

Возрастной гипогонадизм — медицинская и социальная проблема

М. А. Франк, А. И. Гомжин

Урологическое отделение МУ ГКБ № 40., г. Екатеринбург

В последнее время, все чаще появляются публикации о качестве жизни мужчин и женщин, достигших возрастной отметки в 50 и более лет. Если для женщин уже на протяжении нескольких десятков лет имеются препараты для улучшения качества жизни и купирующие симптомы климакса, то для мужчин эта тема новая. Учитывая высокую социальную значимость заболеваний, характерных для пожилого возраста, обосновано повышенное внимание к проблемам возрастных изменений в мужском организме среди врачей различных специальностей.

В Европе вопрос старения мужчины начал подниматься раньше, нежели в нашей стране, и по данным ООН средняя продолжительность жизни в развитых странах неуклонно растет: в прошлом веке она увеличилась с 49 до 79 лет и к 2010 г., как прогнозируется, составит 85 лет. В развитых странах это сопровождается уменьшением численности молодых людей и детей [1, 2, 3]. Таким образом, проблема «старения» общества диктует необходимость продления активной жизни человека, что позволит снизить все увеличивающиеся затраты на содержание и лечение нетрудоспособных пожилых людей. Причем речь идет как о продлении жизни в целом, так и о повышении ее качества. Продолжительность жизни мужчин в нашей стране гораздо ниже, однако в последние годы наметилась тенденция к ее росту [4]. Взгляд на эту проблему сквозь призму возрастного андрогенодефицита и его коррекции открывает новые возможности не только улучшения качества жизни мужчины, а реально позволяет увеличить ее продолжительность [5, 6].

Что же такое и к чему приводит дефицит тестостерона в крови у мужчин?

Тестостерон является самым важным эндогенным половым гормоном у мужчин и вырабатывается в большей степени яичками (95%) и надпочечниками. Тестостерон, как самостоя-

тельно, так и через свои основные метаболиты — дигидротестостерон (ДГТ) и эстрадиол, оказывает влияние на многие физические и умственные функции мужчины. Гормоны непосредственно воздействуют на гениталии, кости, мышцы, жировую ткань, головной мозг, кожу, волосы.

Недостаток тестостерона в крови мужчины получил название гипогонадизм (*hypogonadismus*; греч. *hypo-* + *позднелат. gonas, gonadis* половая железа, от греч. *gone* рождение, семя + *aden* железа; синоним: гипогенитализм, гонадная недостаточность) — патологическое состояние, причинами которого являются функциональная недостаточность половых желез и уменьшение продукции половых гормонов; характеризуется недоразвитием внутренних и наружных половых органов и нечеткой выраженностью вторичных половых признаков.

Различают первичный, вторичный и возрастной гипогонадизм, выделенный в отдельную группу. При первичном или гипергонадотропном гипогонадизме патологический процесс поражает непосредственно яички (орхит, травмы, крипторхизм, синдром Кляйнфельтера), что сопровождается повышенным выделением гонадотропинов в кровь. Снятие отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня ФСГ пропорционально гистологическим изменениям в половых железах и уменьшению количества сперматозоидов. Эти изменения приводят к относительной или абсолютной гипоандрогении, которая вместе с гиперпролактинемией усугубляет выраженность вторичных половых признаков и снижает функцию добавочных половых желез.

Вторичный или гипогонадотропный гипогонадизм проявляется снижением функции яичка из-за поражения гипоталамо-гипофизарной системы, возникающей на фоне различных патологических процессов (травма, опухоль гипофиза, инфекция, синдром Кальмана). Вторичное нарушение сперматогенной функции канальцев обусловлено резким снижением секреции гонадотропных гормонов, сопровождается

Франк Михаил Александрович — заслуженный врач РФ, к. м. н., зав. урологическим отделением МУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

ся падением продукции тестостерона клетками Лейдига. Кроме того, к недостаточности тестостерона могут приводить различные врожденные, хромосомные и приобретенные синдромы, их комбинации или другие состояния, природа которых до сих пор неизвестна [2, 4].

Наше сообщение посвящено проблеме возрастного гипогонадизма, который возникает у мужчин, как правило, после 45–50 лет. С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, которые, несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, существенно отличаются от происходящих у женщин, поскольку у мужчин отсутствует столь резкое, как у женщин, падение уровня гормонов, более того, репродуктивная функция в ряде случаев сохраняется до глубокой старости. У мужчин старше 50 лет гипогонадизм в большинстве случаев является следствием нарушения функции яичек и/или гипоталамо-гипофизарной регуляции. Процесс и последствия дефицита тестостерона развиваются постепенно, клинические симптомы разнообразны, неспецифичны и трудно диагностируются. Существует множество терминов для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом: «мужской климакс», «андропауза». Широкое распространение получил предложенный в 1994 году Австрийским обществом урологов термин «частичный андрогенодефицит пожилых мужчин» (*PADAM — partial androgen deficiency in aging male*), который более полно отражает происходящие изменения. В наши дни все больше отечественных и зарубежных авторов в своих работах употребляют термин «возрастной андрогенодефицит (гипогонадизм)» [3, 4].

У мужчин старше 50 лет дефицит андрогенов в большинстве случаев является следствием нейрорегуляторных нарушений на гипоталамическом и гипофизарном уровне, возрастного уменьшения размеров гипофиза и снижения числа клеток Лейдига и их способности производить тестостерон. Спад секреции тестостерона с возрастом может клинически обнаруживаться в зависимости от эндокринной способности яичек и от индивидуальной чувствительности к андрогенам. Развивающийся в результате этого относительный дефицит андрогенов часто осложняется возрастным повышением уровней ГСПС (глобулин-связывающих половых стероидов), что приводит к дальнейшему сокращению фракции свободного биологически активного тестостерона. Клинические признаки разнообразны, малоспецифичны и, следовательно, не всегда распознаются. Причиной более раннего снижения уровня тестостерона в крови могут быть: образ жизни, злоупотребление ал-

коголем, воздействие радиации, лекарственные препараты, частые стрессы и др.

Транспорт тестостерона в крови имеет свои особенности. Основное количество (98%) тестостерона в организме мужчин циркулирует в плазме в связанном с белками виде: с альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды. Только около 2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Биологически активными фракциями тестостерона являются свободная и связанная с альбумином форма тестостерона. Все фракции тестостерона имеют диагностическое значение при постановке диагноза возрастного андрогенодефицита (гипогонадизма).

По данным Массачусетского исследования, проводившегося у пожилых мужчин, уровень биодоступного тестостерона начинает снижаться уже с 30–35 лет со скоростью около 1–2% в год, а общего — с 50–55 лет на 0,8–1,6% в год, схожие изменения установлены и в других исследованиях. По данным *Vermeulen A.* (1995), в широкой популяции у мужчин в 40–60 лет гипогонадизм выявляется в 7% случаев, в 60–80 лет — 21%, у лиц старше 80 лет частота его выявляемости достигает 35% [7, 8].

Так в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона плазмы составляет около 60% от такового в возрасте 20 лет, а свободного — всего 20%. Такая разница в уровне фракций может быть объяснена в первую очередь увеличением с возрастом у мужчин содержания ГСПС (примерно на 1,6% в год), приводящим к относительному росту связанной (неактивной) формы гормона. Однако, несмотря на падение уровня общего тестостерона, его концентрация в некоторых случаях не выходит за нижние пределы нормы (< 12 нмоль/л). По этой причине и принята формулировка «частичный андрогенодефицит», показывающая, что абсолютного гипогонадизма нет, а происходит значительное снижение уровня гормона по сравнению с отмечавшимся у пациента в более молодом возрасте [4].

У мужчин с хроническими заболеваниями (такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) отмечается снижение уровня тестостерона на 10–15% больше, по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста [9].

До настоящего времени нет четко разработанных диагностических критериев дефицита андрогенов у пожилых мужчин. На какой параметр преимущественно ориентироваться при постановке диагноза — на выявленные симптомы или на концентрацию андрогенов плазмы? Уровень общего тестостерона не всегда снижается до истинно гипогонадных значений, поэтому поставить диагноз по данному показа-

телю не всегда возможно. Более информативным стало бы определение уровня свободного тестостерона, но пока такого единого точного метода нет, хотя этот показатель можно рассчитать, зная концентрацию общего тестостерона и ГСПС. При явном дефиците тестостерона информативно измерение уровня ЛГ, так как возможна органическая природа вторичного гипогонадизма вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

Поскольку поставить диагноз возрастного андрогендефицита на основании только исследования уровня тестостерона плазмы крови возможно не всегда, большое значение приобретает клиническая картина.

Это повышенная раздражительность, снижение способности и концентрации внимания, снижение когнитивных функций, памяти, депрессия, бессонница, уменьшение жизненной энергии. Немаловажным является снижение мышечной массы и силы, остеопороз, вазомоторные нарушения (внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, ощущение жара — «приливы», колебания уровня АД, кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха, повышенная потливость). Сексуальная дисфункция, проявляющаяся снижением либидо, исчезновением утренних эрекций, урежением ритма сексуальных контактов, либо их полным отсутствием, уменьшением яркости оргазма, уменьшением полового оволосения, объема и плотности яичек.

Таким образом, тестостерон играет важную роль в мужском организме, модулируя широкий круг физиологических реакций, влияя на физическую, сексуальную и эмоциональную активность.

Недостаток тестостерона приводит к снижению сексуального влечения и нарушениям эрекции у мужчин [6, 10, 11].

Для облегчения диагностической процедуры разработаны различные анкеты. Одним из наиболее простых и популярных опросников является *ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire)*, включающий вопросы:

- 1) Отмечаете ли вы снижение полового влечения?
- 2) Чувствуете ли недостаток энергии?
- 3) Ощущаете ли снижение силы и выносливости?
- 4) Снизился ли ваш рост?
- 5) Отмечаете ли вы снижение «наслаждения жизнью»?
- 6) Подвержены ли вы грусти и раздражительности?
- 7) Стала ли ваша эрекция менее сильной?
- 8) Замечали ли вы в последнее время снижение способностей к занятиям спортом?

9) Ощущаете ли потребность во сне после обеда?

10) Заметили ли вы в последнее время ухудшение работоспособности?

Положительный ответ на 1-й или на 7-й вопрос, а также положительные ответы на любые 3 других, позволяют заподозрить дефицит тестостерона.

Возможность проведения заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом позволяет смягчить или устранить его симптомы путем восстановления уровня тестостерона и его метаболитов (эстрадиола и ДГТ) в сыворотке крови до нормальных показателей. При выборе препарата следует учитывать, что приоритет отдается новым и наиболее безопасным препаратам с оптимальной фармакокинетикой [8].

В настоящее время для лечения гипогонадных состояний у мужчин имеется достаточное количество препаратов. В зависимости от пути введения современные препараты подразделяются на: пероральные, трансдермальные (пластыри, кремы, гели) и инъекционные формы.

Широко используется пероральный препарат — тестостерона ундеканат (андриол). Его особенностью является то, что всасываясь, он минуется печеночный обмен и не оказывает выраженного гепатотоксического эффекта. Но, учитывая короткий период полувыведения (2 часа), необходим трехкратный прием таблеток в сутки. Так как он является жирорастворимым препаратом, для осуществления полной адсорбции из желудочно-кишечного тракта необходим прием жирной пищи. Так же отмечается не постоянная концентрация тестостерона в крови, что зачастую выражается в перепадах настроения в течение дня.

В последние годы созданы препараты для трансдермального использования. К ним относятся гели тестостерона и дигидротестостерона, а также пластыри двух типов — скротальные, применяемые на мошонке (проницаемость кожи мошонки для андрогенов примерно в 40 раз выше, чем, например, кожи предплечья) и нескротальные, применяемые на других участках кожи. Однако ежедневное применение местных препаратов тестостерона имеет существенное ограничение по причине неудобства для пациентов.

Тестостерон может быть использован в виде кристаллических имплантантов, вводимых под кожу, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 мес. Созданы препараты тестостерона для ректального применения (в виде свечей), что позволяет избежать эффекта первичного прохождения через печень, однако такая форма препарата исполь-

зуются редко в связи с неудобством ректального применения свечей в течение дня.

Во многих странах наиболее распространены инъекционные формы эфиров тестостерона: тестостерона пропионат, тестостерона капронат и изокапронат; тестостерона энантат, тестостерона ципионат, комбинация эфиров тестостерона (сустанон 250, омнадрен 250). Данные препараты хорошо зарекомендовали себя при лечении «классических форм гипогонадизма». Частота применения сводится к одной инъекции в 3–4 недели. Для этих препаратов присущ так называемый «эффект американских горок» (в американоязычной литературе — «эффект русских горок»), связанным с неравномерным всасыванием активного вещества препарата-депо. Наблюдаются нефизиологические колебания уровня тестостерона до супрафизиологических и гипофизиологических норм [11].

Отдельного внимания заслуживает недавно появившейся в России препарат нового поколения — **Небидо®** — пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеканоеата. В одной ампуле содержится 1 000 мг тестостерона ундеканоеата в 4 мл касторового масла. Это эфир природного тестостерона, который постепенно высвобождается из депо и расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундеканоевую кислоту. Повышение сывороточного тестостерона может быть зафиксировано выше исходного уровня уже на следующий день после инъекции. Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканоеата при этом идентичны физиологическому действию тестостерона. Содержимое одной ампулы Небидо вводят глубоко в ягодичную мышцу очень медленно в течение примерно 60 с.

Применение Небидо в виде в\м инъекции каждые 12 недель (4 раза в год) обеспечивает очень устойчивые концентрации в течение продолжительного периода, при этом самые высокие и самые низкие уровни не выходят за пределы физиологической нормы, что очень важно при коррекции андрогенодефицита.

Авторы указывают, что при повторных инъекциях тестостерона ундеканоеата регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, а также эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны. При этом пациенты отмечают субъективное улучшение общего самочувствия и сексуальной функции, особенно отмечена эмоциональная стабильность при выраженном снижении жалоб на перепады настроения и проявлений тревожно-депрессивного синдрома.

Jockenhovel et al. (2005) в широкомасштабном исследовании наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне проводимой терапии,

снижение уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также увеличение минеральной плотности костной ткани при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу.

Начинать лечение препаратами тестостерона для купирования клинических симптомов возрастного андрогенодефицита и улучшения качества жизни таких пациентов следует только после проведения всех необходимых диагностических мероприятий: определение общего уровня тестостерона — снижение менее 12 нмоль/л (при его пограничных значениях и наличии симптоматики необходимо определить ГСПС и рассчитать свободный уровень тестостерона). Исключить рак предстательной железы (ректальное пальцевое исследование или УЗИ предстательной железы, уровень ПСА). Проконтролировать гематокрит (препараты тестостерона оказывают стимулирующее влияние на гемопоэз), показатель не должен превышать 50%.

К абсолютным противопоказаниям относятся наличие андрогенозависимой карциномы предстательной или грудной железы у мужчин, гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям, опухоль печени в настоящее время или в анамнезе, повышенная чувствительность к составляющим препарата.

К относительным противопоказаниям относятся нарушения сна в виде апноэ, гематокрит более 50%, ДГПЖ с симптомами обструкции.

Хотелось бы обратить ваше внимание на риски возникновения у таких пациентов ДГПЖ и рака предстательной железы. Андрогенная зависимость рака предстательной железы в настоящее время общеизвестна, и одним из основных методов лечения этого заболевания является максимальная андрогенная блокада. Проблеме взаимосвязи процессов метаболизма тестостерона и возникновения рака простаты в настоящее время посвящены многие исследования. Но уже сегодня появляются сообщения (*C. Schulman, 2006 г.*), что низкий уровень тестостерона не снижает риска развития рака простаты. Мы уже указывали выше, что возрастное снижение уровня тестостерона начинается в 35–40 лет, возникновение же рака простаты — после 50–55 лет. Более того, в многочисленных исследованиях не было показано, что высокий эндогенный уровень тестостерона является фактором риска для развития рака предстательной железы в будущем.

Что касается доброкачественной гиперплазии простаты, которая также имеет андрогенную зависимость, назначение заместительной терапии при ней не противопоказано, за исключением случаев имеющейся внутрипузырной обструкции. После устранения обструкции

назначение препаратов тестостерона проводится по общим показаниям.

Вопрос в другом. Назначение заместительной терапии препаратами тестостерона при возрастном гипогонадизме требует обязательного обследования уролога, а в процессе лечения — регулярного наблюдения.

Литература

1. Малколм К. «Революция тестостерона». Пер. С англ. Н. В. Савич. М: ИД Медпрактика М, 2005; 224.
2. С. Schulman с соавт. «Терапия андрогенами у мужчин с риском заболеваний предстательной железы». Научно-практический рецензируемый журнал «Андрология и генитальная хирургия»; 3. М. 2006.
3. Jockenhovel F.: Male Hypogonadism. UNI-MED Verlag Bremen; 2004.
4. Дедов И. И., Калинин С. Ю. «Возрастной андрогенный дефицит у мужчин». Практическая медицина. М. 2006; 240.
5. Tremblay R. R. Morales A. Canadian practice recommendations for screening, monitoring, and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. Ageing Male. 1998; 1: 213–8.
6. Nieschlag and Behre, Andrology, 2000; Springer.
7. А. А. Камалов, Е. А. Ефремов, С. Д. Дорофеев, Д. А. Клишкин «Клинические аспекты применения современных препаратов тестостерона у мужчин (обзор литературы)» РМЖ; М. 2006; 14: 12.
8. Ю. Г. Аляев, В. А. Григорян с соавт. «Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции». Научно-образовательный журнал для урологов. М. 2006; 5–6.
9. Zitzmann M., Nieschlag E.: Der Altershypogonadismus des Mannes — Diagnose und Therapie. Internist 2003; 44: 13130–1321.
10. Vermeulen, A. Horm Res. 1995; 43: 25.
11. Yassin et al. IntJ Imp R, Nov. 2003; 15: 6.

Применение андрогенов при возрастном андрогенодефиците в значительной степени улучшает качество жизни мужчин, является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и их грозных осложнений и позволяет мужчинам оставаться активными членами общества до глубокой старости.

Канефрон® Н в лечении и профилактике мочекаменной болезни

Л. В. Шаплыгии, Ц. М. Монаков

Урологический центр ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, г. Москва

Проблема профилактики и лечения мочекаменной болезни остается весьма актуальной для врачей-урологов во всех регионах нашей страны. Отмечается ежегодный прирост лиц с заболеваниями мочеполовых органов по России 1,2% [Н. А. Лопаткин, 2002]. Распространенность мочекаменной болезни среди урологических заболеваний составляет 33,9%, при этом сохраняется тенденция к ее росту. В Российской Федерации в 2000 г. по поводу нефролитиаза лечились более 570 тыс. человек. Большинству из них потребовалось оперативное лечение. К сожалению, уровень послеоперационной летальности остается достаточно высоким (около 1,3%), несмотря на снижение этого показателя в последние годы [Лопаткин Н. А., Дзеранов Н. К., 2003].

Внедрение в широкую клиническую практику современных высокотехнологичных методов разрушения камней в почках и мочевых путях не решило все проблемы лечения не-

фролитиаза. Удаление камней не избавляет больного от мочекаменной болезни. Актуальным остается вопрос о профилактике рецидивного камнеобразования после дистанционной ударноволновой литотрипсии [Михайличенко В. В., Александров В. П., Новиков И. Ф. с соавт., 2003].

Детальное изучение причин и механизмов образования почечных камней привело в последние годы к внедрению в клиническую практику лекарственных средств, влияющих на коллоидно-осмотическое состояние мочи, нормализующих экскрецию ионов кальция, фосфора, мочевой кислоты и, тем самым, способствующих замедлению роста, а также растворению уже сформировавшихся конкрементов. Медикаментозное лечение показано пациентам с мочекаменной болезнью как в раннем послеоперационном периоде после любых видов удаления (дробления) камней, так и для метафилактики в процессе их дальнейшего наблюдения и реабилитации. При наличии у пациента хронического пиелонефрита, нарушенной уродинамики, а также факторов риска развития мочекаменной болезни (проживание

Шаплыгии Леонид Васильевич — проф., начальник урологического центра ГВКГ им. Н. Н. Бурденко МО РФ, г. Москва