

А.Н. ОРАНСКАЯ,
А.М. МКРТУМЯН,
МГМСУ, Москва

Болезнь без возраста, болезнь без времени

У этой болезни нет возраста, она не щадит ни новорожденных, ни глубоких стариков. Эта болезнь не имеет времени, у нее скрытое начало, как правило, медленная манифестация и постепенное развитие основных клинических симптомов заболевания.

Симптомы этого заболевания достаточно легко поддаются коррекции при использовании заместительной терапии. Хотя само по себе это заболевание не летально, оно может приводить к серьезным осложнениям, таким, как ИБС, остеопороз, сахарный диабет, которые уже могут представлять угрозу для жизни. Эта загадочная болезнь – гипогонадизм.

Гипогонадизм – клинический и/или лабораторный синдром, обусловленный снижением уровня андрогенов в организ-

ме с одновременным, как правило, нарушением репродуктивной функции. Мужской гипогонадизм – нарушение синтеза и секреции тестостерона (клетки Лейдига) и выработки семенной жидкости (семявыносящие канальцы).

Существует несколько классификаций данного состояния. Приведем одну из них:

- первичный гипогонадизм (врожденный, приобретенный);
- вторичный гипогонадизм (врожденный, приобретенный);
- редкие формы гипогонадизма;
- гипогонадизм как симптом других эндокринных заболеваний;
- гипогонадизм как симптом других неэндокринных заболеваний;
- гипогонадизм как проявление возрастного дефицита андрогенов.

Гипогонадизм может развиваться в любом возрасте и при разных

обстоятельствах. Следует учитывать, что частота приобретенных форм гипогонадизма существенно превышает частоту врожденных форм (4, 8). Тестостерон вырабатывается в подавляющем количестве в яичках, около 5% его синтезируется в надпочечниках. Достоверно известно, что уровень общего тестостерона начинает снижаться после 30 лет у мужчин примерно на 1-2% в год. К 80 годам он составляет примерно 40% от уровня мужчины 25-летнего возраста. При этом уровень ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды; син.: секс-стероид связывающий глобулин, тестостерон-связывающий глобулин сыворотки) растет обратно пропорционально снижению уровня тестостерона. Таким образом, получаются своеобразные «ножницы», в результате чего уровень свободного тестостерона снижается на 3-4% в год.

В норме секреция тестостерона имеет выраженный циркадный ритм с максимальным уровнем гормона в ранние утренние часы и минимальным уровнем в промежуток 15-17 часов. Данный ритм наблюдается с периода полового созревания примерно до 35-40 лет, а после 2-го пика половой активности в возрасте 40-45 лет приобретает стертый характер. Цикличность секреции практически нивелируется у пожилых мужчин. В связи с этим половая активность в ранние утренние часы снижается с возрастом.

Идеальным вариантом ЗГТ тестостероном является трансдермальное введение препарата. Согласно рекомендациям ISA, ISSAM, EAU при заместительной терапии возрастного андрогенодефицита препаратами выбора являются неинвазивные формы короткого действия, например трансдермальные гели, в России это препарат Андрогель, который лишен многих недостатков пероральных и внутримышечных форм тестостерона и обладает всеми необходимыми качествами – от удобства применения до эффективности лечения.

Дополнительными причинами изменения уровня тестостерона могут быть: нарушение кровоснабжения тестикулярной ткани, вызванное различными причинами; уменьшение числа клеток Лейдига; снижение числа или чувствительности рецепторов к лютеинизирующему гормону на поверхности клеток Лейдига; нарушение механизмов обратной отрицательной связи с нарушением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона. Кроме изменений собственно синтеза тестостерона происходит изменение соотношения андрогенов и эстрогенов за счет повышения уровня последних на фоне ускорения ароматизации андрогенов во внегонадной ткани. Эстрогены в свою очередь подавляют секрецию гонадотропинов. Таким образом, возникает механизм «порочного круга» по формированию симптомокомплекса андропаузы.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) является предшественником тестостерона. Уровень ДГЭА снижается после 40 лет на 10-15% каждый год и, таким образом, является дополнительной причиной снижения уровня общего тестостерона с возрастом. Метаболиты ДГЭА являются более активными, чем он сам.

«Маски» гипогонадизма очень многолики и могут проявляться в разные периоды жизни мужчины. Именно это обуславливает междисциплинарный подход к данной патологии и необходимость участия многих специалистов различных медицинских профилей в терапии данного состояния. Одна из самых частых и наиболее ранних – это «маска» избыточного веса. Сегодня достаточно широко известен тот факт, что на фоне падения содержания тестостерона в сыворотке наблюдается увеличение содержания жировой ткани в организме. Обусловлено это следующими факторами: во-первых, собственно снижением уровня продукции тестостерона в результате различных причин; во-вторых, усилением активности ароматазы жировой ткани, при-

водящей к относительной гиперэстрогении в мужском организме; в-третьих, изменением работы гипоталамо-гипофизарной системы. Таким образом, замыкается кольцо отрицательной обратной связи. Кроме того, дифференциальная диагностика существенно затруднена тем фактом, что избыточная масса тела исходно может быть обусловлена алиментарными причинами, предшествующим диспитуитаризмом или прочими факторами неэндокринного генеза.

Стоит напомнить, что при рождении уровень тестостерона у мальчиков очень высокий, но через три месяца значения тестостерона снижаются и остаются приблизительно на одном уровне до наступления пубертата, когда происходит значительный «скачок» выработки данного гормона и начинает активно работать гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось. Исследование клиники Мэйо показало: чем ниже уровень тестостерона в 20-30 лет, тем быстрее наступает гипогонадизм. Чем выше уровень свободного тестостерона в этот период жизни, тем дольше будет нормальный уровень тестостерона у взрослого человека.

Дефицит тестостерона (гипогонадизм) является мощным стимулирующим фактором роста висцеральных адипоцитов. Тестостерон снижает количество висцерального жира, воздействуя на специфические андроген-рецепторы в адипоцитах и стимулируя аденилатциклазу, протеин-киназу А и гормонспецифичную липазу; в результате потенцируется липолиз и снижается количество жира в адипоцитах (1). Противоположным этому является процесс нехватки тестостерона, при котором ароматаза избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены (тестостерон и андростендион) в эстрогены (эстрадиол и эстрон, соответственно), которые подавляют секрецию го-

надотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона (ЛГ), что проявляется еще большим снижением уровня тестостерона.

Таким образом, первым признаком снижения уровня тестостерона может являться прибавка веса, особенно если это сопровождается формированием гиноидного типа распределения жировой ткани. Абдоминальное ожирение в сочетании с уменьшением мышеч-

Андрогель уменьшает отложения жира, снижает активность липопротеинлипазы, стимулирует липолиз, повышает чувствительность к инсулину мышечной ткани, положительно влияет на сосуды, являясь системным вазодилататором. Андрогель – это патогенетический подход в лечении метаболического синдрома и его последствий.

ной массы также может являться признаком гипогонадизма.

Ожирение, в свою очередь, это риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет и атеросклероз. У 50% мужчин, страдающих СД типа 2, выявлен недостаток тестостерона. В Массачусетском исследовании, посвященном изучению вопросов старения мужчин, при проспективном наблюдении за 1156 мужчинами в возрасте 40-70 лет, была выявлена четкая корреляция между низкими уровнями свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и риском развития инсулинорезистентности и СД типа 2. Риск составлял 1,58 при снижении уровня свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (3,9 нг/дл) и 1,89 при снижении ГСПС на 1 стандартное отклонение (15,8 нмоль/л) (12). На развитие сахарного диабета могут влиять разные факторы, в том числе употребление алкоголя, курение, возраст (для СД типа 2). В исследовании TELECOM была сделана поправка на массу тела, возраст, наличие ожирения, уровень



гликемии, потребление алкоголя и курение. Обследовано 1292 пациента и выявлена четкая отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина (11). Эти исследования четко доказывают связь между снижением уровня тестостерона и развитием инсулинорезистентности с формированием СД типа 2.

Гипогонадизм отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему, увеличивая риск развития ИБС. Walker T.C. уже в 1942 году опубликовал свою работу о положительном влиянии препаратов тестостерона на течение ИБС у мужчин. При добавлении к терапии общепринятыми средствами препаратов тестостерона было отмечено снижение выраженности симптомов заболевания, увеличении толерантности к нагрузкам, субъективное улучшение состояния пациентов. Объяснение кроется во влиянии тестостерона на сердечную мышцу. Дефицит тестостерона у мужчин приводит к формированию очагов ишемии миокарда, усугубляет риск развития ССЗ. При применении заместительной терапии препаратами тестостерона отмечено улучшение коронарного кровотока у пациентов с заболеваниями коронарных артерий (10, 15). Многие ССЗ являются наследственными, в связи с чем было проведено исследование для выяснения роли тестостерона у данных пациентов. В исследование Cincinnati myocardial infarction and hormone family study (CIMIH) были включены мужчины до 56 лет, в семьях которых имелись ССЗ. Уровень тестостерона крови у них оказал-

ся значительно ниже, чем в контрольной группе (9).

Прямые механизмы воздействия тестостерона на кардиомиоцит, на сосудистую стенку, на синтез липидов пока изучены не достаточно. Начиная с 90-х годов прошлого столетия опубликовано несколько работ по исследованию влияния препаратов тестостерона на липидный профиль. В них отмечено снижение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности на фоне терапии андрогенами (6, 13, 16). Таким образом, можно сделать вывод, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с более высоким уровнем холестерина, липопротеидов низкой плотности и с низким уровнем липопротеидов высокой плотности. Роттердамское исследование показало, что снижение уровня тестостерона коррелирует с увеличением риска развития атеросклероза. А в работе Uyanik B. S. с соавторами отмечен прирост липопротеидов высокой плотности в ответ на терапию тестостероном у пациентов с изначально нормальным уровнем тестостерона в крови (14).

Влияние тестостерона на сосудистую стенку частично объясняется обнаруженными экспериментально у животных рецепторами в сосудистой стенке к андрогенам и вероятным модулированием активности K^+ -каналов гладкомышечных клеток. В исследовании Tromps были включены 1548 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет для анализа зависимости формирования и наличия артериальной гипертензии от уровня тестостерона. Пациенты были разбиты по

группам с учетом возраста (интервал по 10 лет) и учетом ИМТ. Приведен анализ уровня общего и свободного тестостерона. Результатом работы является вывод о наличии отрицательной корреляции между уровнем тестостерона и наличием гипертензии.

Еще одной социально значимой проблемой является остеопороз. Впервые на состояние костной ткани при гипогонадизме обратили внимание еще древнегреческие врачи, описавшие частые переломы у евнухов. В эру денситометрии мы получили подтверждение данному наблюдению. Отмечено влияние уровня тестостерона на структуру костной ткани и работу остеокластов. Снижение уровня тестостерона приводит к нарушению структуры костной ткани и формированию остеопороза. Гипогонадизм является причиной 50% переломов костной ткани у мужчин после 40 лет. Таким образом, гипогонадизм является одной из самых частых причин формирования и развития вторичного остеопороза, что в свою очередь приводит к инвалидизации данной категории пациентов (5).

Клинические проявления гипогонадизма многогранны. Необходимо упомянуть еще о двух важных его проявлениях. Во-первых, это формирование депрессии на фоне дефицита тестостерона. Каждый десятый человек с гипогонадизмом страдает депрессией, каждый десятый из них пытается покончить жизнь самоубийством. Показано, что на фоне лечения гипогонадизма психотерапия дает лучшую эффективность. При назначении тестостерона настроение постепенно улучшается, выраженность депрессии ослабевает. Во-вторых, это состояние эректильной функции и сексуального поведения. Уровень тестостерона не является определяющим фактором для эрекции, однако андрогены улучшают кавернозную вазодилатацию, влияют на синтез и секрецию оксида азота. С возрастом в кавернозной ткани уменьшается число рецепторов к

Андрогель – это патогенетический подход в лечении всех проявлений гипогонадизма вне зависимости от причины его возникновения и возраста пациента. Основным критерием назначения препарата является, безусловно, низкий уровень тестостерона в крови. Однако следует заметить, что критическая нижняя граница до настоящего момента времени четко не определена.



АндроГель®
Тестостерон 1%

СТОИТ БЫТЬ МУЖЧИНОЙ!



**Восстанавливает
уровень тестостерона
до нормы**



Регистрационный номер в России: № ЛС-000869 от 03.11.2005
На правах рекламы

www.muzhskoy-doctor.ru

тестостерону и, как было сказано выше, уменьшается концентрация свободного тестостерона. Все эти факторы способствуют развитию эректильной дисфункции, которая наступит тем раньше, чем ниже был уровень тестостерона у мужчины в возрасте 25-30 лет. Нарушением эректильной функции страдают более 50% мужчин США старше 40 лет, и у 35% из них является гипогонадизм (2, 3).

«Беззвучной эпидемией» нашего столетия можно назвать мужское бесплодие. Долгое время считалось, что основной причиной бесплодного брака являются факторы женского бесплодия, но в последнее время все больше мужчин обследуются по данному поводу. Выяснено, что 5-10% мужчин в общей популяции страдают бесплодием на фоне «скрытого» гипогонадизма (8).

Клинические проявления снижения уровня тестостерона многогранны и крайне разнообразны. Изменение уровня тестостерона оказывает влияние на аденогипофизарную регуляцию в целом, вызывает не только снижение творческого потенциала, изменение эмоциональности, сексуальной активности, но и негативно влияет на минеральный, липидный и углеводный обмен, поэтому дефицит андрогенов – это проблема, объединяющая врачей многих специальностей.

Заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона известна уже достаточно давно, но не находила широкого применения. Связано это не только с недостатком знаний по проблеме гипогонадизма, но и с неудачным опытом применения препаратов тестостерона. Например, препараты тестостерона для перорального приема имеют низкую биодоступность, при инъекционных введениях концентрация тестостерона в крови крайне непостоянна, и часто выходит за рамки физиологических значений, что не совпадает с реальными физиологическими концентрациями естественного тестостерона.

Идеальным вариантом ЗГТ тестостероном является трансдермальное введение препарата. Таким препаратом является Андрогель, который лишен перечисленных недостатков и обладает всеми необходимыми качествами – от удобства применения до эффективности лечения. Согласно рекомендациям ISA, ISSAM, EAU при заместительной терапии возрастного андрогенодефицита препаратами выбора являются неинвазивные формы короткого действия, например трансдермальные гели. В России это препарат Андрогель, 1% гель для наружного применения по 50 мг тестостерона в 5 г геля. Индивидуальная суточная доза корректируется врачом, но не должна превышать 10 г в день. Гель необходимо наносить на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота, не следует наносить гель на область гениталий, так как высокое содержание этилового спирта в препарате может вызвать местное раздражение. Андрогель достаточно быстро высыхает и не требует втирания в кожу. Тестостерон в виде геля всасывается с поверхности кожи и поступает в кровоток, создавая постоянную безпиковую концентрацию в плазме в течение 24 ч. На фоне применения препарата не отмечается супрафизиологических пиковых концентраций тестостерона в течение всего периода лечения. Андрогель – это патогенетический подход в лечении всех проявлений гипогонадизма вне зависимости от причины его возникновения и возраста пациента. Основным критерием назначения препарата является, безусловно, низкий уровень тестостерона в крови. Однако следует заметить, что критическая нижняя граница до настоящего момента времени четко не определена. Так, по международным рекомендациям, когда содержание тестостерона в сыворотке крови становится менее 8 нмоль/л, требуется незамедлительное медикаментозное лечение. По нашим данным, про-

явления гипогонадизма наблюдаются у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2, когда уровень свободного тестостерона находится уже на уровне 12 нмоль/л.

Рассмотрим основные признаки для выявления гипогонадизма.

1. Клинические проявления:

- прирост массы тела, особенно с признаками гиноидного перераспределения жира;
- появление признаков артериальной гипертензии, особенно в молодом возрасте и/или у лиц с наследственной предрасположенностью;
- проявление признаков ишемии миокарда в молодом возрасте;
- развитие остеопороза у молодых лиц мужского пола;
- бесплодие;
- нарушение эрекции;
- нарушение мочеиспускания;
- изменение со стороны кровяной системы;
- возникновение частых депрессивных состояний;
- наличие гинекомастии у пациента;

2. Лабораторные проявления:

- изменения липидного профиля;
- изменение маркеров костного метаболизма;
- изменения уровня гемоглобина и эритроцитов;
- изменение содержания половых стероидов в плазме крови.

Перед назначением препаратов тестостерона необходимо провести обследование пациента для исключения диагноза рака предстательной железы, так как ее клетки являются андроген-зависимыми, дигидротестостерон является стимулятором их роста. В последнее время появляются новые данные о взаимосвязи уровня тестостерона и состояния простаты: выявлена прямая связь между уровнем тестостерона и степенью дифференцировки клеток рака предстательной железы. В частности, было выявлено, что чем ниже уровень тестостерона у пациента с раком предстательной железы, тем ме-

нее дифференцированным и более злокачественным будет процесс. Спорным остается вопрос – могут ли андрогены ускорить прогрессирование субклинического рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В период лечения, по международным рекомендациям ISA, EAU, ISSAM необходимо осуществлять регулярное (ежеквартальное в первый год и ежегодное в последующий период) наблюдение за состоянием предстательной железы: пальцевое ректальное исследование, определение простатспецифического антигена в сыворотке. На фоне лечения тестостероном частота рака достоверно не увеличивается и составляет примерно 1,1%, как в общей популяции. Сегодня считается доказанным отсутствие развития рака простаты при приеме тестостерона в рекомендуемых дозировках. Но учитывая возможное стимулирующее действие тестостерона на рост имеющейся опухоли, лечение необходимо проводить под контролем уровня ПСА. При правильном применении препарата Андрогель уровень ПСА незначительно повышается, но не превышает допустимых значений.

Применение препарата Андрогель возможно у пациентов с измененными ферментами печени.

При проведении исследований не отмечено влияния препарата на метаболизм в печени (7). Андрогель – уникальный препарат, содержащий тестостерон. Он обладает практически всеми необходимыми качествами универсального препарата заместительной гормональной терапии. Андрогель уменьшает отложения жира, снижает активность липопротеинлипазы, стимулирует липолиз, повышает чувствительность к инсулину мышечной ткани, положительно влияет на сосуды, являясь системным вазодилататором. Андрогель – это патогенетический подход в лечении метаболического синдрома и его последствий. Данный препарат сочетает в себе два важных свойства: удобство применения и физиологичность нарастания концентрации тестостерона в крови. Необходимо отметить еще одно важное свойство – это возможность сочетать данный препарат при лечении метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии с другими препаратами.

Резюмируя основные положения настоящей статьи, следует сделать следующее заключение. Мужской гипогонадизм – достаточно часто встречающееся патологическое состояние, которое может маскироваться или само маскировать ряд других соматических, кардио-

логических, психологических, эндокринных нарушений и заболеваний. Длительно существующий некомпенсированный гипогонадизм приводит к нарушению нормальному функционированию большинства органов и систем. Многие из этих клинических проявлений существенно ухудшают качество жизни, а некоторые могут быть даже летальны, например остеопоротические переломы, инфаркт миокарда на фоне метаболического синдрома и ИБС. В связи с наличием множества клинических «масок» гипогонадизма проведение исследования уровня общего тестостерона у мужчин следует проводить при наличии одного или нескольких симптомов, указывающих на наличие гипогонадизма. С целью лечения и, главное, профилактики развития различных осложнений гипогонадизма целесообразно использовать препараты тестостерона. При этом необходимо длительное применение препаратов, а также особенности мужской психологии, существенно ограничивающие возможность длительного периода самолечения пациентом без регулярного надзора врача, предъявляют высокие требования к простоте, удобству, безопасности использования препаратов тестостерона. В настоящее время одним из лучших препаратов тестостерона является Андрогель. 

Список литературы:

- Bjorntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? // *Curr Opin Lipidol.* – 1994. – 5:166–174.
- Bouloux P-MG., Wass J.A.H. Endocrinology: In: Kirby R.S., Carson C.C., Webster G.C., eds. *Impotence: Diagnosis and Management of Male erectile Dysfunction.* Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1991: 44–54.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging Study. // *J.Urol.* – 1994. – 151: 54–61.
- Francis R.M., The Effects of testosterone on osteoporosis in men. // *Clin.Endocrinol.* – 1999. – 50: 411–414.
- Katznelson L. Therapeutic role of androgens in the treatment of osteoporosis in men. // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – 12: 453–470.
- Morley J. E., Perry H. M., Kaiser F. E. et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal men: a preliminary study. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1993;41:149–152.
- Nieschlag E., Behre H.M. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E., Behre H.M., eds. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution.* 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1998: 293–328.
- Plymate S. Hypogonadism. // *Endocrinol. Metab. Clin.North Am.* – 1994. – vol.23: 749–772
- Rice T., Sprecher D.L., Borecki I.B, Mitchell L.E., Rao D.C. Cincinnati myocardial infarction and hormone family study (CIMH): family resemblance for TS in random and IM families).
- Rosano G. M., Leonardo F., Pagnotta P., Pelliccia F., Panina G., Cerquetani E., della Monica P.L., Bonfigli B., Volpe M., Chierchia S.L. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease // *Circulation.* – 1999;99:1666–1670.
- Simon et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997, feb;82(2):682–685.
- Stellato R. K., Feldman H. A., Hamdy O., Horton E. S., McKinlay J. B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* – 2000, apr;23(4):490–494.
- Tenover J. S. Effects of testosterone supplementation in the aging male // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992;75:1092–1098.
- Uyanik B. S., Ari Z., Gumus B., Yigitoglu M. R., Arslan T. Beneficial effects of testosterone undecanoate on the lipoprotein profiles in healthy elderly men // *Jpn. Heart J.* – 1997;38:73–82.
- Webb C. M., McNeil J. G., Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease // *Circulation.* – 1999. – 100: 1690–1696.
- Zgliczynski S., Ossowski M., Slowinska-Szrednicka J. et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men // *Atherosclerosis.* – 1996;121: 35–43.