

Синдром гипогонадизма у мужчин

Роживанов Р.В.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и лабораторный синдром, обусловленный снижением секреции тестостерона яичками. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы выделяют две основные формы гипогонадизма: гипергонадотропный, или первичный гипогонадизм и гипогонадотропный, или вторичный гипогонадизм, клиника, диагностика и лечение которых представлены в данной клинической лекции. *Ключевые слова:* гипогонадизм, тестостерон, гипергонадотропный гипогонадизм, гипогонадотропный гипогонадизм, лечение.

Syndrome of hypogonadism in males

Rozhivanov R. V.*

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia 117036

Abstract. Hypogonadism in men - a clinical and laboratory syndrome caused by decreased secretion of testosterone by the testes. Depending on the level of destruction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis we distinguish two main forms of hypogonadism: hypergonadotrophic or primary hypogonadism and hypogonadotropic or secondary hypogonadism, clinical manifestations, diagnosis and treatment of which are presented in this clinical lecture. *Keywords:* hypogonadism, testosterone, hypergonadotrophic hypogonadism, hypogonadotropic hypogonadism, treatment.

*Автор для переписки/Correspondence author – rrozhivanov@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2014230-34

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и лабораторный синдром, обусловленный снижением секреции тестостерона яичками. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы выделяют две основные формы гипогонадизма: гипергонадотропный, или первичный гипогонадизм и гипогонадотропный, или вторичный гипогонадизм. Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек, вследствие их поражения патологическим процессом; гипогонадотропный гипогонадизм – снижением или полным выпадением гонадотропной стимуляции яичек.

Обе формы гипогонадизма могут являться как врожденными, так и приобретенными и развиваться до и после периода полового развития. Основными причинами врожденного, препубертатного первичного гипогонадизма являются хромосомные аномалии (синдром Клайнфельтера), анорхизм, поздно леченный крипторхизм, а приобретенного – травмы, облучение, химиотерапия по поводу рака, а также другие токсические поражения яичек. Вторичный гипогонадизм является врожденным при синдроме Каллмана (аносмия в сочетании с отсутствием продукции гонадотропинов) и синдроме «фертильного евнуха» (изолированный дефицит ЛГ), в то время как приобретенным – в случаях опухолей гипофиза и гипоталамуса, в исходе их хирур-

гического лечения или лучевой терапии, кровоизлияния в опухоли.

Для препубертатного гипогонадизма характерны высокий рост (при сохраненной секреции соматотропного гормона) или карликовость (при дефиците соматотропного гормона), евнухоидные пропорции тела – длинные конечности, укороченное туловище, слабо развитая скелетная мускулатура, распределение жира по женскому типу, истинная гинекомастия, бледность кожных покровов, отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах, высокий тембр голоса, длина полового члена до 5 см, мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости, объем яичек менее 2 мл или их отсутствие в мошонке, синдром «непробужденного» либидо.

Для постпубертатного гипогонадизма характерно снижение полового влечения, урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций, пролонгированный половой акт, ослабление яркости или отсутствие оргазма, отсутствие семяизвержения, уменьшение оволосения на теле и лице, истончение волос на голове, бледность кожных покровов, половой член – 5 и более см, атоничная, умеренной пигментации и складчатости мошонка, яички более 12 мл, мягкие, дряблые при пальпации.

Наряду с чистыми формами первичного (гипергонадотропного) и вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма часто встречается их сочетание – сме-

шанный гипогонадизм, развивающийся при различных патологических состояниях: заболеваниях печени, почек, экзогенных интоксикациях, но наиболее часто эта форма гипогонадизма встречается при ожирении (метаболическом синдроме), сахарном диабете и у пожилых мужчин (возрастной гипогонадизм). Для этой формы гипогонадизма характерно уменьшение числа клеток Лейдига, их чувствительности к гонадотропинам, уменьшение скорости кровотока в яичках (компонент первичного гипогонадизма) и гипоталамо-гипофизарное истощение, уменьшение амплитуды и частоты выбросов ЛГ с нарушением отрицательной обратной связи (компонент вторичного гипогонадизма). Кроме того, у пациентов отмечается повышение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие чего происходит снижение свободного, биологически активного тестостерона, что дополнительно ухудшает течение гипогонадизма. При этом в случаях развития ожирения к патогенезу присоединяется еще один негативный фактор – ароматизация андрогенов в жировой ткани с дополнительным подавлением эстрогенами гонадотропной функции гипофиза.

Данные по распространенности синдрома гипогонадизма базируются на распространенности основных причин его развития. Так, анорхизм встречается у 3–5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке. Синдром Клайнфельтера встречается у 1 из 500 мальчиков, а синдром Каллмана – у 1 из 5000. Большую распространенность имеет возрастной гипогонадизм – 10–15% мужчин в возрасте от 30 до 40 лет, 15–25% мужчин от 40 до 50 лет и более 30–40% мужчин старше 50 лет. При ожирении распространенность гипогонадизма также очень велика и составляет 25–30% при ожирении 1-й степени, достигая 90–100% при ожирении 3-й степени. Так, в исследовании Tromsø при обследовании 1548 мужчин одной области проживания в возрасте 25–84 лет была обнаружена обратная корреляция, с поправкой по возрасту, между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона, причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений.

Диагностика синдрома гипогонадизма, как правило, затруднений не вызывает. При сборе анамнеза оценивается состояние половых органов при рождении, наличие травм и/или операций. Кроме того, уточняется динамика полового влечения, наличие адекватных и спонтанных эрекций, длительности полового акта, характера оргазма, наличия семяизвержения. Производится осмотр скелетной мускулатуры, грудных желез, кожных покровов, оволосения, наружных половых органов с измерением объема яичек. При опросе пациента удобно использовать специально разработанные сексологические опросники основных симптомов гипогонадизма, которые обладают хорошей чувствительностью, но, к сожалению, низкой специфичностью. Поэтому в любом случае необходима лабораторная диагностика, которая включает определение в сыворотке крови содержания общего тестостерона (норма более 12 нмоль/л) и гонадотро-

пинов (ЛГ и ФСГ). Содержание этих гормонов исследуется в пробах крови, полученных в утренние часы с 9 до 11 натощак. Концентрация общего тестостерона менее 8 нмоль/л, сниженный или повышенный уровень гонадотропинов, в сочетании с яркой клинической симптоматикой позволяют диагностировать гипогонадотропный или гипергонадотропный гипогонадизм соответственно. В случаях, когда клиническая симптоматика гипогонадизма четкая, а уровень общего тестостерона находится в пределах 8–12 нмоль/л, необходимо определение глобулина, связывающего половые гормоны, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона (норма более 250 нмоль/л). В ряде случаев для исключения пролактиномы при вторичном гипогонадизме обязательно определение в крови уровня пролактина. Проведение анализа эякулята также дает достаточно полное представление об андрогенном статусе и состоянии гонадотропной секреции, что в большинстве случаев необходимо для назначения терапии. При проведении дифференциальной диагностики причин гипогонадизма (травмы или опухоли яичка, опухоли гипоталамуса и гипофиза) производятся ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография. При диагностике гипогонадизма отдельная роль отводится выявлению его осложнений, в частности эректильной дисфункции, которая не только значительно снижает качество жизни мужчины, но и при наличии метаболических факторов риска является предиктором серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, своевременное выявление этого расстройства и проведение патогенетической терапии основного заболевания будет приводить к снижению риска общей сердечно-сосудистой смертности пациентов. Кроме того, эректильную дисфункцию можно использовать как дополнительный фактор комплаентности пациента к назначаемой терапии основного заболевания.

Основными задачами терапии синдрома гипогонадизма у мужчин являются полное устранение дефицита тестостерона – восстановление или развитие вторичных половых признаков, либидо и потенции, повышение мышечной силы, лечение или профилактика остеопороза, ожирения, а также восстановление фертильности.

При первичном (гипергонадотропном) гипогонадизме, а также при необратимом вторичном (гипогонадотропном) гипогонадизме (при отсутствии необходимости репродуктивной реабилитации) устранение андрогенного дефицита достигается назначением постоянной заместительной терапии препаратами тестостерона.

Сегодня есть довольно богатый выбор препаратов тестостерона. Основными различиями между препаратами являются особенности их фармакокинетики, а также спектр фармакодинамической активности. На сегодняшний день в России представлены следующие препараты: метилтестостерон, андриол, эфиры тестостерона для парентеральной терапии (тестостерона пропионат, Омнадрен-250, Сустанон-250, Небидо) и трансдермальный препарат Андрогель.

Метилтестостерон является алкилированным препаратом тестостерона, разработанным для пероральной терапии, в настоящее время широко не применяется в связи с гепатотоксичностью. Кроме того, недостатком препарата является необходимость его многократного приема.

Анриол – препарат жирорастворимого тестостерона ундеканоата, разработанного для перорального приема. Наличие естественной молекулы тестостерона придает ему высокую безопасность. Препарат лишен гепатотоксичности. Кроме того, благодаря особенностям фармакокинетики (транспорт через лимфатическую систему) анриол в терапевтических дозах не угнетает эндокринную функцию яичек и сперматогенез. Однако недостатками препарата являются его относительно слабое андрогенное действие, а также многократность приема.

Препараты эфиров тестостерона для парентеральной терапии (Сустанон-250 и Омнадрен-250) являются наиболее распространенными, так как их состав (комбинация различных эфиров тестостерона с разными периодами полураспада) позволяет добиться быстрого и продолжительного андрогензаместительного эффекта. Обычная схема их применения – по 1 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в 3 нед. Недостатком этих препаратов является возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько дней после инъекции, с последующим снижением концентрации тестостерона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами. Препарат эфира тестостерона для парентерального введения – Небидо (тестостерона ундеканоат) обеспечивает более стабильную концентрацию тестостерона и применяется путем внутримышечных инъекций ориентировочно 1 раз в 3 месяца, под контролем уровня тестостерона.

Андрогель – это водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона, который наносится непосредственно на кожу ежедневно. При применении мужчинами с гипогонадизмом эта система трансдермальной доставки вещества восстанавливает концентрацию тестостерона до физиологической нормы. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона, при этом постоянная беспиковая концентрация тестостерона в плазме наблюдается в течение 24 ч.

На фоне заместительной терапии андрогенами у больных с гипогонадизмом нормализуется половая функция, поддерживаются вторичные половые признаки. Андрогены предотвращают резорбцию костной ткани и непосредственно стимулируют ее образование. К числу положительных эффектов андрогенов относится их анаболическое действие на мышцы. У мужчин с гипогонадизмом при лечении андрогенами улучшаются настроение и общее самочувствие. Снижение под действием андрогенов жировой массы тела и уровня холестерина является еще одним положительным эффектом андрогенотерапии.

Среди побочных эффектов андрогенотерапии следует отметить образование угрей вследствие стимуляции кожных сальных желез, увеличение массы тела и возникновение гинекомастии, причем последний эффект зависит от способности андрогенов к ароматизации в эстрогены. Передозировка андрогенов может также вызывать задержку натрия и воды, что приводит к отекам. Вызываемое андрогенами повышение гематокрита нельзя считать опасным, за исключением случаев введения андрогенов пациентам с уже повышенным гематокритом (курение, синдром ночного апноэ при ожирении).

Больные, получающие заместительную терапию андрогенами, должны подвергаться периодическому мониторингу: клиническим осмотрам и лабораторным тестам. Частота периодического наблюдения зависит от возраста больного. У молодых мужчин эти тесты могут выполняться с ежегодными интервалами, у пожилых – каждые 3–6 месяцев. Восстановление сексуальных функций можно проконтролировать по заполнению больным сексологических опросников. Мониторингованию подлежит концентрация тестостерона. Поскольку андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина почками и также действуют на стволовые клетки костного мозга, после назначения тестостерона наблюдается увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, что также необходимо контролировать. В начале назначения терапии и в последующем с полугодовыми интервалами необходим мониторинг профиля сывороточных липидов (холестерин, ЛПВП и ЛПНП) и функции печени (АСТ, АЛТ). У мужчин старше 35 лет следует проводить 1 раз в 3–6–12 месяцев пальцевое ректальное обследование и определение содержания в сыворотке крови специфического антигена простаты (ПСА) для выявления возможных ее заболеваний. Уровень ПСА более 4 нг/мл является абсолютным противопоказанием к терапии андрогенами.

В настоящее время отсутствуют данные о том, что заместительная андрогенотерапия стимулирует развитие доброкачественной гиперплазии или рака предстательной железы. Однако наличие рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии с выраженной инфравезикальной обструкцией являются абсолютными противопоказаниями к назначению андрогенотерапии. Андрогенотерапия противопоказана также при карциноме грудных желез у мужчин, поскольку эта опухоль, а также рак предстательной железы, являются андрогенозависимыми.

Для устранения андрогенного дефицита у больных с гипогонадотропным гипогонадизмом при наличии необходимости репродуктивной реабилитации применяется стимулирующая терапия, поскольку препараты тестостерона подавляют сперматогенез. Используются препараты хорионического гонадотропина (ХГ) (прегнил, профазин, хорагон), которые назначаются в начале курса в виде монотерапии на период до 3–6 месяцев, а в последующем, при недостаточной эффективности, к терапии подключают препараты рекомбинантного фоллитропина (ФСГ). Дозу препаратов выбирают, исходя из результатов серийных определений уровня тестостерона в сыворотке крови и контрольных исследова-

дований спермограмм. Мужчины с исходным объемом яичек более 4 см³ имеют хороший прогноз для восстановления фертильности.

Отдельным вопросом является выбор терапии у пациентов со смешанным гипогонадизмом, развивающимся при ожирении, в основе патогенеза которого лежат нарушения отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-гонады. В последнее время появляются работы, в которых показано, что гипогонадизм у таких пациентов развивается в качестве «вторичного» процесса, на фоне возникшего ранее алиментарного ожирения, которое приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Так, в ряде исследований продемонстрирована нормализация показателей ЛГ наряду с уменьшением уровней лептина при снижении веса у больных с ожирением. Таким образом, связь между ожирением и дефицитом тестостерона очевидна, но доподлинно не выяснено, что первично.

В плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что коррекция гипогонадизма у мужчин с ожирением путем назначения андрогенов ведет к снижению индекса массы тела (ИМТ) за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, инсулинорезистентности, снижения диастолического давления и способствует улучшению липидного профиля. Тем не менее, необходимость коррекции гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения, до настоящего времени остается предметом дискуссий, поскольку не решен вопрос о первичности гипогонадизма или ожирения. Так, одни авторы считают гормональные нарушения вторичными, так как снижение веса тела приводит к нормализации показателей тестостерона. По мнению других, первичность гормональных изменений подтверждает экзогенное введение тестостерона: у мужчин при этом значительно снижается количество висцерального жира.

При этом существует мнение о том, что нормализация уровня тестостерона может произойти самостоятельно, в том случае, если больному удастся добиться снижения веса и уменьшения окружности талии. В данном аспекте весьма интересным представляется исследование DIMALITE (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), в котором мужчины с гипогонадизмом, ожирением, впервые выявленным СД2 и метаболическим синдромом были разделены на 2 группы, одна из которых получала традиционную немедикаментозную терапию (физическая активность и диета), а другая группа, помимо этого, получала заместительную терапию гипогонадизма тестостероном. В обеих группах спустя 52 недели терапии произошло статистически значимое снижение окружности талии, уровня гликированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов, а также повышение уровня общего тестостерона. В исследовании, проведенном в ЭНЦ и включившем 40 мужчин с гипогонадизмом и ожирением, снижение массы тела на 5–10% в течение 6 мес также привело к полному устранению гипогонадизма у 52% пациентов, что сопровождалось улучшением половой функции, самочувствия и качества жизни. Учет этих фактов приобретает особую важность при терапии гипогонадизма, развившегося на фоне

ожирения у молодых мужчин, для которых актуально сохранение репродуктивной функции и назначение андрогенной терапии нежелательно. В этих случаях, когда развитие гипогонадизма не сопровождается выраженными нарушениями половой функции, целесообразно не назначать пациентам андрогенную терапию, а рекомендовать снижение массы тела любыми доступными методами (ограничение питания, увеличение физической активности и др.), что и приведет в итоге к устранению гипогонадизма. Следует отметить, что устранение гипогонадизма само по себе не может привести к снижению жировой массы тела, если пациент не придерживается принципов рационального питания и образа жизни. Именно эти принципы являются основными при лечении ожирения, а андрогенная терапия носит вспомогательный характер. Однако отказ от андрогенной терапии возможен только при обратимом характере гипогонадизма, когда можно ожидать восстановления гонадотропной функции гипофиза. Для дифференциальной диагностики этой обратимости возможно использовать пробу с антиэстрогенами: пациенту после определения исходных уровней гонадотропинов и тестостерона назначается кломифена цитрат перорально в дозе 50 мг ежедневно, длительностью 10 дней, на 11-й день повторно определяются уровни гонадотропинов и тестостерона. Нормализация исследуемых показателей на фоне пробы или их повышение на 50% и более от исходных свидетельствует о потенциальной обратимости гипогонадизма.

В тех случаях, когда ожирение и гипогонадизм у молодого мужчины сопровождаются выраженными нарушениями половой функции, вышеприведенные рекомендации по образу жизни могут быть трудно выполнимыми для пациента. В этих ситуациях можно проводить терапию гипогонадизма путем использования трансдермальных короткодействующих препаратов тестостерона (Андрогель) с их постепенной отменой после устранения гипогонадизма, нарушений половой функции и снижения массы тела. При этом основой терапии в любом случае будет являться изменение пищевых привычек и образа жизни пациента.

При отсутствии эффекта от терапии в отношении нарушенной половой функции (в случаях эректильной дисфункции) назначаются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) – силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил. Следует отметить, что ингибиторы ФДЭ-5 типа могут усиливать гипотензивное действие нитратов, поэтому прием данных препаратов в сочетании противопоказан. При одновременном назначении ингибиторов системы цитохрома (ингибиторы протеазы ВИЧ, эритромицин, кетоконазол и др.) целесообразно уменьшить дозу ингибиторов ФДЭ-5 типа. Не следует проводить лечение больным, которым временно ограничена сексуальная активность. К таким заболеваниям относятся: острый инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 90 дней перед предполагаемым приемом препарата, нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта, сердечная недостаточность II или более высокого класса по NYHA, развившаяся в течение последних 6 мес,

неконтролируемые нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия (АД <90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия, инсульт, перенесенный в течение последних 6 мес, а также диабетическая ретинопатия с кровоизлияниями.

В других случаях своевременно назначенное лечение приводит как к полной нормализации половой функции, так и к улучшению соматического статуса пациента, что сопровождается значительным улучшением качества жизни.

Литература

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М., 2005. 554 с.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
3. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин. Ожирение и метаболизм. 2009;4:38–41.
4. Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / в. кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е издание. под. ред. Дедова И. И., Мельниченко Г.А. 2013:754–770.
5. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2009;3(20):39–42.
6. Heufelder A, Gooren L, Bunck M, Saad F. Testosterone Treatment Enhances the Favorable Effects of Exercise and Diet on Inflammation, Metabolism and Coagulation Markers in Hypogonadal Men with the Metabolic Syndrome. Presented at The Endocrine Society Annual Meeting, Toronto, Canada, June 2–5, 2007. ENDO Abstracts 2007: OR35-2.
7. Heufelder A, Gooren L, Bunck M, Saad F. Treatment with Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Hypogonadal Men with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Presented at The Endocrine Society Annual Meeting, Toronto, Canada, June 2–5, 2007. ENDO Abstracts 2007:P2–272.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. // J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2548–56.
9. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. The Aging Male. 2002;5:74–86.
10. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. Europ J Epidemiol. 2004;19(7):657–63.
11. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:485–91.

Роживанов Р.В. к.м.н., ведущий н.с. отделения андрологии и урологии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: rrozhivanov@mail.ru