравнению с результатами, полученными от мужчин с нормальной массой тела. Однако несмотря на большее накопление тестостерона, клетки подкожной жировой ткани пациентов с ожирением имели более низкую экспрессию андроген-чувствительных генов, участвующих в липолитических и антиадипогенных сигнальных путях [40]. Жировая ткань у лиц с ожирением демонстрирует также повышенную пропорционально жировой массе тела активность фермента ароматазы, конвертирующего тестостерон в эстрогены. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, снижает амплитуду импульсной секреции ЛГ и может напрямую усиливать адипогенез и увеличивать объем подкожного, эктопического и висцерального жира [41]. Таким образом, вызванное ожирением увеличение экспрессии ароматазы может привести к дальнейшему накоплению периферического жира, как за счет увеличения концентрации эстрогенов, так и за счет снижения стимулированной ЛГ продукции тестостерона, осложнением чего может являться гинекомастия. Кроме того, ожирение значительно изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [42]. Так, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений и дисфункции гонадотропин-гонадной оси [43]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов [44].

Лептиновый рецептор отсутствует в ГнРГ-нейронах, и лептин влияет на секрецию ГнРГ опосредованно, повышая экспрессию кассептина - стимулятора секреторной активности ГнРГ-нейронов - в кассептин-продуцирующих нейронах [45]. В условиях ожирения, несмотря на возрастающую концентрацию лептина, его эффект снижается, что опосредует негативное влияние на секрецию половых стероидов и гонадотропинов через снижение экспрессии гена кассептина и изменение импульсов ГнРГ. Помимо центральной регуляции путей выработки ГнРГ, лептин оказывает влияние на мужскую репродуктивную систему через влияние и на тестикулярные клетки. Он может преодолевать гемато-тестикулярный барьер, модулируя процесс стероидогенеза [46]. Установлено, что кроме лептина экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе, регулирует адипонектин [47]. Выработка адипонектина снижается при наличии ожирения. В исследованиях была выявлена ассоциация сниженного уровня адипонектина с дефицитом тестостерона [48]. Еще одним негативным фактором является хроническое асептическое воспаление, часто отмечаемое при ожирении. Известно, что избыточное накопление жировой ткани сопровождается повышением выработки провоспалительных цитокинов [49]. Проводимые исследования указывают на то, что избыточная продукция медиаторов воспаления, помимо известных метаболических осложнений, сопряжена также со снижением уровня тестостерона. Крупные эпидемиологические исследования отмечают ассоциацию системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [50]. В совокупности эти данные демонстрируют, что наличие ожирения может способствовать развитию функционального гипогонадизма, а нарушение соотношения андрогены/эстрогены – гинекомастии.

Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка, и увеличение его уровня в сыворотке крови связано с фазами сна. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречается у лиц с ожирением, особенно морбидным, и может способствовать снижению уровня тестостерона как

вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [51]. Эти факторы также могут быть патогенетическим звеньями развития гинекомастии, часто наблюдающейся при ожирении [52].

Гиперпролактинемия

Считается, что пролактин сам по себе не вызывает гинекомастию, однако он подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, что приводит к вторичному гипогонадизму [53]. Тем не менее, рецепторы пролактина обнаружены в тканях грудной железы, и их стимуляция может способствовать развитию гинекомастии [54]. Причины гиперпролактинемии включают аденомы гипофиза, другие поражения sellarной области, вызывающие разрушение гипоталамо-гипофизарного дофаминергического пути, снижение клиренса пролактина вследствие почечных заболеваний или лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия, вызванная различными лекарственными препаратами, особенно антипсихотическими [55;56].

Гипертиреоз и гипотиреоз

Гинекомастия отмечается у 40% и более мужчин с гипертиреозом [57]. Увеличение гормонов щитовидной железы приводит к увеличению выработки ГСПГ, что, в свою очередь, увеличивает связывание тестостерона. Следовательно, секреция ЛГ увеличивается, чтобы поддерживать концентрацию свободного тестостерона на стабильном уровне. Однако такая реакция способствует ароматизации андрогенов в эстрогены, что в конечном итоге нарушает соотношение эстрогенов к тестостерону [36]. Существует и прямое стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на активность фермента ароматазы [57]. О наличии гинекомастии сообщалось и при гипотиреоидном состоянии. В этом случае патогенетические механизмы включают снижение концентрации тестостерона, скорее всего, из-за повышения пролактина в результате усиленной стимуляции тиреотропин-рилизинг гормоном [58].

Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига - это доброкачественные опухоли яичек, секретирующие избыточное количество тестостерона и эстрадиола. В жировой ткани тестостерон подвергается ароматизации и превращается в эстрадиол, который имеет более низкое сродство к ГСПГ по сравнению с тестостероном, что приводит к увеличению соотношения эстрогены/андрогены [59].

Раки герминативных тканей

Злокачественные опухоли половых клеток (тестикулярные или внеяичниковые), особенно содержащие компоненты хориокарциномы, могут приводить к развитию гинекомастии. Компоненты хориокарциномы выделяют хорионический гонадотропин (ХГ), который стимулирует клетки Лейдига. Эта стимуляция приводит к повышению синтеза тестостерона и повышению активности ароматазы, а далее к относительному увеличению концентрации эстрогенов [36].

Опухоли надпочечников

Опухоли надпочечников, в основном карциномы, могут выделять как эстрогены, так и большое количество надпочечниковых андрогенов, которые ароматизируются в эстрогены. В этом случае, гинекомастия обычно возникает резко и быстро прогрессирует [60].

Заболевание почек

Как гонадная, так и гипоталамическая/гипофизарная дисфункция может быть вызвана заболеванием почек, что приводит к дефициту тестостерона [61]. Кроме того, хроническая почечная недостаточность обычно ассоциируется с гиперпролактинемией, что является комбинированным результатом нарушения работы гипофиза, снижения почечного клиренса и может усугубляться лекарственными препаратами, часто используемыми при заболеваниях почек [62].

Заболевания печени

Гинекомастия часто встречается у пациентов с циррозом печени [63]. В ее развитии могут быть задействованы несколько механизмов: повышение концентрации ГСПГ, приводящее к снижению свободного тестостерона, увеличение печеночной ароматизации тестостерона до эстрогенов и применение лекарственных препаратов при циррозе печени с антиандрогенным действием [63].

Злоупотребление алкоголем

Хроническое злоупотребление алкоголем ассоциируется с первичным дефицитом тестостерона и гинекомастией, независимо от вовлечения печени [64]. Развитие алкогольной болезни печени еще больше усугубляет клиническую картину.

Синдром повторного кормления

Во время голодания или тяжелой болезни постепенно развивается вторичный дефицит тестостерона. Однако концентрация эстрогенов остается относительно стабильной благодаря сохранению надпочечниковых предшественников. Возвращение к здоровому питанию приводит к повторной активации оси гипоталамус-гипофиз-гонады по аналогии с половым созреванием, что может сопровождаться гинекомастией [34].

Генетические и рецепторные нарушения

Определенное значение в развитии гинекомастии имеют генетические полиморфизмы в чувствительности рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также активность таких ферментов, как ароматаза и 5- α -редуктаза. Например, увеличение количества повторов CAG в андрогеновом рецепторе также может способствовать развитию гинекомастии [29]. Это наблюдается при синдроме Кеннеди - редком (1 на 40 000 мужчин) заболевании, обусловленным повышенным количеством CAG (полиглютаминовых) повторов в гене рецептора андрогенов, что приводит к снижению чувствительности рецептора и сочетается со X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофией [65]. Несмотря на фенотипическую

вариабельность, при классическом фенотипе характерны клинические признаки легкого андрогенного дефицита и гинекомастия, что сочетается с высокими показателями тестостерона и ЛГ, и означает частичную резистентность к андрогенам. Нейромышечные проявления (мышечная слабость, атрофия, фасцикуляции) обычно возникают после развития андрогенной резистентности в возрасте 40-50 лет [66].

Синдром избытка ароматазы – это редкое аутосомно-доминантное расстройство, связанное с избыточной экспрессией гена *CYP19A1*, который кодирует ароматазу Р-450, способствующую превращению андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Избыточная активность ароматазы ведет к гиперэстрогенемии, что у мужчин может проявляться гинекомастией, а также высокорослостью в детстве и низким конечным ростом. В более старшем возрасте у мужчин может развиваться гипогонадотропный гипогонадизм [67].

Синдром нечувствительности к андрогенам – это редкий синдром, который имеет Х-сцепленный рецессивный тип наследования. При этом синдроме (1:20 000 мужчин) генетический дефект в рецепторах андрогенов (более 500 различных мутаций) приводит к снижению чувствительности к тестостерону [65]. Существует две формы этого синдрома: полная нечувствительность к андрогенам с женским фенотипом и неполная, которые описываются различными авторами [68]. У пациентов с синдромом полной нечувствительности к андрогенам, фенотип при рождении соответствует фенотипу девочек, в то время как у пациентов с частичным синдромом нечувствительности к андрогенам в различной степени проявляются признаки генитального недоразвития (гипоспадия, неопущенные яички или раздвоенная мошонка при рождении) [69]. Гинекомастия развивается у большинства пациентов в период полового созревания и не регрессирует [29].

Случаи гинекомастии (часто односторонней) также могут наблюдаться у подростков с нейрофиброматозом Реклингхаузена, что связано с появлением узловатых образований в тканях грудной железы [70].

Психогенные причины гинекомастии

Было установлено, что психологический стресс может быть причиной развития гинекомастии у каждого второго пациента, из тех, у кого не удастся выявить органическую патологию. Вне зависимости от раздражителя активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и возбуждение симпатической нервной системы играют решающую роль в формировании стресс-реакции. При стрессе наблюдается увеличение концентрации кортизола и эстрадиола при понижении уровня тестостерона в сыворотке крови, хотя эти показатели могут оставаться и в пределах нормы [52].

Гинекомастия, вызванная лекарственными препаратами

Широкий спектр лекарственных препаратов ассоциируется с гинекомастией [71]. Использование анаболических стероидов часто встречается у спортсменов, а также в бодибилдинге; частота злоупотребления среди мужчин составляет 6,4% [72]. При рассмотрении эффектов этих препаратов необходимо учитывать, что они часто назначаются в очень высоких дозах, их частота неясна, а дополнительная полифармация, включающая гормон роста, глюкокортикоиды и ХГ, является обычным явлением. Более того, 15% пищевых добавок содержат запрещенные анаболические стероиды, не заявленные на этикетке [73]. Некоторые из них (например, тестостерон и андростендион) подвергаются ароматизации, в то время как другие (дигидротестостерон и местерон) не могут подвергаться ароматизации. Гинекомастия является одним из наиболее частых побочных эффектов злоупотребления ароматизирующимися анаболическими стероидами [72]. Более того, большинство схем выхода из приема анаболических стероидов включают инъекции ХГ, что может привести к возникновению или усугублению гинекомастии из-за повышения активности ароматазы [74].

Иногда гинекомастия может возникнуть в результате случайного приема оральных противозачаточных таблеток. У взрослых мужчин непреднамеренное воздействие эстрогенов может произойти во время

полового акта с женщинами, использующими заместительную терапию эстрогенами вагинальным путем [75]. Воздействие эстрогеноподобных химических веществ или фитоэстрогенов также следует учитывать [76].

Некоторые препараты повышают риск развития гинекомастии за счет эстрогенных свойств, другие усиливают выработку эстрогенов или препятствуют биосинтезу, действию или метаболизму андрогенов (например, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы или агонисты ГнРГ при раке простаты) [77]. В недавнем систематическом обзоре по уровню доказательности (А - доказанная связь; В - высоковероятная связь; С и D - значимая связь не установлена) распределены лекарственные препараты, которые могут вызывать гинекомастию, таблица 1.

Таблица 1. Лекарственные препараты, вызывающие гинекомастию

Препарат	Степень связи с заболеванием
Антиандрогены Флутамид, бикалутамид Финастерид, дутастерид Спиронолактон Эплеренон Кетоконазол Масло лаванды	A A A B B C
Антибиотики Изониазид Метронидазол	C C
Противоязвенные препараты Циметидин Ранитидин Ингибиторы протонной помпы	B B B
Химиотерапия Иматиниб Метотрексат Алкилирующие антинеопластические препараты	C C C
Психоактивные препараты Галоперидол Фенотиазин Диазепам	B B C
Сердечно-сосудистые препараты Блокаторы кальциевых каналов Амиодарон Ингибиторы АПФ Дигоксин	C C C C
Наркотические препараты Алкоголь Амфетамин Методон Героин Марихуанна	B C C C C
Гормоны Эстрогены, кломифен цитрат Хорионический гонадотропин Анаболические стероиды Гормон роста	A B C C
Другие Метоклопромид Фенитоин Пенициламин Теофиллин	A C C C

1.2 Диагностика гинекомастии

С учетом известных потенциальных причин развития гинекомастии планируется клиническое обследование. Первоначальное обследование пациентов с увеличением грудных желез для исключения липомастии, рака грудной железы или рака яичек может проводиться врачом общей практики. В дальнейшем тщательное диагностическое обследование осуществляется эндокринологом [78]. История болезни должна включать информацию о начале и продолжительности гинекомастии, о половом развитии пациента, а также о приеме препаратов, связанных с риском гинекомастии.

Тщательное диагностическое обследование должно проводиться только в отношении взрослых лиц с гинекомастией при условии, что они не проходят терапию андрогенной абляции и не злоупотребляют анаболическими стероидами. Эти примеры не исключают других основных патологий, но делают оценку гормонального профиля до отмены препаратов практически невозможной [72].

Обследование грудной железы преследует две основные цели: дифференцировать истинную и псевдо-гинекомастию; а также исключить карциному молочной железы. Первичный осмотр и обследование проводятся в положении сидя или лежа. Пальпация грудной железы проводится путем ее сдавливания между большим и указательным пальцами. Цель – найти ободок, определяющий внешние границы железы, чтобы оценить ее размер. Осмотр завершается, когда пациент находится в положении лежа, руки сцеплены под головой, что облегчает пальпацию подмышечных областей [2]. Карцинома молочной железы обычно прощупывается как одностороннее твердое образование без покровов, чаще всего расположенное за пределами ареолярной области, иногда сопровождающееся кожными изменениями (оранжевый цвет, изъязвления), втягиванием или кровотечением из сосков, а также подмышечной лимфаденопатией. Признаки карциномы должны побудить к дальнейшим исследованиям.

Оценка размера гинекомастии основывается на пяти стадиях ее развития, описанных Таннером: стадия 1 соответствует нормальной мужской груди, в то время как 5-я стадия представляет собой зрелую молочную железу взрослой женщины [78]. Необходимо оценить расположение железы, размер, наличие галактореи, и то, является ли состояние односторонним или двусторонним.

Необходимо собрать подробный анамнез, в котором особое внимание уделяется началу и длительности гинекомастии, а также ее предыдущим проявлениям. Факт персистирования в подростковом возрасте или впервые возникшее, быстро развивающееся состояние может быть основанием для дальнейшего обследования. Андрологический анамнез должен включать информацию о крипторхизме, начале полового созревания, состоянии фертильности и симптомах дефицита тестостерона, половой функции [2]. Осмотр половых органов включает оценку лобковых волос, размер пениса, развитие мошонки, размер, консистенцию и поверхность яичек. Объем яичек можно оценить с помощью орхидометра Прадера и ультразвукового сканирования мошонки. Пальпация яичек может выявить наличие аномальных зон, которые необходимо оценить ультразвуковым исследованием (УЗИ) [79]. Большинство опухолей яичка, как доброкачественных, так и злокачественных, имеют небольшие размеры и, следовательно, не пальпируются на момент обращения к врачу, что делает ультразвуковое исследование обязательным для пациентов с гинекомастией [80].

Вопрос о том, насколько гинекомастия пубертатного периода нуждается в диагностическом обследовании, является спорным. Обычно можно ограничиться физикальным обследованием [1]. Физикальное обследование должно включать антропометрические измерения для оценки ожирения. У мужчин с лишним весом иногда возникают трудности с дифференцировкой железистой и жировой ткани. Железистая ткань часто бывает двусторонней и ощущается как мягкая, эластичная или твердая масса ткани, иногда нежная, и в большинстве случаев концентрически располагается за ареолой [2]. У

мужчин с гинекомастией более 2-3 лет, наличие развившегося фиброза может затруднить выявление истинной гинекомастии. Визуализация грудных желез может быть полезна, если клиническое обследование дает неоднозначные результаты. В подавляющем большинстве случаев клиническая картина гинекомастии информативна, и нет необходимости в проведении визуализирующих методов диагностики [81]. Однако визуализация может оказать ценную помощь в случае у мужчин с ожирением, когда осмотр молочной железы и ее дифференциация с липомастией могут быть затруднены, или в случаях с фиброзом/гиалинизацией. Было доказано, что маммография является наиболее чувствительным, а УЗИ - наиболее специфичным методом для выявления злокачественных новообразований, в то время как УЗИ является более удобным [82]. Если клиническая картина подозрительна на злокачественное поражение, то должна быть проведена аспирационная биопсия [83].

Признаки недостаточной вирилизации (волосной покров на лице и теле, потеря мышечной массы) также должны оцениваться. Физикальное обследование должно включать пальпацию щитовидной железы и выявление признаков гипер- или гипотиреоза, печеночной или почечной недостаточности, а также болезни Кушинга. Клинические подозрения должны быть подтверждены специальным диагностическим обследованием.

Базовая гормональная оценка должна включать тестостерон, эстрадиол, ГСПГ, ЛГ, тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, ХГ, альфафетопротеин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, билирубин. При подозрении на болезнь Кушинга, печеночную или почечную недостаточность необходимо провести соответствующие лабораторные исследования. Повышенная концентрация гонадотропинов в сочетании с низкой концентрацией тестостерона указывают на первичный дефицит тестостерона. Высокая концентрация ЛГ при наличии нормального тестостерона также может вызывать гинекомастию из-за ароматазостимулирующего эффекта ЛГ [36]. В случаях тестикулярной или эктопической продукции ХГ, концентрация

тестостерона обычно высока, а концентрация ЛГ подавлена [59]. Низкие концентрации общего тестостерона не всегда свидетельствуют о дефиците тестостерона из-за снижения концентрации ГСПГ. Таким образом, в дополнение к измерению ГСПГ и общего тестостерона в сомнительных случаях следует проводить оценку свободного тестостерона [84]. Однако проблемой является то, что существующие в настоящее время иммуноферментные методы его определения не обладают необходимой точностью, и результаты следует интерпретировать с осторожностью [50]. Предпочтительно, чтобы свободный тестостерон измерялся либо напрямую с помощью равновесного диализа, или, в качестве альтернативы, рассчитывался косвенно [85]. Что касается измерения эстрогенов, то сегодняшние методы обладают достаточной надежностью [81]. Иногда недостаточно сделать вывод о гормональных нарушениях на основании того, находятся ли отдельные гормоны в пределах референсного диапазона. Например, эстрадиол может быть на верхней границе нормы, а тестостерон – на нижней, но соотношение повышено. Референсные уровни основаны на популяционных данных, и не существует четких биологических порогов; тонкие, но значимые изменения могут быть пропущены, если оценка уровня гормонов будет основываться только на том, находятся ли они «за пределами» лабораторного референсного диапазона [26].

1.3 Лечение гинекомастии

В случаях гинекомастии пубертатного периода или гинекомастии зрелого возраста с нормальными результатами физикальных и гормональных исследований, существует большая вероятность того, что гинекомастия исчезнет спонтанно, особенно если она возникла недавно [1].

Любой патогенетический фактор развития гинекомастии должен быть устранен, если это возможно (например, восполнение тестостерона при его дефиците, а также лечение гипертиреоза или гиперпролактинемии). Если есть подозрение, что причиной является лекарственный препарат, то по

возможности следует изменить или прекратить его прием. В случае злоупотребления анаболическими стероидами следует прекратить их прием.

Лечение препаратами тестостерона эффективно только у пациентов с доказанным дефицитом тестостерона [86], так как у эугонадных мужчин оно может ухудшить состояние из-за усиленной ароматизации тестостерона [36; 84]. Перкутанная терапия неароматизируемыми андрогенами, такими как дигидротестостерон, также показала свою эффективность [87].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, такие как тамоксифен, ралоксифен и кломифен, или ингибиторы ароматазы, были опробованы в лечении идиопатической гинекомастии [88]. Тамоксифен применялся при гинекомастии в период полового созревания с частичным эффектом у подавляющего большинства наблюдаемых (90%), но регрессия гинекомастии отмечалась в менее чем 10% случаев [89]. У взрослых тамоксифен снижал отек железистой ткани, но ни у одного пациента не было отмечено полной ремиссии гинекомастии [90;91]. Проблемой использования селективных модуляторов эстрогенных рецепторов является наличие как антагонистического, так и агонистического действия – вредного при гинекомастии. Такие эффекты объясняются тем, что для присоединения к эстрогенному рецептору лиганд должен принять специфическую конформацию. Комплексы лиганда и эстрогенного рецептора, связывающиеся с определенными участками генома, выступают в роли коактиваторов или корепрессоров, а структура корегуляторов в разных тканях различна [67]. Кроме того, этот эффект может также быть обусловлен рацемическим характером действующего вещества препарата. Так, например, кломифен, представляет собой комбинацию двух изоформ - энкломифен и зукломифен, и проявляет как агонистические, так и антагонистические свойства [73]. Однако в настоящее время проводятся исследования с выделенным транс-изомером энкломифеном, который действует как чистый антагонист эстрогенов, и повышает уровни тестостерона в сыворотке крови, за счет увеличения

выработки ЛГ и ФСГ без стимулирующего влияния на эстрогензависимые ткани [92].

В случаях избыточной активности ароматазы как таковой, которую можно определить по наличию повышенных концентраций эстрогенов, лечение гинекомастии ингибиторами ароматазы может рассматриваться как альтернатива хирургическому [93]. Блокаторы ароматазы, точнее ее инактиваторы и ингибиторы, были созданы как противоопухолевые препараты и обычно применяются в терапии злокачественных новообразований молочной железы, преимущественно с высокой активностью эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани [33]. К препаратам этого класса относят аминоглутетимид (ориметен, мамомит), тестолактон, анастрозол, летрозол, экземестан, форместан и др. В клинических условиях использование ингибиторов ароматазы, предотвращая накопление эстрогенов, снижает интенсивность клеточного деления, и может воздействовать на первичные стадии опухолевого процесса. По механизму действия представители этого класса антиэстрогенных препаратов делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и "суицидные", необратимо связывающиеся с активными центрами ароматазы. Последние имеют исключительно стероидную структуру, а конкурентные ингибиторы ароматазы могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (блокируют только ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, кроме эстрогенов, в частности, глюко- и минералокортикоидов). Их основной фармакологический эффект связан с полной блокадой ферментативного комплекса ароматазы и превращением тестостерона в эстрогены [93].

Эффективность препаратов антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы невелика, кроме того были выявлены долгосрочные неблагоприятные эффекты в отношении костной ткани [94]. В соответствии с этими результатами, использование антиэстрогенов не рекомендуется для лечения

гинекомастии, за исключением случаев с выраженным болевым синдромом, но существует значительный объем доказательств в пользу использования антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы для профилактики гинекомастии у пациентов с раком простаты, проходящих депривационную терапию [95;96]. Никаких долгосрочных последствий (например, вторичное озлокачествление, рецидив рака простаты) не было зарегистрировано ни у одного из этих препаратов [97].

Тем не менее, основным методом лечения гинекомастии является хирургический [98]. Не все пациенты нуждаются в применении этого метода. У многих пациентов либо происходит спонтанная ремиссия, либо с успехом проводится специфическое лечение основной патологии. Классическим хирургическим методом является подкожная мастэктомия с сохранением сосков [99]. Однако липосакция также оказалась эффективной, и может быть использована в качестве единственной процедуры при легкой степени гинекомастии [100]. Очень важно сохранить немного ткани под ареолой, для поддержания достаточного кровоснабжения и предотвращения втягивания соска [101]. При выраженной гинекомастии часто требуется резекция кожи в сочетании с транспозицией сосково-ареолярного комплекса. Наиболее частыми хирургическими осложнениями являются онемение соска и прикрепление ареолы к грудной мышце [102].

Любое хирургическое лечение должно быть предложено только после годичного наблюдения [6]. Клиническая практика может варьироваться в зависимости от местных алгоритмов и законодательства (например, в Дании, хирургическое лечение гинекомастии у взрослых обычно не предлагается в государственных больницах, если она не длится по крайней мере один год после лечения основной патологии или длится не менее одного года без выявленной патологии). В случае пубертатной гинекомастии период наблюдения может быть продлен до двух лет [1].

Гинекомастия может иметь значительные психосоциальные и психологические последствия. Имеющиеся литературные данные

свидетельствуют об ассоциации гинекомастии с депрессией, тревогой, низкой самооценкой и дисморфофобией, что в конечном итоге ограничивает физическую и социальную активность [103]. Когда гинекомастия вызывает значительный косметический и психологический дистресс, хирургическое лечение полностью оправдано [30].

Таким образом, приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по этиологии и патогенезу гинекомастии, свидетельствуют о значительном прогрессе в отношении изучения данной проблемы, оставляя место для выявления ее новых клинико-лабораторных особенностей. Вместе с тем, данные по эффективности и целесообразности медикаментозной терапии гинекомастии требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении данной проблемы новые рубежи для научной деятельности.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования

Источником случаев для исследования стала рутинная клиническая практика врачей андрологов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Формирование выборки проводили из пациентов, обратившихся в федеральный медицинский центр, следовательно, исследуемая когорта пациентов может не является репрезентативной относительно общей популяции, однако отражает данные крупных медицинских центров по гинекомастии [1;5;35;104].

Исследование проводилось в 4 этапа:

Этап 1.

В рамках 1 этапа проведено сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование взрослых мужчин с острой истинной гинекомастией с целью оценки характеристик ее разных патогенетических форм.

Объем выборки предварительно не рассчитывался, планировался максимальный охват обследования мужчин с острой истинной гинекомастией. Включались все пациенты, соответствующие критериям включения и невключения. Итого было включено 160 мужчин. Данные собирались однократно.

Критерии включения: возраст старше 25 лет, мужской пол, острая истинная гинекомастия (N62).

Критерии невключения: препубертатная, пубертатная или хронически персистирующая гинекомастия, недееспособность.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Способ формирования выборки сплошной.

Этап 2.

В рамках 2 этапа было проведено ретроспективное, сравнительное исследование с целью оценки влияния медикаментозной терапии острой истинной гинекомастии у мужчин кломифеном или летрозолом. Способ формирования выборки произвольный.

Критерии включения: возраст старше 25 лет, мужской пол, острая истинная гинекомастия, обусловленная дисбалансом эстрогены/андрогены.

Критерии не включения: препубертатная, пубертатная, хронически персистирующая или ятрогенная гинекомастия; недееспособность; гепатопатия; нефропатия; злокачественные заболевания; нарушения пола и развития; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в анамнезе; противопоказания к приему кломифена или летрозолола [105;106]; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: отсутствие необходимых для исследования катamnестических данных.

Нулевая гипотеза – различия между группами терапии кломифеном и летрозолом в отношении величины изменения степени гинекомастии и желания хирургического лечения отсутствуют.

Альтернативная гипотеза (превосходства) – одна из групп с изучаемым вмешательством превосходит другую по величине изменения степени гинекомастии и желания хирургического лечения.

Вторичные критерии эффективности: одна из групп с изучаемым вмешательством превосходит другую по величине изменения общего тестостерона, эстрадиола, жалоб на боли в грудной железе.

Критерии безопасности: отсутствие отрицательной динамики в виде увеличения жалоб на боли в грудной железе, прогрессии выраженности гинекомастии.

Объем выборки предварительно не рассчитывали, включали всех пациентов с достаточными катamnестическими данными.

Распределение по группам проводили по типу используемого препарата. Таким образом, были сформированы две группы: первая группа исследования – пациенты, получавшие кломифен ($n=23$), и вторая группа исследования – пациенты, получавшие летрозол ($n=41$).

Основной исход являлся прямым. Маскирование не применялось.

Этап 3.

В рамках 3 этапа проведено проспективное несравнительное наблюдательное исследование с целью оценки случаев персистенции гинекомастии и желания проведения хирургического вмешательства после ранее успешно проведенного медикаментозного лечения. Способ формирования выборки сплошной. Длительность наблюдения составила двенадцать месяцев.

Критерии включения: возраст старше 25 лет, мужской пол, ремиссия острой истинной гинекомастии, обусловленной дисбалансом эстрогены/андрогены на фоне медикаментозной терапии.

Критерии не включения: препубертатная, пубертатная, хронически персистирующая или ятрогенная гинекомастия; недееспособность; гепатопатия; нефропатия; злокачественные заболевания; нарушения пола и развития; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в анамнезе; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Этап 4.

По истечению года, у части пациентов отмечалась отрицательная динамика гинекомастии, в связи с чем было проведено ретроспективное сравнительное исследование между группой пациентов с отрицательной динамикой гинекомастии ($n=11$) и пациентами без отрицательной динамики

(n=19).

Критерии включения, невключения и исключения идентичны критериям третьего этапа.

План обследования включал общеклинические и андрологические методы, включая оценку андрогенного статуса, состояния предстательной и грудных желез исходно и в динамике.

2.2 Характеристики выборок больных

В исследование включены мужчины с острой истинной гинекомастией, обратившиеся за медицинской помощью в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в период с января 2020 года по декабрь 2024 года.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол №10 от 22.05.2024 (ЛЭК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ)). Конфликт интересов отсутствует.

Клинические характеристики выборки пациентов, включенных в 1-й этап исследования, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики выборки пациентов, включенных в первый этап исследования (n=160)

Показатель	Значение
Возраст, лет	32[29;37]
ИМТ, кг/м ²	27,3[24,8;28,9]
Степень гинекомастии справа	2[2;3]
Степень гинекомастии слева	2[2;3]
Длительность с дебюта, нед.	11[9;14]
Общий билирубин, мкмоль/л	13,9[10,4;17,1]
АСТ, ЕД/мл	27[22;30]
АЛТ, ЕД/мл	27[19;38]
Креатинин, мкмоль/л	6[69;84]
Мочевина, ммоль/л	4,9[4,3;5,8]
ЛГ, ЕД/л	3,3[1,7;4,4]
Пролактин, мЕд/л	289[185;340]
ГСПГ, нмоль/л	33,5[24,9;51,2]
Эстрадиол, пмоль/л	105,2[75,6;281,2]
Общий тестостерон, нмоль/л	16,3[12,2;37]
АФП, МЕ/мл	1,4[1;2,1]
ХГ, нмоль/л	0[0;0]

Примечания: Ме[25%;75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспаратаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрасфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопротеин, ХГ – хорионический гонадотропин.

Из ранее обследованных на первом этапе исследования мужчин, произвольно с учетом критериев включения и невключения было сформировано две группы ретроспективного этапа исследования: первая группа – пациенты, получающие кломифен, и вторая группа исследования – пациенты, получающие летрозол. Клиническая характеристика выборки

пациентов, включенных во второй этап исследования, представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика выборки пациентов, включенных во второй этап исследования (n=64)

Показатель	Значение
Возраст, лет	33[30;36]
ИМТ, кг/м ²	28,9[27,3;30,8]
Степень гинекомастии справа	2[2;3]
Степень гинекомастии слева	2[2;3]
Длительность с дебюта, нед.	13[11;15]
Общий билирубин, мкмоль/л	12,3[8,6;16,3]
АСТ, ЕД/мл	25[21;28]
АЛТ, ЕД/мл	27[18;32]
Креатинин, мкмоль/л	74,2[66,6;82,8]
Мочевина, ммоль/л	5,2[4,4;6,0]
ЛГ, ЕД/л	4,1[3,3;4,8]
Пролактин, мЕд/л	185[147;290]
ГСПГ, нмоль/л	28,3[22,2;35,9]
Эстрадиол, пмоль/л	257,8[101,7;299,1]
Общий тестостерон, нмоль/л	12,3[10,3;15,0]
АФП, МЕ/мл	1,0[0,9;1,3]
ХГ, нмоль/л	0[0;0]
Боль, %	37,5(95%ДИ 25,6;49,4)
Желание хирургического лечения, %	89,1(95%ДИ 81,4;96,7)

Примечания: Ме[25%;75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезков, качественные признаки в виде %(95% Доверительный интервал). ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопроtein, ХГ – хорионический гонадотропин.

На момент включения в исследование обе группы были сопоставимы по исходным исследуемым параметрам, кроме показателей билирубина и АЛТ. Но этот факт не мог оказать влияния на результаты исследования, так как

абсолютные величины этих параметров соответствовали нормальным значениям, и гепатопатии не было выявлено ни у одного из включенных в исследование пациентов, таблица 4.

Таблица 4. Характеристики групп обследования пациентов, включенных во второй этап исследования

Показатель	Кломифен (n=23)	Летрозол (n=41)	p
Возраст, лет	34[32,37]	32[30;34]	0,190
ИМТ, кг/м ²	27,6[26,9;29,9]	29,4[28,0;31,0]	0,043
Степень гинекомастии справа	2[2;2]	2[2;3]	0,955
Степень гинекомастии слева	2[2;3]	2[2;3]	0,277
Длительность с дебюта, нед.	13[11;16]	13[11;14]	0,316
Общий билирубин, мкмоль/л	16,3 [13,3;17,3]	9,5[7,9;13,7]	<0,001
АСТ, ЕД/мл	26[22;28]	24[21;28]	0,330
АЛТ, ЕД/мл	21[15;27]	30[23;39]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	77[72;84]	70[64;81]	0,018
Мочевина, ммоль/л	5,5[4,8;6,2]	5,2[4,3;5,9]	0,185
ЛГ, ЕД/л	4,1[2,9;5,1]	4,2[3,4;4,6]	0,955
Пролактин, мЕд/л	178[143;205]	193[148;294]	0,504
ГСПГ, нмоль/л	30,7[24,9;39]	26,5[20,4;35,2]	0,135
Эстрадиол, пмоль/л	272,9[101,7;297,1]	256,9[101,8;305,1]	0,697
Общий тестостерон, нмоль/л	11,4 [10,4;14,5]	12,8 [10,3;16,3]	0,541
АФП, МЕ/мл	0,9 [0,8;1,2]	1,1 [0,9;1,3]	0,131
ХГ, нмоль/л	0[0;0]	0[0;0]	1,0
Боль, %	39,1(95%ДИ 19,2;59,1)	36,6(95%ДИ 22,1;53,1)	0,946
Желание хирургического лечения, %	86,9(95%ДИ 73,2;100,0)	90,2(95%ДИ 76,9;97,3)	0,989

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], U тест Манна-Уитни; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), χ^2 с поправкой Йетса; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0026$. ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопротеин, ХГ – хорионический гонадотропин.

Из успешно пролеченных пациентов на втором этапе исследования, была сформирована группа дальнейшего наблюдения, таблица 5.

Таблица 5. Характеристика выборки пациентов, включенных в третий этап исследования (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, лет	32[30;36]
ИМТ, кг/м ²	28,9[27,2;30,8]
Степень гинекомастии справа исходно	2[2;2]
Степень гинекомастии справа после медикаментозной терапии	1[1;1]
Степень гинекомастии слева исходно	2[2;3]
Степень гинекомастии слева после медикаментозной терапии	1[1;2]
Длительность с дебюта, нед.	13[11;15]
Общий билирубин, мкмоль/л	10,2[8,4;13,7]
АСТ, ЕД/мл	24[21;28]
АЛТ, ЕД/мл	29[24;39]
Креатинин, мкмоль/л	73,1[64,0;83,6]
Мочевина, ммоль/л	5,2[4,4;6,2]
ЛГ, ЕД/л	4,1[3,5;4,7]
Пролактин, мЕд/л	170[135;212]
ГСПГ, нмоль/л	30,2[22,2;37,2]
Эстрадиол исходно, пмоль/л	242,6[73,7;305,1]
Эстрадиол после медикаментозной терапии, пмоль/л	165,8[67,1;214,3]
Общий тестостерон исходно, нмоль/л	11,8[9,7;13,2]
Общий тестостерон после медикаментозной терапии, нмоль/л	17,5[14,8;22,0]
АФП, МЕ/мл	1,0[0,8;1,2]
Боль исходно, %	40,0(95%ДИ 22,5;57,5)
Боль после медикаментозной терапии, %	0,0(95%ДИ 0,0;11,6)
Желание хирургического лечения исходно, %	100,0(95%ДИ 88,4;100,0)
Желание хирургического лечения после медикаментозной терапии, %	0,0(95%ДИ 0,0;11,6)

Примечания: Me[25%;75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные признаки в виде %(95% Доверительный интервал). ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопrotein, ХГ – хорионический гонадотропин.

2.3 Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое обследование.

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе лобкового, типа телосложения, ИМТ, состояния грудных желез, а также оценку состояния наружных половых органов. У всех пациентов регистрировались следующие результаты обследования: общий билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочеви́на, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (а также биологически активный пролактин при выявлении гиперпролактинемии), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, общий тестостерон, альфафетопrotein (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ). Уровни общего тестостерона (референсный интервал (РИ) 12,0–28,2 нмоль/л), ЛГ (РИ 2,5–11,0 ЕД/л), эстрадиола (РИ 19,7–242,0 пмоль/л), пролактина (РИ 60–355, мЕд/л), ХГ (РИ менее 2,0 нг/мл) определялись методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics), ГСПГ (РИ 20,6–76,7 нмоль/л) на анализаторе Cobas 6000 (Roche) и АФП (РИ 0–6,4 МЕ/мл) на анализаторе Architect 2000 (Abbott). Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови — аланинаминотрансферазы (АЛТ) (РИ 0–55 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (РИ 5–34 Ед/л), общего билирубина (РИ 3,4–20,5 мкмоль/л), креатинина (РИ 63–110 мкмоль/л), мочеви́ны (РИ 3,5–7,2 ммоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott). Ультразвуковое исследование грудных желез выполнялось на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Denmark).

2.4 Описание медицинского вмешательства

На всех этапах исследования осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

На втором этапе исследования 23 пациента получали 50 мг кломифена в форме цитрата, а 41 пациент – 2,5 мг летрозоло. Оба препарата применялись перорально, ежедневно, срок применения составил четыре недели. Согласно Европейским клиническим рекомендациям исследуемые препараты могут использоваться при лечении гинекомастии [107], однако в России применялись *of label*, пациенты были оповещены об этом и давали информированное согласие.

2.5 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 13.0). Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса, а по количественным признакам – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось тестом Вилкоксона, а по качественным - методом МакНемара. Расчет доверительного интервала для долей проводился методом Клоппера-Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводился перерасчет критерия значимости с применением поправки Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков (возраст, ИМТ, стадия гинекомастии, длительность дебюта, уровни общего тестостерона, ГСПГ, пролактина, ЛГ, эстрадиола, АФП, ХГ, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, УЗИ грудных желез), средних параметров с расчетом доверительного интервала, а также величин изменения исследуемых параметров, абсолютных чисел и процентов для качественных признаков (регрессия гинекомастии на фоне приема терапии, боль, желание хирургического лечения, обращаемость).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности острой истинной гинекомастии у взрослых мужчин

С 2020 по 2024 гг. обращаемость мужчин в ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ с жалобами на острую истинную гинекомастию прогрессивно увеличивается (рисунок 1), составляя 5,4% (20 из 371 впервые обратившихся пациентов) в 2020 г., 4,9% (23 из 468) в 2021 г., 6,5% (35 из 572) в 2022 г., 7,3% (38 из 522) в 2023 г., и 14,4% (42 из 292) в 2024 г., различия являются статистически значимыми ($p < 0,001$ по сравнению 2024 г. с 2020–2022 гг., и $p = 0,002$ по сравнению с 2023 г., χ^2 с поправкой Йетса, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0125$).

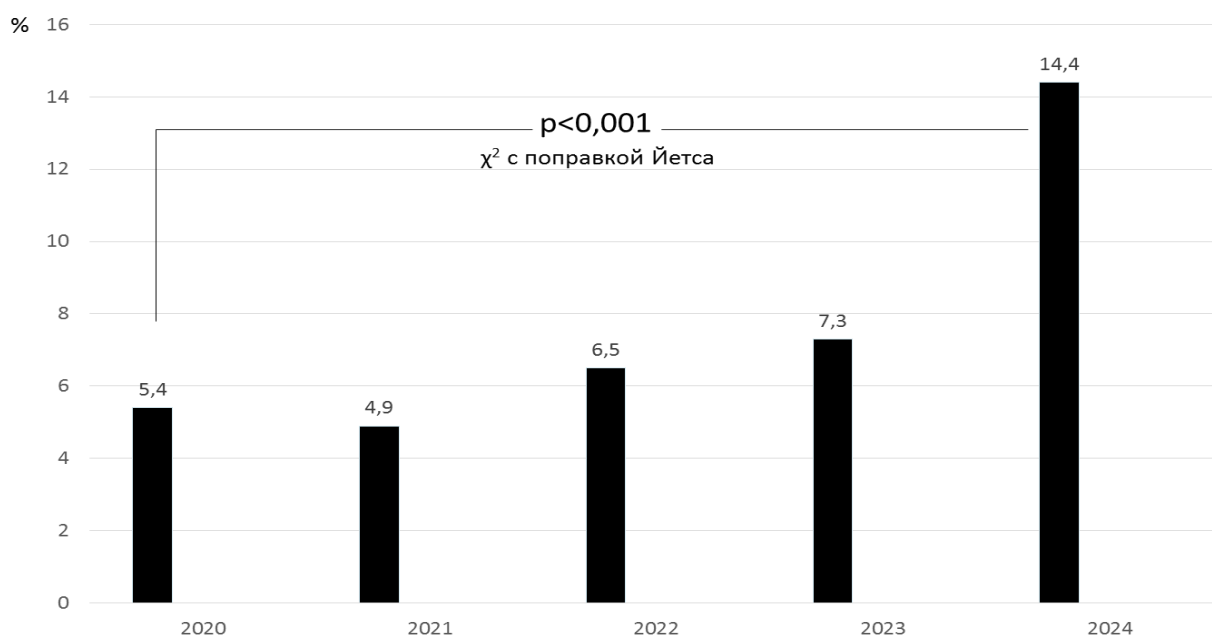


Рисунок 1. Обращаемость мужчин с острой гинекомастией

У обследованных пациентов не было выявлено почечной недостаточности, и ни у кого не отмечалось повышенного уровня АФП. У одного из пациентов 27 лет (0,6% (95%ДИ 0,0; 1,8) случаев) гинекомастия была обусловлена наличием семиномы с гиперпродукцией ХГ. Кроме повышения ХГ, у него были выявлены гиперандрогения и гиперэстрогения. Еще у одного пациента 38 лет гинекомастия была обусловлена

гиперпролактинемией вследствие пролактиномы (0,6% (95% ДИ 0,0; 1,8) случаев) с гипогонадизмом. Кроме того, гиперпролактинемия обусловила еще два случая гинекомастии (1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0)), однако сама она являлась ятрогенной и была связана с приемом amitriptilina в одном случае и пароксетина в другом. У этих пациентов гиперпролактинемия сопровождалась нормальным уровнем тестостерона и эстрадиола. Еще в двух случаях медикаментозной гинекомастии (1,2%(95%ДИ 0,0;3,0)) она была вызвана приемом дигоксина и нифедипина. У этих пациентов были выявлены нормальные показатели тестостерона и эстрадиола. Самой многочисленной группой (48 мужчин, 30% (95% ДИ 22,9; 37,1)) медикаментозной гинекомастии являлись пациенты, принимавшие разные препараты анаболических стероидов в целях атлетической стимуляции. Результаты обследования представлены в таблице 2. Итого число случаев гинекомастии, обусловленных эндокринно-активными опухолями, составило два случая (1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0), а медикаментозными причинами — 52 случая (32,5% (95% ДИ 25,2; 39,8)).

У 18 мужчин (11,2% (95% ДИ 6,4; 16,1)) гинекомастия являлась гепатогенной. У двух из них в анамнезе присутствовали токсические повреждения печени, еще у четырех — гепатит, у 8 — синдром Жильбера и у четырех особенностей анамнеза выявлено не было, но их гинекомастия с уверенностью может считаться гепатогенной, так как отмечались либо повышение билирубина, либо печеночных трансаминаз, либо их сочетание, а также повышение эстрадиола (табл. 6).

У 12 пациентов (7,5% (95% ДИ 3,4; 11,6)) гинекомастия была обусловлена повышением ГСПГ (табл. 2). Особенности анамнеза пациентов с повышенным ГСПГ установлено не было. Так как у этих пациентов не было иных причин для развития гинекомастии, кроме повышения ГСПГ, а ГСПГ вырабатывается печенью, то, по нашему мнению, такую гинекомастию

следует считать гепатогенной. Итого в нашей выборке представлено 30 случаев гепатогенной гинекомастии (18,7% (95% ДИ 12,7; 24,8)).

Оставшиеся 76 случаев (47,5% (95% ДИ 39,8; 55,2)) составила эндокринная неопухолевая форма гинекомастии, обусловленная избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов (табл. 6).

Таблица 6. Результаты обследования мужчин в зависимости от причин гинекомастии

Показатель	1. Прием анаболических стероидов, n=48	2. Повышение уровня ГСПГ, n=12	3. Гепатопатия, n=18	4. Изменения половых гормонов, n=76	p 1–2	p 1–3	p 1–4	p 2–3	p 2–4	p 3–4
Возраст, лет	28 [27; 30]	39 [37; 42]	37 [31; 44]	33 [31; 37]	0,0000	0,0000	0,0000	0,539	0,003	0,098
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,6; 27,4]	27,5 [26,2;28,0]	24,4 [23,5;24,8]	28,7 [27,5;30,5]	0,011	0,052	0,0000	0,0002	0,002	0,0000
Степень гинекомастии справа	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,624	0,767	0,807	0,815	0,692	0,889
Степень гинекомастии слева	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,691	0,449	0,179	0,815	0,605	0,762
Длительность с дебюта, нед.	9 [8; 12]	12 [9; 14]	11 [9; 12]	13 [10; 15]	0,202	0,121	0,0000	0,750	0,165	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л	15,4 [13,5; 17;2]	8,6 [7,8; 12,7]	25,5 [18,1;28,6]	12 [8,4;16,1]	0,001	0,0000	0,0000	0,0000	0,255	0,0000
АСТ, ЕД/мл	27 [24; 47]	18 [14; 26]	45 [37; 115]	25 [21; 28]	0,0001	0,001	0,001	0,0000	0,007	0,0000
АЛТ, ЕД/мл	26 [18; 47]	24 [19; 38]	45 [25; 98]	27 [18; 32]	0,963	0,012	0,799	0,049	0,883	0,007
ЛГ, ЕД/л	1,1 [0,4; 1,5]	3,8 [3,1; 4,6]	4,1 [3,5; 4,9]	4,1 [3,1; 4,8]	0,0000	0,0000	0,0000	0,471	0,580	0,751
Пролактин, мЕд/л	320 [220; 384]	301 [287; 336]	314 [296; 342]	187 [145;294]	0,598	0,936	0,0000	0,421	0,002	0,0000
ГСПГ, нмоль/л	40,5 [27,9; 72,7]	89,2 [83,2;95,2]	37,7 [25,2;48,1]	28,3 [22,7;37,7]	0,0000	0,476	0,0002	0,0000	0,0000	0,066
Эстрадиол, пмоль/л	94,1 [75,5; 276,6]	38,1 [32,7;45,2]	274,3 [96,1;286,4]	157,4 [94,9;293,8]	0,0000	0,119	0,015	0,0001	0,0000	0,977
Общий тестостерон, нмоль/л	38,4 [37,5; 40,6]	13,4 [12,5;18,3]	16,5 [11,3;19,0]	12,9 [10,7;15,0]	0,0000	0,0000	0,0000	1,000	0,099	0,080

Примечание: Ме [25%; 75%], U тест Манна-Уитни, проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,00064$. ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрасфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопроtein, ХГ – хорионический гонадотропин.

При сравнении групп пациентов с гинекомастией, обусловленной разными причинами, было установлено, что для мужчин, принимавших анаболические стероиды, был характерен статистически значимо меньший возраст, а также снижение уровня ЛГ и повышение уровня тестостерона. Иные выявленные статистически значимые различия этой группы с другими не являлись клинически значимыми, так как исследуемые уровни показателей соответствовали нормальным значениям, за исключением эстрадиола, который был статистически значимо выше по сравнению с группой повышенного ГСПГ. Группа пациентов с повышенным ГСПГ не имела клинически значимых особенностей, за исключением большего возраста и самого уровня ГСПГ, но он и являлся критерием деления на группы. Для мужчин из группы гепатогенной гинекомастии было характерно статистически значимое повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз, что логично, так как эти признаки являлись критерием деления на группы. Кроме этого, для этой группы был характерен статистически значимо более высокий уровень эстрадиола по сравнению с мужчинами из группы с повышенным ГСПГ. Для пациентов из группы с изменениями уровней половых гормонов был характерен статистически значимо более высокий ИМТ по сравнению с мужчинами, принимавшими анаболические стероиды и пациентами с гепатогенной гинекомастией, а также статистически значимо более высокий уровень эстрадиола по сравнению с мужчинами из группы с повышенным ГСПГ.

3.2 Медикаментозное лечение острой истинной гинекомастии у мужчин

На фоне лечения кломифеном не было установлено статистически значимых различий в исследуемых показателях, за исключением уровня эстрадиола и тестостерона, которые возросли, таблица 7.

Таблица 7. Динамика результатов обследования пациентов на фоне лечения кломифеном

Показатель	Исходно (n=23)	Динамика (n=23)	p
Степень гинекомастии справа	2[2;2]	2[2;2]	0,092
Степень гинекомастии слева	2[2;3]	2[2;3]	0,043
Эстрадиол, пмоль/л	272,9[101,7; 297,1]	190[139,2;348,2]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	11,4[10,4;14,5]	17,5 [14,6;22,0]	<0,001
Боль, %	39,1(95%ДИ 19,2;59,1)	17,4(95%ДИ 4,9;38,7)	0,227
Желание хирургического лечения, %	86,9(95%ДИ 73,2;100,0)	69,6(95%ДИ 47,1;86,8)	0,133

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], тест Вилкоксона; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), метод МакНемара; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0083$.

Терапия кломифеном ухудшила состояние трех пациентов (13%(95%ДИ 2,8;33,6)) – отмечалось появление боли в грудных железах, которая отсутствовала на момент назначения.

На фоне лечения летрозолом отмечена положительная динамика – все исследованные показатели статистически значимо улучшились, таблица 8.

**Таблица 8. Динамика результатов обследования пациентов на фоне
лечения летрозолом**

Показатель	Исходно (n=41)	Динамика (n=41)	р
Степень гинекомастии справа	2[2;3]	1[1;2]	<0,001
Степень гинекомастии слева	2[2;3]	1[1;2]	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	256,9 [101,8; 305,1]	166[95,5; 213,8]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	12,8[10,3;16,3]	19,3[15,3; 24,1]	<0,001
Боль, %	36,6(95%ДИ 22,1;53,1)	2,4(95%ДИ 0,1;12,8)	<0,001
Желание хирургического лечения, %	90,2(95%ДИ 76,9;97,3)	26,8(95%ДИ 14,2;42,9)	<0,001

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], тест Вилкоксона; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), метод МакНемара; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0083$.

Нежелательных явлений не отмечено.

При сравнении величин изменения изучаемых параметров установлено, что лечение летрозолом оказывает лучший эффект в отношении выраженности гинекомастии, снижения уровня эстрадиола, а также уменьшает число пациентов, желающих устранить ее хирургически, таблица 9.

Таблица 9. Изменение величин исследуемых параметров

Показатель	Кломифен (n=23)	Летрозол (n=41)	p
Степень гинекомастии справа	0[0;-1]	-1[0;-1]	0,007
Степень гинекомастии слева	0[0;0]	0[0;-1]	0,003
Эстрадиол, пмоль/л	45,8[25,8;90,5]	-31,7[-8,8;-90,8]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	5,7[3,3;8,4]	6,7[3,6;9,8]	0,436
Боль, %	-34,8(95%ДИ -15,3;-54,2)	-34,1(95%ДИ -20,1;-50,6)	0,823
Желание хирургического лечения, %	-17,4(95%ДИ -1,9;-32,9)	-63,4(95%ДИ -46,9;-77,9)	0,001

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], U тест Манна-Уитни; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), χ^2 с поправкой Йетса; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0083$.

Дополнительным преимуществом проводимой терапии стала нормализация уровня общего тестостерона у всех пациентов с его низким уровнем как в группе кломифена (исходно 52,2% (95%ДИ 30,6;73,2)), так и в группе летрозоло (исходно 41,5(95%ДИ 26,3;57,9)), различия статистически не значимы, $p=0,5726$, χ^2 с поправкой Йетса.

3.3 Дальнейшее наблюдение за пациентами

До проведения медикаментозной терапии желание подвергнуться хирургическому лечению высказали 20 из 23 мужчин группы кломифена и 37 из 41 мужчины группы летрозоло. Таким образом, исходно желание подвергнуться хирургическому лечению присутствовало у 57 из 64 пациентов – 89,1(95%ДИ 81,4;96,7)%. Проведенная медикаментозная терапия устранила это желание у 4 пациентов группы кломифена и 26 пациентов группы летрозоло, итого у 46,9(95%ДИ 34,6;59,1)% мужчин, рисунок 2.

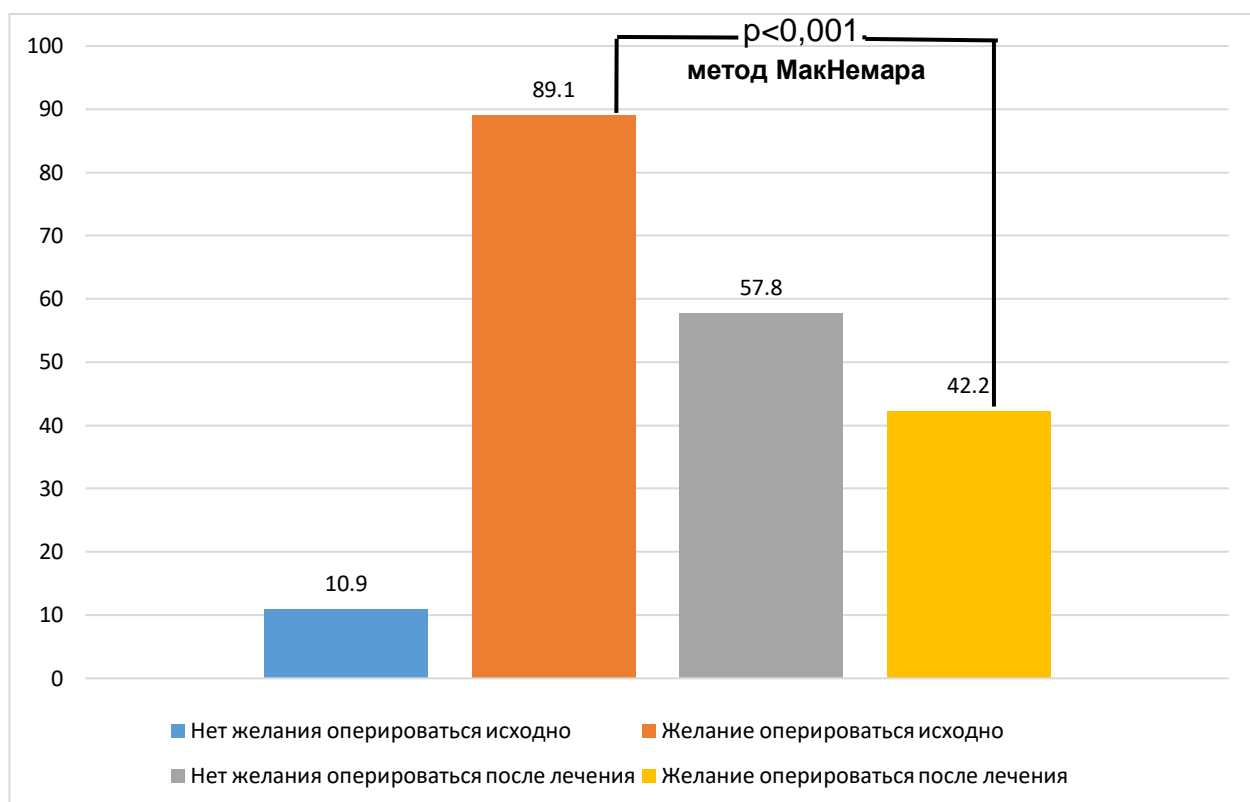


Рисунок 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от желания подвергнуться хирургическому лечению

Пациенты, недовольные результатами медикаментозной терапии (27 человек), были направлены на хирургическое лечение. За 30 пациентами с эффективным лечением было продолжено наблюдение. Результаты обследования пациентов в динамике через год представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты обследования пациентов в динамике

Показатель	Исходно (n=30)	Динамика (n=30)	p
ИМТ, кг/м ²	28,9[27,2;30,8]	27,2[25,9;31,1]	0,023
Степень гинекомастии справа	1[1;1]	1[1;2]	0,005
Степень гинекомастии слева	1[1;2]	1[1;2]	0,005
Эстрадиол, пмоль/л	165,8[67,1;214,3]	185,7[75,4;271,4]	0,0068
Общий тестостерон, нмоль/л	17,5[14,8;22,0]	12,0[9,3;14,9]	<0,001
Боль, %	0,0(95%ДИ 0,0;11,6)	16,7(95%ДИ 5,6;34,7)	0,026
Желание хирургического лечения, %	0,0(95%ДИ 0,0;11,6)	36,7(95%ДИ 19,9;56,1)	<0,001

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], тест Вилкоксона; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), метод МакНемара; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0071$.

За время наблюдения отмечалась отрицательная динамика достигнутых результатов – статистически значимо увеличилась степень выраженности гинекомастии, что сопровождалось статистически значимым снижением уровней тестостерона и повышением уровней эстрадиола. У 16,7(95%ДИ 5,6;34,7)% пациентов персистировал болевой синдром (различия статистически не значимые), и 36,7(95%ДИ 19,9;56,1)% мужчин высказали желание устранить гинекомастию хирургически (различия статистически значимые). Результаты сравнения пациентов с отрицательной динамикой гинекомастии и без таковой представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты обследования пациентов в зависимости от динамики гинекомастии

Показатель	Отрицательная динамика (n=11)	Без динамики (n=19)	p
Возраст, лет	31[27;33]	32[30;38]	0,157
ИМТ, кг/м ²	30,0[26,9;31,1]	28,9[27,2;29,9]	0,524
ИМТ, кг/м ² через год	31,1[28,3;32,5]	26,3[25,1;27,6]	<0,001
Степень гинекомастии справа исходно	2[2;2]	2[2;2]	1,0
Степень гинекомастии справа после медикаментозной терапии	1[1;1]	1[1;1]	0,966
Степень гинекомастии справа через год	2[2;2]	1[1;1]	<0,001
Степень гинекомастии слева исходно	2[1;3]	2[2;3]	0,497
Степень гинекомастии слева после медикаментозной терапии	1[1;2]	1[1;2]	0,865
Степень гинекомастии слева через год	2[2;3]	1[1;2]	0,001
Длительность с дебюта, нед.	13[9;14]	14[11;15]	0,470
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3[8,0;13,9]	9,5[8,5;13,7]	0,581
АСТ, ЕД/мл	23[18;28]	24[22;30]	0,349
АЛТ, ЕД/мл	28[21;36]	33[24;40]	0,287
Креатинин, мкмоль/л	77,5[62,6;90,7]	73,0[65,7;83,6]	0,932
Мочевина, ммоль/л	5,2[4,4;5,7]	5,4[4,2;6,3]	0,524
ЛГ, ЕД/л	3,9[3,9;4,3]	4,4[3,3;5,0]	0,497
Пролактин, мЕд/л	158[152;199]	186[118;286]	0,734

ГСПГ, нмоль/л	28,1[16,4;34,1]	31,5[23,8;40,2]	0,372
Эстрадиол исходно, пмоль/л	281,9[62,1;325,2]	126,9[73,7;297,7]	0,470
Эстрадиол после медикаментозной терапии, пмоль/л	192,8[152,1;234,6]	152,6[64,0;205,5]	0,307
Эстрадиол через год, пмоль/л	239,8[74,1;297,1]	132,7[75,4;262,1]	0,419
Общий тестостерон исходно, нмоль/л	9,7[8,6;11,5]	13,1[10,7;16,3]	0,002
Общий тестостерон после медикаментозной терапии, нмоль/л	16,1[13,3;19,3]	19,9[15,6;24,7]	0,077
Общий тестостерон через год, нмоль/л	9,1[7,3;10,1]	14,5[12,1;19,4]	<0,001
АФП, МЕ/мл	1,0[0,8;1,1]	1,0[0,7;1,3]	1,0
Боль исходно, %	45,5(95%ДИ 16,7;76,6)	36,8(95%ДИ 16,3;61,6)	0,938

Примечание: для количественных признаков Me[25%;75%], U тест Манна-Уитни; для качественных признаков %(95% Доверительный интервал), χ^2 с поправкой Йетса; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,002$. ИМТ – индекс массы тела, АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрасфераза, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, АФП - альфа-фетопротеин.

Пациенты с персистенцией гинекомастии имели статистически значимо более высокий ИМТ и более низкий уровень общего тестостерона через год после отмены медикаментозной терапии по сравнению с пациентами с сохраняющейся ремиссией. Учитывая выявленную ассоциацию нами был проведен дополнительный статистический анализ годовой динамики ИМТ и общего тестостерона в группе с персистенцией гинекомастии и без таковой. У мужчин с персистенцией гинекомастии отмечалось статистически значимое увеличение ИМТ (тест Вилкоксона, $p=0,018$, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,025$), что сопровождалось статистически значимым снижением уровня общего тестостерона (тест Вилкоксона, $p=0,012$, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,025$), в то время как у пациентов с ремиссией гинекомастии отмечалось статистически значимое снижение ИМТ (тест Вилкоксона, $p<0,001$, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,025$), что сопровождалось статистически значимым увеличением уровня общего тестостерона (тест Вилкоксона, $p<0,001$, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,025$).

Таким образом, согласно итоговым результатам исследования примененная медикаментозная терапия дезактуализировала необходимость хирургического лечения гинекомастии у 29,7(95%ДИ 18,9;42,4)% мужчин. Итоговое распределение пациентов на момент завершения исследования в зависимости от желания подвергнуться хирургическому лечению представлено на рисунке 3.

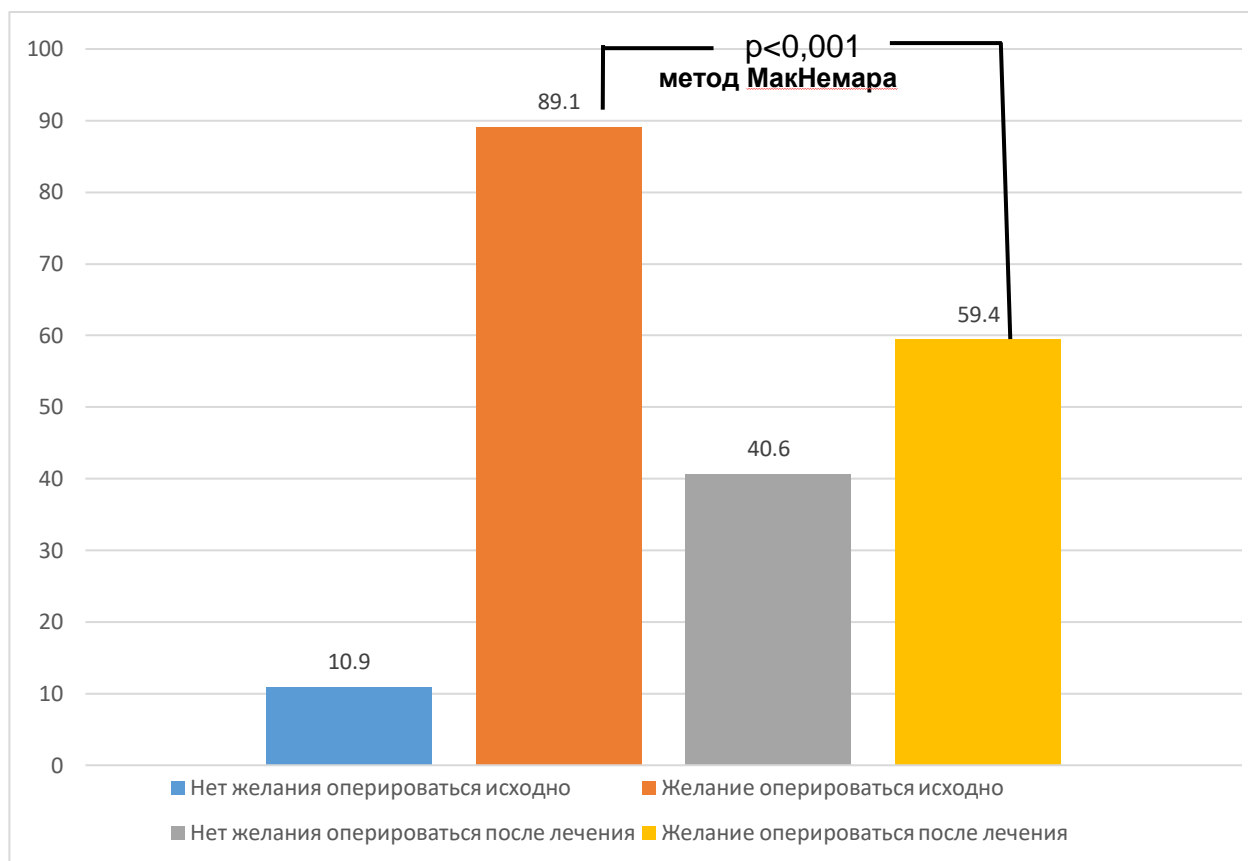


Рисунок 3. Итоговое распределение пациентов (%) в зависимости от желания подвергнуться хирургическому лечению

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Известно, что гинекомастия связана с различными эндокринными, генетическими нарушениями, системными заболеваниями, паранеопластическими процессами, или может быть ятрогенной [52]. Гинекомастия может развиваться при гиперпролактинемии, гепатопатии, дефиците или избытке ферментов стероидогенеза, гормонально-активных опухолях или дефиците тестостерона [38]. Чаще всего в основе острых эндокринных форм гинекомастии лежит нарушение баланса между эстрогенами и андрогенами [41]. Лечение синдромов, вызвавших гинекомастию зависит от этиологии, но гинекомастия сама по себе устраняется, как правило, хирургически, а использование медикаментозной терапии является обсуждаемым [30]. Возможно ее стоит применять в случаях гинекомастии, обусловленной нарушением баланса между эстрогенами и андрогенами, если заболевание не является запущенным, и регресс гинекомастии еще возможен. Потенциально у таких мужчин можно рассчитывать на уменьшение грудной железы, и хирургическое лечение не понадобится. В связи с этим, учитывая отсутствие в литературе данных о характеристиках острых эндокринных форм гинекомастии, не связанных с препубертатной и пубертатной патологией, а также данных об эффективности медикаментозной терапии у таких пациентов, нами было проведено четыре этапа исследований. В рамках первого этапа было проведено сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование взрослых мужчин с острой истинной гинекомастией с целью оценки характеристик ее разных патогенетических форм. В рамках второго этапа было проведено ретроспективное, сравнительное исследование с целью оценки влияния медикаментозной терапии острой истинной гинекомастии у взрослых мужчин кломифеном или летрозолом. В рамках третьего этапа было проведено проспективное несравнительное наблюдательное исследование с целью оценки случаев персистенции гинекомастии и желания проведения

хирургического вмешательства после ранее успешно проведенного медикаментозного лечения. В рамках четвертого этапа было проведено ретроспективное сравнительное исследование между группой пациентов с отрицательной динамикой гинекомастии и пациентами без отрицательной динамики. Дизайн исследований подробно описан в разделе «Материалы и методы исследования».

Было установлено, что с 2020 по 2024 гг. обращаемость мужчин в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ с жалобами на острую истинную гинекомастию прогрессивно увеличивается, составляя 5,4% в 2020 г., 4,9% в 2021 г., 6,5% в 2022 г., 7,3% в 2023 г., и 14,4% в 2024 г., различия являются статистически значимыми. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, по данным центра изучения грудной железы в Манчестере, обращаемость пациентов с гинекомастией выросла с 113 мужчин в 2018 году, до 158 мужчин в 2020 году [108]. Авторы исследования полагают, что полученные показатели связаны не только с тем, что увеличилась частота гинекомастии, но и с тем, что улучшилась выявляемость этого заболевания в первичном звене, и около 17% случаев гинекомастии было диагностировано врачами общей практики [108]. Но в нашей работе вся диагностика осуществлялась исключительно специалистами ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ, и применялась единая диагностическая схема, кроме того, в анализ включались случаи только острой гинекомастии, поэтому мы считаем, что полученные данные отражают увеличение частоты острой гинекомастии у мужчин.

У одного из пациентов нашей выборки гинекомастия была обусловлена наличием семиномы с гиперпродукцией ХГ. В других работах авторы описывают роль рецепторов ХГ в тканях грудной железы у мужчин в развитии гинекомастии [109]. Возможно, этим фактом была обусловлена гинекомастия у мужчины с семиномой, но все-таки более вероятно, что в случае нашего пациента гинекомастия развилась не вследствие прямого действия ХГ на грудную железу, а опосредованного его действия через гиперандрогению, а

далее гиперэстрогению [110]. Еще у одного мужчины гинекомастия была обусловлена гиперпролактинемией вследствие пролактиномы с гипогонадизмом. Кроме того, гиперпролактинемия обусловила еще два случая гинекомастии, однако сама она являлась ятрогенной. Хотя пролактин не имеет ведущей роли в развитии гинекомастии, и она редко выявляется при изолированной гиперпролактинемии, тем не менее он может стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток грудной железы у мужчин при наличии локальной высокой чувствительности к эстрогенам [111]. Еще в двух случаях медикаментозной гинекомастии, она была вызвана приемом дигоксина и нифедипина. В отношении дигоксина доподлинно известно, что он способен связываться с рецепторами эстрогена и вызывать гинекомастию [112]. Самой многочисленной группой медикаментозной гинекомастии являлись пациенты, принимавшие разные препараты анаболических стероидов в целях атлетической стимуляции. Эти результаты сопоставимы с данными других исследователей. Появление гинекомастии широко описано у бодибилдеров и спортсменов после введения ароматизирующихся андрогенов (анаболических стероидов) [107]. Для пациентов, принимающих анаболические стероиды был характерен статистически значимо меньший возраст, а также снижение уровня ЛГ и повышение уровня тестостерона. Это является важным аспектом, так как подавление уровня ЛГ может являться маркером, позволяющим выявить воздействие анаболических стероидов у мужчин с высоким андрогенным статусом, которые отрицают медикаментозную атлетическую стимуляцию [113]. Итого, число случаев гинекомастии, обусловленных эндокринно-активными опухолями, составило 1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0) случаев, а медикаментозными причинами — 32,5% (95% ДИ 25,2; 39,8)). Другими исследователями также установлено, что около 20% гинекомастии вызывается лекарствами или экзогенными химическими веществами [74]. Это сопоставимо с величинами, полученными в обследованной нами выборке.

У 11,2% (95% ДИ 6,4; 16,1)) мужчин гинекомастия являлась гепатогенной. Для этих мужчин было характерно статистически значимое повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз, что логично, так как эти признаки являются критериями гепатопатии. Кроме этого, для них был характерен высокий уровень эстрадиола. У 7,5% (95% ДИ 3,4; 11,6)) гинекомастия была обусловлена повышением ГСПГ. Так как у этих пациентов не было иных причин для развития гинекомастии, кроме повышения ГСПГ, а ГСПГ вырабатывается печенью, то, по нашему мнению, такую гинекомастию следует также считать гепатогенной. Итого, в нашей выборке выявлено 18,7% (95% ДИ 12,7; 24,8) случаев гепатогенной гинекомастии. Данных по частоты гепатогенной гинекомастии в литературе не представлено, что связано с разной интерпретацией патогенеза. Так, некоторые авторы не относят гинекомастию к гепатогенной даже при циррозе печени, а объясняют ее патогенез не гепатопатией как таковой, а повышением уровнем ГСПГ, который связывает тестостерон более активно (что приводит к снижению его биологически активной свободной фракции, нарушая андрогенный/эстрогенный баланс), чем эстрадиол, приводя к гинекомастии [114]. Другие авторы подтверждают роль гепатопатии в нарушении метаболизма активации и инактивации эстрогенов в печени [5]. Таким образом, хотя связь гинекомастии с заболеваниями печени очевидна, текущие данные по патогенезу противоречивы, и механизм развития заболевания у разных пациентов может отличаться.

47,5% (95% ДИ 39,8; 55,2) случаев составила эндокринная неопухолевая форма гинекомастии, обусловленная избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Известно, что ведущую роль в развитии грудных желез занимают половые гормоны [38]. Поскольку у мужчин существует баланс между эстрогенами и андрогенами, любое патологическое состояние или прием лекарств, которые увеличивают уровень циркулирующих эстрогенов или уменьшают уровень циркулирующих

андрогенов, может вызвать гинекомастию [26]. Известно, что повышенная выработка лептина при ожирении может стимулировать активность ароматазы в жировой ткани, рост эпителиальных клеток в грудной железе и повышать их чувствительность к эстрогенам [115]. Повышение активности ароматазы в жировой ткани может быть и не связанным с лептином, а быть генетически обусловленным [116]. Кроме того, как на фоне ожирения, так и без такового, у мужчины может встречаться гипогонадизм, для которого характерно снижение уровня тестостерона и, следовательно, изменение баланса в сторону увеличения действия эстрогенов [93]. Подобные признаки наблюдались у обследованных нами мужчин. Так как описанные патологические изменения потенциально обратимы, эти мужчины могут рассматриваться как кандидаты на медикаментозное лечение как эндокринных нарушений, так и гинекомастии [117].

Мы исследовали эффективность двух часто используемых препаратов для лечения истинной гинекомастии у мужчин с избытком массы тела — кломифена и летрозолола [116]. Кломифен — препарат из группы селективных модуляторов эстрогенов, который конкурирует с эндогенными эстрогенами за связывание с эстрогенными рецепторами и изменение их активности. Он может выступать как антагонист, так и агонист эстрогенных рецепторов [92]. Кломифен специфически связывается с эстрогенными рецепторами в гипоталамусе и гипофизе, что приводит к увеличению секреции гонадотропных гормонов и, как следствие, увеличивает секрецию как андрогенов, так и эстрогенов [118]. Наличие данного эффекта было продемонстрировано и в нашем исследовании — препарат вызывал увеличение уровня эстрадиола и тестостерона.

Летрозол — препарат из группы ингибиторов ароматазы, который полностью блокирует цитохром P450 ароматазу (которая обильно представлена в жировой ткани мужчин), прекращая конверсию андрогенов в эстрогены, что приводит к увеличению выработки андрогенов и снижению

уровней эстрогенов [93,119]. Наличие данного эффекта было подтверждено в нашей работе. Таким образом, потенциальный положительный эффект этих препаратов при гинекомастии может обуславливаться повышением уровня андрогенов в обоих случаях, а также рецепторным антиэстрогенным эффектом в случае кломифена и снижением уровня эстрадиола в случае летрозолола. Итогом этого может быть уменьшение объема, болевого синдрома и отека грудных желез у мужчин при гинекомастии [6]. В исследование по оценке эффективности медикаментозного лечения гинекомастии было включено 64 мужчины, разделенные на две группы – пациенты, получающие кломифен (n=23) и летрозол (n=41). Обе группы были сопоставимы по исходным исследуемым параметрам, кроме показателей билирубина и АЛТ. Но этот факт не мог оказать влияния на результаты исследования, так как абсолютные значения этих параметров соответствовали нормальным значениям, и гепатопатии не было выявлено ни у одного из включенных в исследование пациентов.

На фоне лечения кломифеном не было установлено статистически значимых различий в исследуемых показателях, за исключением уровня эстрадиола и тестостерона, которые возросли. Отмечались и нежелательные явления: терапия кломифеном ухудшила состояние трех пациентов (13% (95% ДИ 2,8; 33,6)) — отмечалось появление боли в грудных железах, которая отсутствовала на момент назначения лечения. Это может объясняться тем, что кломифен представляет собой комбинацию двух изоформ — энкломифена и зукломифена, и, индивидуально, у некоторых пациентов может проявляться в большей степени эффект агонистической формы — зукломифена, что ухудшает их состояние [92].

На фоне лечения летрозолом отмечена положительная динамика — все исследованные показатели статистически значимо улучшились. При сравнении величин изменения изучаемых параметров было установлено, что лечение летрозолом оказывает лучший эффект в отношении выраженности

гинекомастии, снижения уровня эстрадиола, а также уменьшает число пациентов, желающих устранить ее хирургически. До проведения медикаментозной терапии желание подвергнуться хирургическому лечению высказали 20 из 23 мужчин группы кломифена и 37 из 41 мужчины группы летрозолола. Следовательно, исходно желание подвергнуться хирургическому лечению присутствовало у 57 из 64 пациентов – 89,1(95%ДИ 81,4;96,7)%. Проведенная медикаментозная терапия устранила это желание у 4 пациентов группы кломифена и 26 пациентов группы летрозолола, итого у 46,9(95%ДИ 34,6;59,1)% мужчин. Дополнительным преимуществом проводимой терапии являлась нормализация уровня общего тестостерона у всех пациентов с его низким уровнем как в группе кломифена, так и в группе летрозолола. Пациенты не довольные результатами медикаментозной терапии (27 человек) были направлены на хирургическое лечение.

Прямых сравнительных исследований между ингибиторами ароматазы и антиэстрогенами в литературе не представлено, однако опубликованы работы, в которых было продемонстрировано, что сочетанное применение ингибитора ароматазы и антиэстрогена более эффективно, чем использование только антиэстрогена [120]. В отношении монотерапии антиэстрогенами было установлено, что у мужчин с гинекомастией отмечается уменьшение болезненности и размера груди, но ни у одного пациента не наблюдалось полной ремиссии [90,91]. Лечение ингибиторами ароматазы некоторыми авторами рассматривается как альтернатива хирургическому лечению [93]. Представлены исследования о положительном влиянии ингибиторов ароматазы при гинекомастии [95]. Тем не менее доказательств их долгосрочной эффективности мало [94,121]. Кроме того, необходимо учитывать потенциальные неблагоприятные последствия, что требует проведения дальнейших проспективных исследований.

Для оценки долгосрочной эффективности медикаментозного лечения за 30 пациентами довольными медикаментозным лечением гинекомастии было

продолжено наблюдение. За год наблюдения отмечалась отрицательная динамика – статистически значимо увеличилась степень выраженности гинекомастии, что сопровождалось статистически значимым снижением уровней тестостерона и повышением уровней эстрадиола. У 16,7(95%ДИ 5,6;34,7)% пациентов персистировал болевой синдром (различия динамики статистически не значимые), и 36,7(95%ДИ 19,9;56,1)% мужчин высказали желание устранить гинекомастию хирургически (различия динамики статистически значимые). Результаты работ других авторов по оценке персистенции гинекомастии после того или иного лечения ограничены, так как мало публикаций об отдаленных результатах. В двух работах демонстрируется связь между стадией гинекомастии и эффективностью консервативного лечения. Указывается, что на 1-2 стадиях эффективна фармакотерапия и пациенты остаются довольны результатами, но на 3 и более стадии медикаментозная терапия неэффективна, и следует использовать хирургическое лечение [110,122]. Исследователи отмечали случаи рецидива гинекомастии после разных видов лечения, в том числе после хирургического вмешательства, однако сравнить эти данные с нашими не представляется возможным, так как использовалась сочетанная терапия [122].

В нашем исследовании пациенты с персистенцией гинекомастии имели статистически значимо более высокий ИМТ и более низкий уровень общего тестостерона через год после отмены медикаментозной терапии по сравнению с пациентами с сохраняющейся ремиссией. Учитывая выявленную ассоциацию нами был проведен дополнительный статистический анализ годовой динамики ИМТ и общего тестостерона в группе с персистенцией гинекомастии и без таковой. У мужчин с персистенцией гинекомастии отмечалось статистически значимое увеличение ИМТ, что сопровождалось статистически значимым снижением уровня общего тестостерона, в то время как у пациентов с ремиссией гинекомастии отмечалось статистически значимое снижение ИМТ, что сопровождалось статистически значимым

увеличением уровня общего тестостерона. Полученные результаты подтверждают патогенетическую роль нарушения баланса андрогены/эстрогены в патогенезе гинекомастии, и существенную негативную роль ожирения. Зависимость между частотой встречаемости гипогонадизма и выраженности ожирения была неоднократно подтверждена в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [123-125]. Установлено, что частота гипогонадизма при избытке массы тела составляет 29,1%, а при выраженном ожирении ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) - 75% [124,125]. Кроме того, было установлено, что 19,3% мужчин с ожирением имеют сочетанный дефицит тестостерона и гиперэстрогении. Частота сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении составила от 8,1% при нормальном ИМТ до 55,6% при 3 степени ожирения [126]. Следовательно, результаты нашего исследования и других работ указывают на то, что ожирение является независимым фактором риска снижения продукции тестостерона и повышения эстрадиола у мужчин, изменением соотношения андрогенов к эстрогенам, развитию и прогрессии гинекомастии.

Согласно итоговым результатам исследования примененная медикаментозная терапия дезактуализировала необходимость хирургического лечения гинекомастии у 29,7(95%ДИ 18,9;42,4)% мужчин. Другими исследователями представлена эффективность медикаментозного лечения от 64% до 90%, однако в этих работах была продемонстрирована только краткосрочная эффективность, а случаи персистенции не учитывались [104,127-129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным ГНЦ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава России число обращений мужчин с острой гинекомастией прогрессивно увеличивается. В обследованной выборке основными причинами гинекомастии являлись прием пациентами анаболических стероидов, нарушения функции печени и увеличение массы тела с формированием

изменений уровней половых гормонов. Для пациентов, принимавших анаболические стероиды, было характерно медикаментозно обусловленное повышение уровней тестостерона и эстрадиола, что сопровождалось подавлением гонадотропной функции гипофиза. Повышение эстрадиола также было характерно для пациентов с гепатогенной формой гинекомастии и мужчин с избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Оба вида исследованного медикаментозного лечения (кломифеном или летрозолом) приводили к увеличению выработки тестостерона. Терапия кломифеном не приводила к снижению уровня эстрадиола, а лечение летрозолом статистически значимо снижало этот показатель. В отношении гинекомастии терапия кломифеном не улучшала состояние пациента, а в некоторых случаях даже ухудшила его. Использование летрозола уменьшало выраженность гинекомастии и снижало число пациентов, желающих устранить ее хирургически. Однако у ряда пациентов при дальнейшем наблюдении отмечалась персистенция гинекомастии, что в нашем исследовании было связано с рецидивом гипогонадизма на фоне отрицательной динамики массы тела. Ограничением результатов исследования является то, что выборка пациентов была сформирована исключительно в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ, и характеристики гинекомастии в других выборках могут отличаться. Поскольку часть данных была получена ретроспективно, доступная информация была ограничена, и рандомизации не проводилось, для подведения окончательных итогов об эффективности медикаментозной терапии гинекомастии ингибиторами ароматазы целесообразно проведение мультицентрового рандомизированного проспективного исследования достаточной мощности.

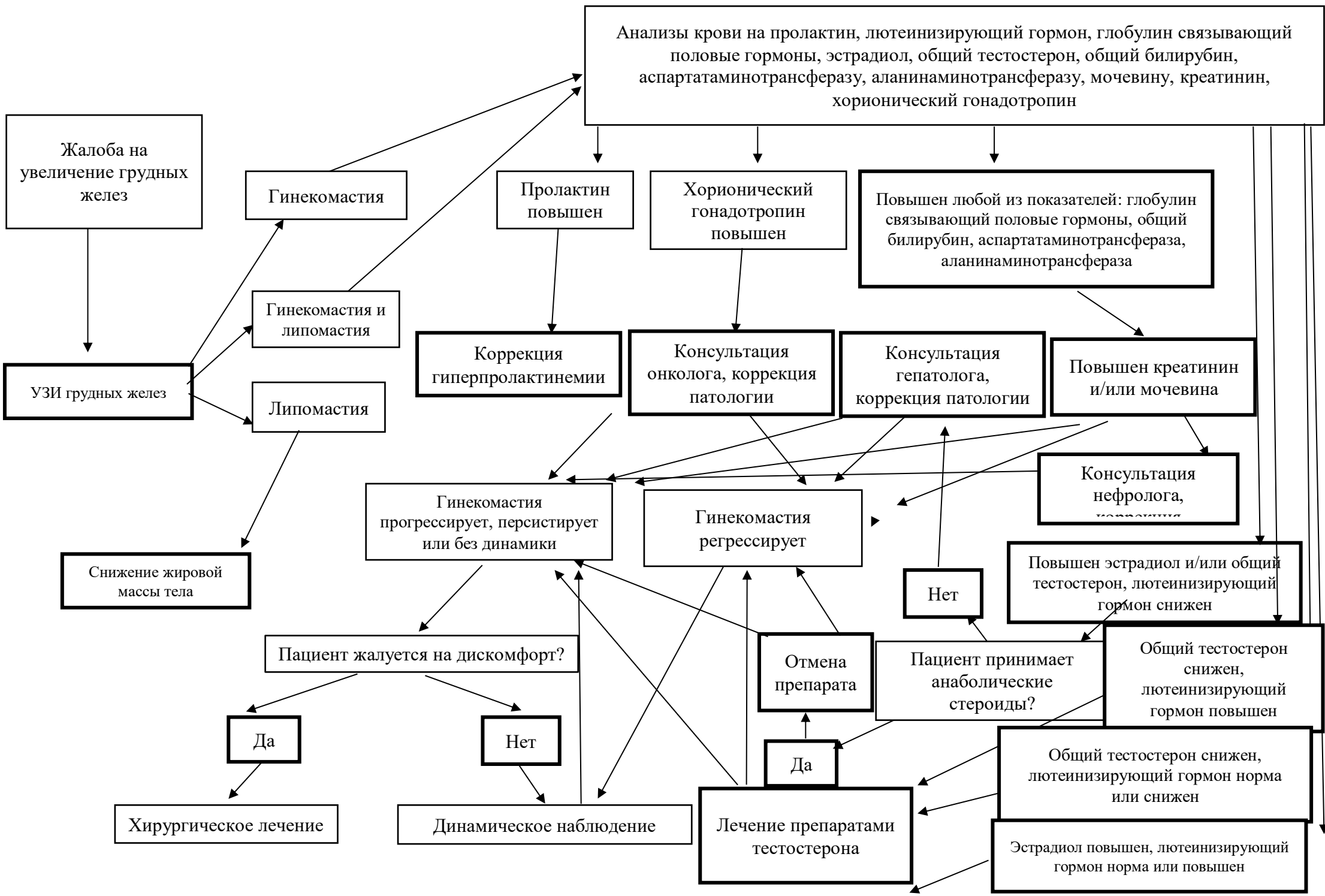
ВЫВОДЫ

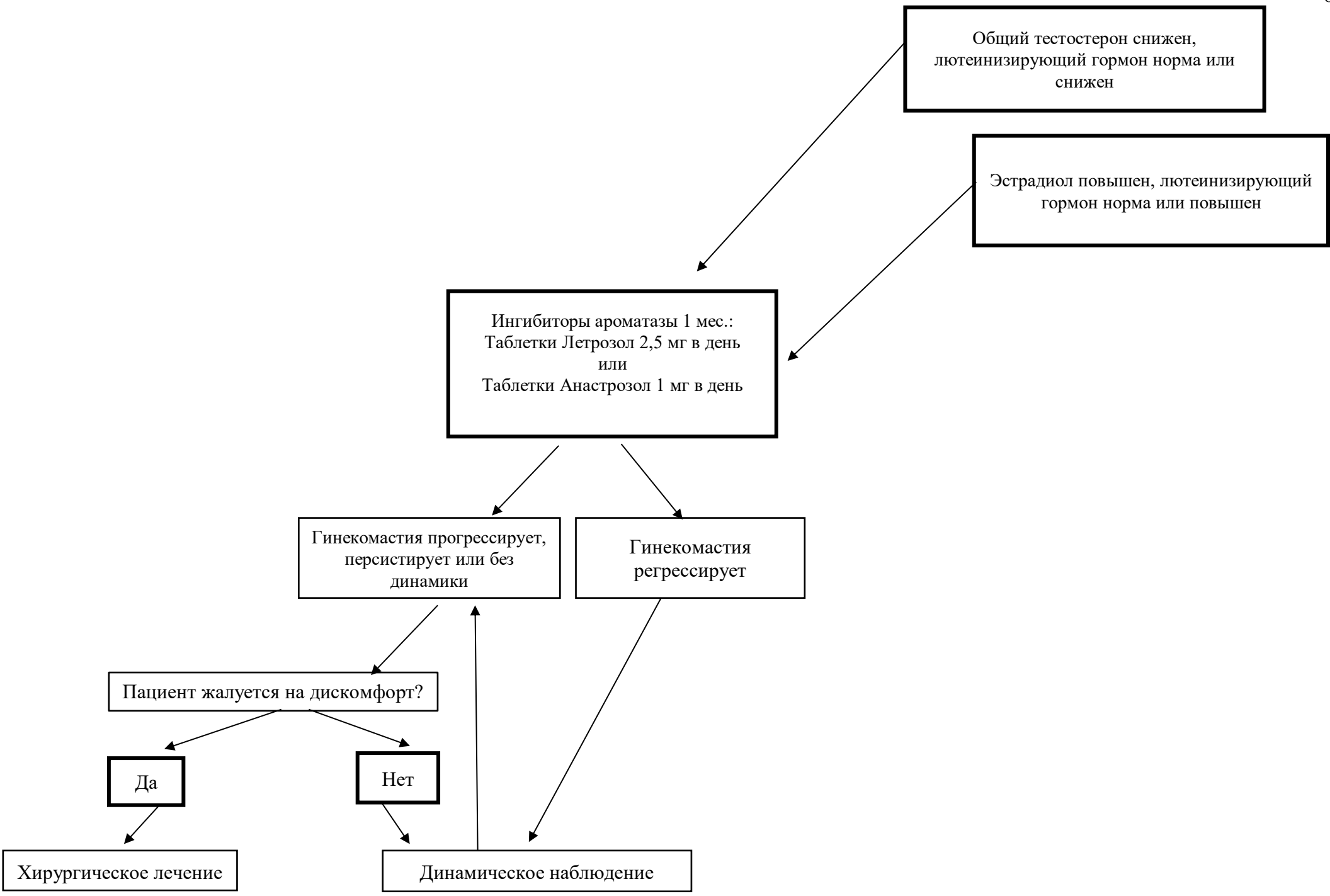
1. Наиболее частой причиной острой ятрогенной гинекомастии является прием анаболических стероидов.
2. Наиболее частой причиной острой не ятрогенной гинекомастии является увеличение массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов.
3. Терапия острой гинекомастии препаратом антиэстрогена малоэффективна, и может приводить к ухудшению состояния грудных желез.
4. Терапия острой гинекомастии препаратом ингибитора ароматазы уменьшает ее выраженность и снижает число мужчин, желающих устранить гинекомастию хирургически.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая рост случаев острой гинекомастии и ее основные выявленные причины рекомендуется проведение профилактических мероприятий, направленных на недопущение избытка жировой массы тела и приема анаболических стероидов в целях атлетической стимуляции.
2. У пациентов с острой гинекомастией, обусловленной снижением уровня тестостерона и/или повышением уровня эстрадиола, целесообразно провести лечение ингибитором ароматазы.
3. При успешной медикаментозной терапии острой гинекомастии рекомендуется дальнейшее наблюдение за пациентами, так как в ряде случаев отмечается ее рецидив.
4. С целью оптимизации ведения мужчин с острой гинекомастией рекомендуется использовать разработанный лечебно-диагностический алгоритм, представленный на рисунке 4.

Рисунок 4. Алгоритм диагностики и лечения острой гинекомастии взрослых мужчин





СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза,

АСТ - аспаргатаминотрансфераза,

АФП - альфа-фетопротеин,

ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективной жидкостной хроматографии с
танDEMной масс-спектрометрией,

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон,

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны,

ДИ – доверительный интервал,

ИМТ – индекс массы тела,

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,

ИХЛА - иммунохемилюминисцентный анализ,

ЛГ – лютеинизирующий гормон,

ТТГ – тиреотропный гормон,

УЗИ – ультразвуковое исследование,

ХГ – хорионический гонадотропин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, Bang AK, Juul A, Jørgensen N. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):555-566. doi: 10.1530/EJE-16-0643. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28179453.
2. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007 Sep 20;357(12):1229-37. doi: 10.1056/NEJMcп070677. PMID: 17881754.
3. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 Feb;48(2):338-40. doi: 10.1210/jcem-48-2-338. PMID: 429488.
4. Jerome ML, Valcarce V, Lach L, Itriago E, Salas AA. Infant body composition: A comprehensive overview of assessment techniques, nutrition factors, and health outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2023 Oct;38 Suppl 2(Suppl 2):S7-S27. doi: 10.1002/ncp.11059. PMID: 37721459; PMCID: PMC10513728.
5. Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., Петунина Н.А. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (52): 30–39. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39
6. Kanakis G, L Nordkap, A K Bang, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management *Andrology*. 2019 Nov;7(6):778-793. doi: 10.1111/andr.12636. Epub 2019 May 16.
7. Yu XF, Yang HJ, Yu Y, Zou DH, Miao LL. A Prognostic Analysis of Male Breast Cancer (MBC) Compared with Post-Menopausal Female Breast Cancer (FBC). *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0136670. doi: 10.1371/journal.pone.0136670. PMID: 26313461; PMCID: PMC4551848.
8. Brinton LA. (2011) Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100, 814–818.

9. Biesma HD, Schouten PC, Lacle MM, Sanders J, Brugman W, Kerkhoven R, Mandjes I, van der Groep P, van Diest PJ, Linn SC. Copy number profiling by array comparative genomic hybridization identifies frequently occurring BRCA2-like male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Dec;54(12):734-44. doi: 10.1002/gcc.22284. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26355282.
10. Laitman Y, Keinan Boker L, Liphsitz I, Weissglas-Volkov D, Litz-Philipsborn S, Schayek H, Friedman E. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Apr;150(3):631-5. doi: 10.1007/s10549-015-3340-4. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25788227.
11. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):595-604. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3. Erratum in: *Lancet*. 2006 Jun 3;367(9525):1818. PMID: 16488803.
12. Nachtigall C. Verlaufsbeobachtungen über die physiologische Brustdrüsenschwellung der Neugeborenen [Progress observations on physiological swelling of the breast in newborn infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* (1902). 1965 Aug;113(8):497-8. German. PMID: 5857136.
13. Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, O'Brien P, Simmons PS. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Oct;23(5):305-11. doi: 10.1016/j.jpag.2010.03.002. Epub 2010 May 21. PMID: 20493740.
14. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Steendahl U, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr Res*. 2002 Nov;52(5):682-6. doi: 10.1203/00006450-200211000-00012. PMID: 12409513.
15. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr*. 1990 Mar;116(3):450-5. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82843-4. PMID: 2137877.

16. Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, Tomova A, Li J, Agarwal A. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health*. 2007 Aug;41(2):126-31. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.03.010. PMID: 17659215.
17. Kilic M, Kanbur N, Derman O, Akgül S, Kutluk T. The relationship between pubertal gynecomastia, prostate specific antigen, free androgen index, SHBG and sex steroids. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(1-2):61-7. doi: 10.1515/jpem.2011.112. PMID: 21528817.
18. Mieritz MG, Rakê LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman ML, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Juul A. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3752-9. doi: 10.1210/jc.2015-2836. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26287961.
19. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-Veje C, Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun;19(3):197-203. doi: 10.1097/MED.0b013e3283535614. PMID: 22499221.
20. Lee KO, Chua DY, Cheah JS. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Jan;32(1):101-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03755.x. PMID: 2331807.
21. Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, Krause M, Holmboe SA, Egeberg Palme DL, Winge SB, Mørup N, Carlsen E, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Main KM, Juul A, Skakkebaek NE, Jensen TK, Jørgensen N. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional study with annual investigations over 21 years. *Hum Reprod*. 2018 Jun 1;33(6):998-1008. doi: 10.1093/humrep/dey090. PMID: 29659832.

22. Akgül S, Kanbur N, Derman O. Pubertal gynecomastia: what about the remaining 10%? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Sep;27(9-10):1027-8. doi: 10.1515/jpem-2014-0017. PMID: 24859510.
23. Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, Aliferis C, Lymberis C, Panitsa C, Batrinos M. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol.* 1994 Nov-Dec;21(6):579-87. doi: 10.1080/03014469400003582. PMID: 7840497.
24. WILLIAMS MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J Med.* 1963 Jan;34:103-12. doi: 10.1016/0002-9343(63)90044-5. PMID: 14000906.
25. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol.* 1972 Apr;57(4):431-7. doi: 10.1093/ajcp/57.4.431. PMID: 5012934.
26. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Nov;10(11):684-98. doi: 10.1038/nrendo.2014.139. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25112235.
27. Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, Bloemena E, Mulder JW. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):74-80. doi: 10.1097/00000478-200001000-00009. PMID: 10632490.
28. Rochefort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacol Ther.* 1983;23(2):193-216. doi: 10.1016/0163-7258(83)90013-x. PMID: 6366826.
29. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch Dis*

Child. 2012 May;97(5):403-9. doi: 10.1136/archdischild-2011-300584. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412043.

30. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102. doi: 10.1159/000185497. PMID: 11546925.

31. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem.* 2001 Nov;38(Pt 6):596-607. doi: 10.1258/0004563011900993. PMID: 11732643.

32. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1348-57. doi: 10.1210/jcem.83.4.4697. PMID: 9543166.

33. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Aug;81(8):3063-7. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768875. PMID: 8768875.

34. Sattin RW, Roisin A, Kafrissen ME, Dugan JB, Farer LS. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984 Sep-Oct;99(5):504-10. PMID: 6435165; PMCID: PMC1424620.

35. Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):633-8. doi: 10.1016/0002-9343(84)90353-x. PMID: 6486139.

36. Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17 alpha-hydroxyprogesterone, delta4-androstenedione, estrone, and 17 beta-estradiol: evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes

implicated in steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Aug;49(2):284-91. doi: 10.1210/jcem-49-2-284. PMID: 457848.

37. Gudín JA, Laitman A & Nalamachu S. (2015) Opioid related endocrinopathy: Table 1. *Pain Med* 16(suppl 1), S9–S15.

38. Vargatu I. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2016 Jan-Mar;12(1):113. doi: 10.4183/aeb.2016.113. PMCID: PMC6586758.

39. Boddi V, Barbaro V, McNieven P, Maggi M, Rotella CM. Present and future association between obesity and hypogonadism in Italian males. *Arch Ital Urol Androl.* 2014 Mar 28;86(1):26-32. doi: 10.4081/aiua.2014.1.26. PMID: 24704928.

40. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B, De Rocco Ponce M, Foresta C. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jul;44(7):1617-1625. doi: 10.1038/s41366-020-0568-9. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32203110.

41. Birzniece V. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2455. doi: 10.1056/NEJMc1313169. PMID: 24350955.

42. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, Rella M, Palma G, Calderoni I, Siciliano E, Lops P, Giorgino F, Natalicchio A. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022 May 15;23(10):5522. doi: 10.3390/ijms23105522. PMID: 35628332; PMCID: PMC9143684.

43. Leisegang K, Bouic PJ, Menkveld R, Henkel RR. Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014 May 7;12:34. doi: 10.1186/1477-7827-12-34. PMID: 24885899; PMCID: PMC4019561.

44. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3673-80. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082. PMID: 10523013.
45. Шпаков А.О., Деркач К.В. Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия. *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1
46. Tena-Sempere M, Barreiro ML. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Feb 25;188(1-2):9-13. doi: 10.1016/s0303-7207(02)00008-4. PMID: 11911940.
47. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, Caccioppoli C, Giorgino F, Cignarelli A. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 25;23(15):8194. doi: 10.3390/ijms23158194. PMID: 35897769; PMCID: PMC9330735.
48. Bai J, Liu Y, Niu GF, Bai LX, Xu XY, Zhang GZ, Wang LX. Relationship between adiponectin and testosterone in patients with type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21(1):65-70. doi: 10.11613/bm.2011.013. PMID: 22141209.
49. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356944; PMCID: PMC8294624.
50. Yeap BB, Knuiman MW, Divitini ML, Handelsman DJ, Beilby JP, Beilin J, McQuillan B, Hung J. Differential associations of testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol with physical, metabolic and health-related factors in community-dwelling men aged 17-97 years from the Busselton Health Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81(1):100-8. doi: 10.1111/cen.12407. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24428256.

51. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health*. 2019 Jan;37(1):12-18. doi: 10.5534/wjmh.180017. Epub 2018 May 16. PMID: 29774669; PMCID: PMC6305865.
52. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — №3. — С. 8-15. [Yashina YuN, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Sovremennyye predstavleniya ob epidemiologii, etiologii i patogeneze ginekomastii. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2014;3:8-15 (In Russ.).]
53. Barros AC, Sampaio Mde C. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(3):187-97. doi: 10.1590/s1516-31802012000300009. PMID: 22790552; PMCID: PMC10876201.
54. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, André S. Prolactin receptor expression in gynaecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology*. 2008 Jul;53(1):56-61. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03059.x. PMID: 18613925.
55. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia--a critical review. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:621-6. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01240.x. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22040098.
56. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Nov;234(22):3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28889207.
57. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 May;48(5):798-802. doi: 10.1210/jcem-48-5-798. PMID: 372208.

58. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55. doi: 10.1210/er.2009-0041. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20573783.
59. Bercovici JP, Tater D, Khoury S, Charles JF, Floch J & Leroy JP. (1981) Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogenproducing tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 53, 1291–1296.
60. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2012 Oct 1;106(5):586-94. doi: 10.1002/jso.23112. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22473597.
61. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012 Jan-Feb;25(1):31-42. doi: 10.5301/JN.2011.8481. PMID: 21748720.
62. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985 Oct;6(4):245-9. doi: 10.1016/s0272-6386(85)80181-5. PMID: 4050782.
63. Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, Suzuki Y, Shinohara H, Yamamoto T. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol Jpn.* 1991 Aug;26(4):435-9. doi: 10.1007/BF02782811. PMID: 1916151.
64. Castilla-García A, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, Batista-López N, González-García C, Jorge-Hernández JA, Hernández-Nieto L. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1987 Nov 30;20(3):255-60. doi: 10.1016/0376-8716(87)90035-4. PMID: 3125031.
65. La Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I, Yee WC, Fischbeck KH. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular

atrophy. *Nat Genet.* 1992 Dec;2(4):301-4. doi: 10.1038/ng1292-301. PMID: 1303283.

66. Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, LeGuern E, Tardieu S, Chadarevian R, Giral P, Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3893-901. doi: 10.1210/jcem.87.8.8780. PMID: 12161529.

67. Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., Калинин Н.Ю. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15Q21.2. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(2):79-84. <https://doi.org/10.14341/probl12446>

68. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat.* 2012 May;33(5):887-94. doi: 10.1002/humu.22046. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22334387.

69. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):271-321. doi: 10.1210/edrv-16-3-271. Erratum in: *Endocr Rev* 1995 Aug;16(4):546. PMID: 7671849.

70. Cho YR, Jones S, Gosain AK. Neurofibromatosis: a cause of prepubertal gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Mar;121(3):34e-40e. doi: 10.1097/01.prs.0000299299.46365.7e. PMID: 18317084.

71. Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 May;71(5):569-78. doi: 10.1007/s00228-015-1835-x. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25827472; PMCID: PMC4412434.

72. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive

functions. *Eur J Endocrinol*. 2015 Aug;173(2):R47-58. doi: 10.1530/EJE-15-0080. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25805894.

73. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med*. 2014 May;48(10):820-6. doi: 10.1136/bjsports-2014-093526. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24632537; PMCID: PMC4033149.

74. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012 Dec;32(12):1123-40. doi: 10.1002/phar.1138. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23165798.

75. DiRaimondo CV, Roach AC, Meador CK. Gynecomastia from exposure to vaginal estrogen cream. *N Engl J Med*. 1980 May 8;302(19):1089-90. PMID: 7366629.

76. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):479-85. doi: 10.1056/NEJMoa064725. PMID: 17267908.

77. Alesini D, Iacovelli R, Palazzo A, Altavilla A, Risi E, Urbano F, Manai C, Passaro A, Magri V, Cortesi E. Multimodality treatment of gynecomastia in patients receiving antiandrogen therapy for prostate cancer in the era of abiraterone acetate and new antiandrogen molecules. *Oncology*. 2013;84(2):92-9. doi: 10.1159/000343821. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23128186.

78. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969 Jun;44(235):291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291. PMID: 5785179; PMCID: PMC2020314.

79. Avci A, Erol B, Eken C, Ozgok Y. Nine cases of nonpalpable testicular mass: an incidental finding in a large scale ultrasonography survey. *Int J Urol*. 2008 Sep;15(9):833-6. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02120.x. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18662173.

80. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb;21(1):56-83. doi: 10.1093/humupd/dmu042. Epub 2014 Jul 19. PMID: 25038770.
81. Chau A, Jafarian N, Rosa M. Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. *Am J Med*. 2016 Aug;129(8):776-91. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.009. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26844632.
82. Muñoz Carrasco R, Alvarez Benito M, Muñoz Gomariz E, Raya Povedano JL, Martínez Paredes M. Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. *Eur Radiol*. 2010 Dec;20(12):2797-805. doi: 10.1007/s00330-010-1867-7. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20571799.
83. Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, DePeri ER & Perez EA. (2007) The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc* 82, 297–300.
84. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554979.
85. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 16;106(7):e2848. doi: 10.1210/clinem/dgab311. PMID: 20525905.
86. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone

transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3469-78. doi: 10.1210/jcem.84.10.6078. PMID: 10522982.

87. Benveniste O, Simon A, Herson S. Successful percutaneous dihydrotestosterone treatment of gynecomastia occurring during highly active antiretroviral therapy: four cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 15;33(6):891-3. doi: 10.1086/322637. Epub 2001 Aug 10. PMID: 11512095.

88. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004 Jul;145(1):71-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.057. PMID: 15238910.

89. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health.* 2003 Oct-Dec;15(4):359-63. doi: 10.1515/ijamh.2003.15.4.359. PMID: 14719418.

90. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast.* 2004 Feb;13(1):61-5. doi: 10.1016/j.breast.2003.10.005. PMID: 14759718.

91. James R, Ahmed F, Cunnick G. The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J.* 2012 Nov-Dec;18(6):620-1. doi: 10.1111/tbj.12033. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23078360.

92. Rodriguez KM, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Aug;17(11):1561-7. doi: 10.1080/14656566.2016.1204294. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27337642; PMCID: PMC5009465.

93. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.* 1999 Jun;6(2):315-24. doi: 10.1677/erc.0.0060315. PMID: 10731125.

94. Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, Emeribe U, Agbo F, Lowe E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2975-8. doi: 10.1210/jc.2008-2527. Epub 2009 May 26. PMID: 19470631.
95. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):808-15. doi: 10.1200/JCO.2005.12.013. PMID: 15681525.
96. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1737-42. doi: 10.1097/01.ju.0000176461.75794.f8. PMID: 16217274.
97. Perdonà S, Autorino R, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De Sio M, Bianco AR, Di Lorenzo G. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):295-300. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70103-0. PMID: 15863377.
98. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Кац Л.Е. Гинекомастия // Эндокринная хирургия. 2012. Т. 1. С. 18-23
99. Webster MH. Plastic surgery of the breast. *Practitioner.* 1980 Apr;224(1342):406-8. PMID: 6107902.
100. Sarkar A, Bain J, Bhattacharya D, Sawarappa R, Munian K, Dutta G, Naiyer GJ, Ahmad S. Role of Combined Circumareolar Skin Excision and Liposuction in Management of High grade Gynaecomastia. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014

Apr;7(2):112-6. doi: 10.4103/0974-2077.138354. PMID: 25136214; PMCID: PMC4134643.

101. Boljanovic S, Axelsson CK, Elberg JJ. Surgical treatment of gynecomastia: liposuction combined with subcutaneous mastectomy. *Scand J Surg.* 2003;92(2):160-2. doi: 10.1177/145749690309200209. PMID: 12841558.

102. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J.* 2011 May-Jun;17(3):246-55. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01080.x. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21477170.

103. Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image.* 2015 Sep;15:141-8. doi: 10.1016/j.bodyim.2015.08.004. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26408934.

104. Berger O, Landau Z, Talisman R. Gynecomastia: A systematic review of pharmacological treatments. *Front Pediatr.* 2022;10:978311. Published 2022 Nov 1. doi:10.3389/fped.2022.978311

105. Инструкция по применению к препарату Кломифен https://www.vidal.ru/drugs/clomifene_18487

106. Инструкция по применению к препарату Летрозол https://www.vidal.ru/drugs/letrozole_29301

107. Calzada L, Torres-Calleja J, Martinez JM, et al. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci.* 2001 Aug 17;69(13):1465-9. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01227-9. PMID: 11554608.

108. Bromley HL, Preston M, Walter L, et al. Assessing the impact of a gynaecomastia assessment and treatment infographic in primary care in Greater Manchester. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(3):174-180. doi:10.1308/rcsann.2021.0149

109. Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):375-382. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328306a07c>
110. Swerdloff RS, Ng JCM. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. [Updated 2023 Jan 6]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105/>
111. Carlson HE, Kane P, Lei ZM, Li X, Rao C V. Presence of Luteinizing Hormone/Human Chorionic Gonadotropin Receptors in Male Breast Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4119-4123. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031882>
112. Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, Wilson YA, Lynn Loriaux D. Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-46-2-338>
113. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0709-z>
114. Bahnsen M, Gluud C, Johnsen SG. Pituitary-testicular Function in Patients with Alcoholic Cirrhosis of the Liver. *European Journal of Clinical Investigation*. 1981;11:473-479 <https://doi.org/10.1111/j.13652362.1981.tb02016.x>
115. Dunder B, Dunder N, Erci T, et al. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(10):929-34. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.10.929>
116. Stárka L, Hill M, Pospíšilová H, Dušková M. Estradiol, obesity and hypogonadism. *Physiol Res*. 2020;69(2):S273-S278. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934510>

117. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):1067-1075
118. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril.* 2015;103:595–604
119. Stephens S, Polotsky A. Big Enough for an Aromatase Inhibitor? How Adiposity Affects Male Fertility. *Semin Reprod Med.* 2013;31(04):251-257. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345272>
120. Zervoudis S, Iatrakis G, et al. Gynecomastia treatment with tamoxifen or tamoxifen followed by letrozole: prototype clinical study. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int. Ed.* 2024;38(2):99-106 (). DOI: 10.61873/XVQY6568
121. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4428–4433
122. He, W., Wei, W., Zhang, Q. *et al.* A retrospective cohort study of tamoxifen versus surgical treatment for ER-positive gynecomastia. *BMC Endocr Disord* **23**, 62 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01310-9>
123. Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68, № 3. С. 113-120. DOI: 10.14341/probl13129.
124. Niederberger, C. Re: Determinants of Testosterone Recovery after Bariatric Surgery: Is It Only a Matter of Reduction of Body Mass Index? *J. Urol.* 2014, 191, 753–754.]
125. Gouda SI, Aboelnaga MM, Elbeltagy AMG, Elbaz A. Testosterone deficiency in non-obese type 2 diabetic male patients. *Arch Ital Urol Androl.* 2022 Dec 27;94(4):464-469. doi: 10.4081/aiua.2022.4.464. PMID: 36576479

126. Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией: Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.01.02 / Павлова Зухра Шарпудиновна; [Место защиты: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. - Москва, 2022. - 48 с.

127. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynaecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980;95(2):177-180. doi:10.1530/acta.0.0950177

128. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*. 2000;66(1):38-40.

129. Mannu GS, Sudul M, Bettencourt-Silva JH, Tsoti SM, Cunnick G, Ahmed SF. Role of tamoxifen in idiopathic gynecomastia: A 10-year prospective cohort study. *Breast J*. 2018;24(6):1043-1045. doi:10.1111/tbj.13080