

А.Н. Кучмин¹, К.Б. Евсюков¹, А.А. Казаченко¹,
И.Г. Пахомова², Г.А. Милованова³

Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме. Дефицит андрогенов в процессе старения человека является предметом широкого обсуждения, потому что постепенное снижение уровня тестостерона может быть просто частью нормального процесса старения. Возрастной андрогенный дефицит у пожилых мужчин – это синдром, который характеризуется низким уровнем содержания сывороточного тестостерона и клиническими симптомами гипогонадизма. Эти симптомы включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, снижение мышечной массы, депрессию, развитие ожирения, остеопении и остеопороза, заболеваний системы кровообращения. В большинстве случаев гипогонадизм проявляется у мужчин после 60 лет, у которых уровень сывороточного тестостерона меньше 15 нмоль/л. Это условие может привести к значительному ухудшению качества жизни и может неблагоприятно влиять на функции нескольких систем и органов. Уровень тестостерона выше 15 нмоль/л обычно исключает диагноз гипогонадизма. Существует много лекарственных форм тестостерона для лечения гипогонадизма. Доступные в настоящее время внутримышечные, подкожные, трансдермальные, пероральные и буккальные препараты тестостерона являются безопасными и эффективными. Широко распространенное мнение среди врачей и пациентов заключается в том, что высокие уровни тестостерона способствуют развитию рака простаты, а низкие уровни тестостерона являются защитными и что заместительная терапия тестостероном стимулирует развитие рака предстательной железы. Однако нет доказательств того, что заместительная терапия тестостероном преобразует субклинические поражения предстательной железы в клинически обнаруживаемый рак предстательной железы. Поэтому важно, чтобы люди с подозрением на гипогонадизм проходили диагностическое обследование и, если диагноз подтвердится, получали лечение и соответствующий контроль этого процесса. Как только диагноз установлен, преимущества заместительной гормональной терапии тестостероном перевешивают риски для подавляющего большинства мужчин.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, опросники, лабораторная диагностика, тестостерон, рак предстательной железы, заместительная гормональная терапия тестостероном.

Под возрастным андрогенным дефицитом понимают клинико-лабораторный синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся дефицитом тестостерона и типичными симптомами. К последним относятся тревога, раздражительность, нарушения сна, депрессия, потливость, снижение либидо, сексуальной активности, силы эрекции и мышечной силы, повышение доли висцерального жира, снижение плотности костной ткани, снижение роста волос. Всё это приводит к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно отражается на функциях многих систем организма [1, 12].

Термин «возрастной андрогенный дефицит, или возрастной гипогонадизм» одобрен Международным обществом по изучению стареющих мужчин (ISSAM), Международным обществом андрологии (ISA), Европейской ассоциацией урологии (EAU) вместо существовавших ранее терминов «андропауза», «частичный андрогенный дефицит стареющего мужчины» [8].

В разные возрастные периоды у тестостерона преобладают те или иные биологические эффекты:

в период эмбриогенеза – половая дифференциация эмбриона по мужскому типу, в период полового созревания – эффекты вирилизации, а у взрослого мужчины тестостерон поддерживает мужской фенотип, сексуальную функцию и вызывает анаболические эффекты.

Тестостерон синтезируется в основном в половых железах. Секрецию гормона у мужчин обеспечивают гормонпродуцирующие клетки Лейдига. Процесс контролируется через гипоталамус путем синтеза гонадотропин-релизинг фактора, который в свою очередь активирует синтез тропных гормонов (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон) в гипофизе, а они уже устремляются к семенникам и надпочечникам, обеспечивая выработку тестостерона путем последовательного каскада превращений холестерина липопротеидов низкой плотности в прегненолон, дегидроэпиандростерон и андростендион. Секреция тестостерона подчинена ежедневным ритмам с максимальным пиком в ранние утренние часы (6–8 ч) и падением к вечеру (20–22 ч) [13]. В на-

стоящее время биологическое значение такой ритмической секреции тестостерона не установлено. Ежедневная продукция тестостерона у взрослого мужчины составляет около 5–7 мг.

Около 60% циркулирующего тестостерона связано с глобулином, связывающим половые гормоны; до 38% тестостерона связано и транспортируется альбумином и только 2% тестостерона циркулирует в крови в свободной фракции. Свободный тестостерон и связанный с альбумином называют биологически доступным тестостероном [1]. Свободный тестостерон способен диффундировать в клетки и оказывать немедленное биологическое действие. Метаболическая инактивация тестостерона в основном происходит в печени. При различных заболеваниях печени значительная часть андрогенов не инактивируется, а преобразуется в жировой ткани в эстрогены: тестостерон превращается в эстрадиол, а андростендион – в эстрон. Возникающая гиперэстрогемия приводит к нарушению генеративной и копулятивной функций. Способность андрогенов трансформироваться в эстрогены объясняет возникновение гинекомастии у лиц с печеночной недостаточностью.

Возрастное снижение экскреции тестостерона – естественный процесс у мужчин. Уровень свободного тестостерона начинает снижаться с 35 лет на 1,2% в год, а общего – на 0,4–1% в год. Уровень лютеинизирующего гормона повышается ежегодно на 1,3%. При этом 20–40% 50–80-летних мужчин имеют уровень тестостерона ниже, чем нижний порог нормы [3]. У мужчин наблюдаются значительные индивидуальные различия в сроках наступления возрастного андрогенного дефицита, которые обусловлены половой конституцией. По уровню тестостерона, который имеет мужчина в 20–30 лет, можно определить приблизительный возраст наступления возрастного андрогенного дефицита [1]. Помимо половой конституции, значительный вклад в сроки наступления возрастного андрогенного дефицита у мужчин оказывают тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и т. д.), которые сдвигают физиологические сроки наступления снижения секреции андрогенов в среднем на 5–7 лет [1, 7]. У мужчин с перечисленными выше заболеваниями наблюдается снижение уровня тестостерона на 10–15% по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста.

Клинические проявления андрогенного дефицита зависят от времени его возникновения и степени выраженности. Как правило, возрастной андрогенный дефицит не затрагивает пропорции тела мужчины, тембр голоса и размеры полового члена [2, 6].

Основными проявлениями возрастного андрогенного дефицита у мужчин являются снижение либидо, эректильная дисфункция, уменьшение мышечной массы и силы, увеличение жировых отложений, снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз,

быстрая утомляемость, депрессия, подавленное настроение. Однако эти симптомы не специфичны для гипогонадизма, но их наличие позволяет заподозрить дефицит тестостерона [8]. Поэтому ни один из симптомов не может считаться признаком гипогонадизма до тех пор, пока он не будет верифицирован лабораторно (выявлен низкий уровень сывороточного тестостерона) [2].

В настоящее время есть множество исследований, показывающих тесную достоверную взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и риском различной соматической патологии у мужчин [7, 8, 11]. Появляется все больше доказательств существования достоверной зависимости между низким уровнем тестостерона и патологией системы кровообращения [13, 17]. Выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [12]. Имеет место, достоверная обратная пропорциональная зависимость между содержанием тестостерона и индексом массы тела, систолической и диастолической артериальной гипертензией [17]. Андродефицит также негативно сказывается на состоянии систем гемостаза, антиоксидантной защиты, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции, гипоксии, метаболической нейропатии, нарушению липидного и углеводного обменов (прогрессирование ожирения и окислительного стресса, инсулинорезистентности), тем самым замыкая «порочный круг» неблагоприятных исходов [15].

Синергизм описанных выше патогенетических факторов, к огромному сожалению, редко оценивается в повседневной клинической практике и потому в большинстве случаев остается не диагностированным и не скорректированным [5].

Для диагностики возрастного андрогенного дефицита целесообразно использовать опросники, которые, несмотря на свою чувствительность, характеризуются низкой специфичностью. В ряде проведенных исследований было обнаружено, что чувствительность опросника для выявления андрогенной недостаточности у пожилых мужчин (Androgen Deficiency in the Aging Male – ADAM) составила 97%, опросника возрастных симптомов мужчин (Aging Male's Symptoms – AMS) – 83%, опросника Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study – MMAS) – 60%. Специфичность для ADAM составила 30%, для MMAS – 59% и для AMS – 39% [8]. Несмотря на низкую специфичность, опросник AMS, получивший наибольшее распространение, и другие опросники могут использоваться для выявления проявлений гипогонадизма как условия начала выполнения лабораторного исследования и мониторингирования клинического ответа на заместительную терапию [11].

Показателем, наиболее часто используемым для определения гипогонадизма, является измерение общего тестостерона в крови. До настоящего време-

ни, к сожалению, нет единого мнения относительно нижнего показателя общего тестостерона, свидетельствующего о наличии его дефицита, и общепринятой нижней границы нормы общего тестостерона не существует [10].

Учитывая циркадные колебания уровня тестостерона, исследованию обычно подлежит утренняя порция крови [13]. Также необходимо помнить о возможных преходящих снижениях уровня тестостерона, например на фоне различных острых заболеваний, которые должны быть своевременно распознаны и санированы, с последующим повторным определением уровня андрогенов [1, 2]. Значения общего тестостерона выше 15 нмоль/л обычно исключают диагноз гипогонадизма.

Несмотря на то, что отсутствует единое мнение и понимание о границах нормальных показателей общего тестостерона, принято считать нецелесообразным назначение заместительной гормональной терапии тестостероном при уровне общего тестостерона превышающем 12 нмоль/л (350 нг/дл). При этом полагают, что такое лечение рекомендовано мужчинам, у которых концентрация общего тестостерона не превышает 8 нмоль/л (230 нг/дл) [10]. В ряде исследований с участием мужчин в возрасте от 70–89 лет было предложено считать нижней границей уровень тестостерона меньше 6,4 нмоль/л [14].

Если уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, можно повторить измерение общего тестостерона и также определить концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, для расчета концентрации свободного тестостерона или определить эту концентрацию методом равновесного диализа [3]. В связи с трудоемкостью и дороговизной определения уровня свободного тестостерона в лабораторных условиях, широко применяется метод расчета. Для этого созданы специальные электронные калькуляторы (на сайте <http://issam.ch/freetesto.htm>), достаточно лишь ввести значения общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и альбумина. При значениях свободного тестостерона <225 пмоль/л (<65 пг/мл) рекомендовано проведение заместительной гормональной терапии тестостероном [2].

Таким образом, врачу, который занимается лечением мужчин с возрастным андрогенным дефицитом, для его диагностики и коррекции необходимо знать показатели уровней общего тестостерона, свободного (расчетного) тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола и лютеинизирующего гормона [6].

Появление эффективных и безопасных андрогенных препаратов, а также новых данных о позитивных эффектах андрогенов и важной роли дефицита тестостерона в процессе старения, интерес к заместительной гормональной терапии у мужчин значительно возрос, и в настоящее время наличие возрастного

гипогонадизма рассматривается как показание для назначения терапии [1, 7].

Тестостерон был выделен, очищен и введен в клиническую медицину в середине XX в. В настоящее время разработаны и используются препараты тестостерона с разными способами введения: трансдермальные пластыри, гели и растворы, инъекционные формы, пероральные, буккальные формы, интраназальный спрей, депонированные формы в виде подкожных капсул и т. д. [8].

Целью заместительной гормональной терапии возрастного андрогенного дефицита является восстановление уровня тестостерона до нормального физиологического уровня, что должно обеспечить уменьшение симптомов, связанных с дефицитом тестостерона, и улучшение состояния здоровья пациента [9, 14]. На биохимическом уровне целью является повышение общего тестостерона в пределах, которые считаются нормальными для здоровых людей.

Заместительная гормональная терапия, которая восстанавливает уровень тестостерона в должных физиологических значениях, обычно хорошо переносится. Даже самые распространенные побочные эффекты, связанные с терапией, как правило, возникают редко и переносятся легко, если уровень тестостерона находится в нормальном диапазоне. Тем не менее врач должен знать и контролировать уровень – возможное повышение гемоглобина и гематокрита, незначительное снижение липопротеидов высокой плотности, задержку жидкости, появление гинекомастии, акне и обострение апноэ во время сна [4].

В большинстве современных исследований доказано, а в проведенных метаанализах последних лет четко декларируется, что заместительная андрогенная терапия у мужчин с сердечно-сосудистой патологией сопровождается выраженными патогенетическими метаболическими и кардиоваскулярными эффектами: повышением чувствительности к инсулину; положительным влиянием на липидный обмен; увеличением силы и объема мышечной массы; уменьшением количества жировой ткани; уменьшением выраженности коронарных симптомов, индуцированных физической нагрузкой (стенокардия, ишемия); достоверным снижением риска атеросклероза и усилением коронарного кровотока по сравнению с исходным уровнем, а также достоверным повышением поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [9]. Поэтому целесообразно осуществлять активный мониторинг системы кровообращения у мужчин, получающих заместительную андрогенную терапию, направленный на раннее выявление кардиоваскулярной патологии, уже сегодня признаваемый как ключевое диагностическое мероприятие [14].

Достоверное улучшение качества жизни, положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем органов наблюдается на разных сроках лечения, чаще в рамках первого месяца терапии с последующим нараста-

танием положительной динамики. Для достижения максимального эффекта в отношении качества жизни требуется долгосрочная заместительная терапия [5].

Отсутствие улучшения клинических симптомов в течение разумного периода времени должно быть поводом к коррекции терапии (пересмотру доз, оценке приверженности и достигнутого уровня тестостерона, выявления других причин данных симптомов [12]. В настоящее время признанными абсолютными противопоказаниями для назначения заместительной терапии андрогенами являются только рак простаты и грудной железы [5, 16].

Доказательства того, что на фоне заместительной гормональной терапии тестостероном субклинические изменения предстательной железы трансформируются в клинически выявляемый рак предстательной железы, отсутствуют [12]. Тем не менее из-за отсутствия крупномасштабных продолжительных контролируемых исследований нельзя с полной уверенностью говорить о безопасности такой терапии в отношении риска развития рака предстательной железы. Таким образом, перед началом лечения необходимо оценить вероятность развития рака предстательной железы у больного, определив – как минимум – уровень простатического специфического антигена в крови [8].

Во время проведения заместительной гормональной терапии тестостероном рекомендуется выполнять ежегодное пальцевое ректальное исследование для выявления новых пальпируемых образований. После старта лечения необходимо проводить обследование пациентов на наличие заболевания простаты, оценивая уровень простатического специфического антигена в крови через три-шесть месяцев, 12 месяцев и далее как минимум раз в год. Уровень, достигнутый через шесть месяцев после начала лечения тестостероном, следует принять за новый исходный уровень [16].

При достаточно высоком риске рака предстательной железы (подозрительные данные пальцевого ректального/ультразвукового исследования простаты или уровень простатического специфического антигена >4 нг/мл) рекомендуется проведение биопсии предстательной железы и консультация уролога для дальнейшего клинического обследования. Во время заместительной гормональной терапии тестостероном направлять больного к урологу для обследования предстательной железы и, возможно, выполнения биопсии следует при выявлении новых пальпируемых образований в простате по данным пальцевого ректального исследования или при вызывающем беспокойство повышении уровня простатического специфического антигена. Вызывающим беспокойство следует считать повышение на 1 нг/мл от исходного значения или скорость его повышения $>0,35$ нг/мл в год [16].

Таким образом, подавляющее большинство современных исследований показывают и доказывают тесную взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и развитием ряда соматической патологии

(в первую очередь – кардиоваскулярной) у мужчин среднего и старшего возраста, поэтому более раннее выявление и своевременное начало заместительной гормональной терапии андрогенного дефицита у таких пациентов следует рассматривать как необходимую и эффективную составляющую комплексного лечения.

Позитивные эффекты заместительной гормональной терапии служат подтверждением этой гипотезы. Нет сомнений в том, что проблема андрогенного дефицита междисциплинарная, ее нельзя рассматривать в отрыве от общесоматического состояния, как изолированную урологическую или эндокринологическую проблему.

Литература

1. Дедов, И.И. Андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинченко. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
2. Древаль, А.Г. Эндокринология: руководство для врачей / А.Г. Древаль. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 544 с.
3. Корнеев, И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин / И.А. Корнеев // Андрология и генитальная хирургия – 2007. – № 2. – С. 6–9.
4. Калинченко, С.Ю. Практическая андрология / С.Ю. Калинченко, И.А. Тюзиков. – М.: Практическая медицина, 2009. – 400 с.
5. Калинченко, С.Ю. Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогенозаместительной терапии у мужчин / С.Ю. Калинченко [и др.] // Андрология и генитальная хирургия – 2014. – № 3. – С. 42–51.
6. Ниткин, Д.М. Возрастной гипогонадизм у мужчин / Д.М. Ниткин // Медицинские новости – 2008. № 8. – С. 19–22.
7. Фролов, Д.С. Коронарный кровоток у мужчин с ишемической болезнью сердца и возрастным андрогенным дефицитом / Д.С. Фролов [и др.] // Клиническая больница – 2013. – № 1 (4). – С. 161.
8. Шестаев, А.Ю. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците / А.Ю. Шестаев [и др.] // Экспериментальная клиническая урология – 2016. – № 4. – С. 80–84.
9. Araujo, A.B. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis / A.B. Araujo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 96 (10). – P. 3007–3019.
10. Bhasin, S. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts / S. Bhasin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 8 (96). – P. 2430–2439.
11. Brunton, S.A. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care / S.A. Brunton [et al.] // J Fam Pract. – 2010. – № 59. – P. 1–8.
12. Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld [et al.] // Aging Male. – 2015. – Vol. 18. № 1. – P. 5–15.
13. Martinez-Jabaloyas, J.M. DE-SDT study group. Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? / J.M. Martinez-Jabaloyas // J Sex Med – 2014. – № 11 (8). – P. 2083–2091.
14. Miner, M. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy / M. Miner [et al.] // Can J Urol. – 2014. – № 21 (3). – P. 39–54.
15. Monroe, A.K. The effect of androgens on lipids / A.K. Monroe [et al.] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2013. – № 20 (2). – P. 910–914.

16. Morgentaler, A. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months / A. Morgentaler [et al.] // J. Sex. Med. – 2014. – № 11 (11). – P. 2818–2825.
17. Scovell, J. A critical analysis of testosterone supplementation therapy and cardiovascular risk in elderly men / J. Scovell [et al.] // Can. Urol. Assoc. J. – 2014. – № 8 (5–6). – P. 356–357.

A.N. Kuchmin, K.B. Evsyukov, A.A. Kazachenko, I.G. Pahomova, G.A. Milovanova

Androgen deficiency in aging males in the practice of cardiologist

Abstract. Androgen deficiency in the aging man is an area of considerable debate because a gradual decline in testosterone may simply be part of the normal aging process. Androgen deficiency in aging males in older men is a syndrome characterized by low serum testosterone levels and clinical symptoms of hypogonadism. These symptoms include decreased libido, erectile dysfunction, decreased vitality, decreased muscle mass, increased adiposity, depressed mood, osteopenia and osteoporosis, cardiovascular disease. Hypogonadism is a common disorder in aging men with a significant percentage of men over 60 years of age having serum testosterone levels below - 15 nmol/l. This condition may result in a significant deterioration in quality of life and may adversely affect the function of multiple organ systems. Total testosterone values above 15 nmol/L usually rule out a diagnosis of hypogonadism. There are a variety of testosterone formulations available for treatment of hypogonadism. Currently available intramuscular, subdermal, transdermal, oral and buccal testosterone preparations are safe and effective. A widely held view among physicians and patients is that high testosterone levels promote the development of prostate cancer, that low testosterone levels are protective, and that testosterone replacement therapy stimulates the development of prostate cancer. There is no evidence that testosterone replacement therapy will convert sub-clinical prostatic lesions to clinically detectable prostate cancer. It is therefore very important that men with suspected hypogonadism undergo diagnostic evaluation and, if a diagnosis is confirmed, are treated and monitored. Once the diagnosis of hypogonadism is made, the benefits of testosterone replacement therapy outweigh the risks for the large majority of men.

Key words: androgen deficiency in aging males, risk factors, cardiovascular disease, questionnaires, laboratory diagnostics, testosterone, prostate cancer, testosterone replacement therapy.

Контактный телефон: +7-900-650-33-25; e-mail: konsta54@yandex.ru