

© И. А. Тюзиков, 2013
УДК [616.64/69:616]-055.1

И. А. Тюзиков

канд. мед. наук

Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс, Ярославль

Клинические «маски» андрогенного дефицита у мужчин в общей врачебной практике (лекция)

В клинической лекции для врачей разных специальностей освещена патофизиологическая роль андрогенного дефицита в патогенезе соматических заболеваний у мужчин. Подробно освещены вопросы клинической симптоматики андрогенного дефицита у мужчин и описаны наиболее частые его клинические соматические «маски». Вследствие выраженных двусторонних взаимодействий нераспознанный андрогенный дефицит и многие соматические заболевания у мужчин способствуют взаимному прогрессированию друг друга, что негативно сказывается как на клиническом течении, так и конечных результатах лечения обеих групп заболеваний. Поэтому в лекции на основании клинического и научного материала показана настоятельная необходимость гормонального скрининга для раннего выявления дефицита тестостерона при любых соматических заболеваниях у мужчин различными специалистами первичного звена.

Ключевые слова: тестостерон, андрогенный дефицит, соматические заболевания, клинические «маски», патогенетические связи

Научные исследования последних 20 лет убедительно продемонстрировали важнейшую патогенетическую роль основного мужского полового гормона — тестостерона — в механизмах инициации, развития и прогрессирования многих урологических и соматических заболеваний у мужчин. Поэтому сегодня вопросами раннего выявления андрогенного дефицита у мужчин должны заниматься не только урологи и эндокринологи, но и врачи всех специальностей, так или иначе связанные с проблемами мужского здоровья [1–3].

Тестостерон играет универсальную роль в обеспечении нормального функционирования всех органов и систем у мужчин, но, тем не менее, многими врачами этот факт недооценивается, поэтому в России наблюдается явная гиподиагностика андрогенного дефицита у мужчин, а частота его медикаментозной коррекции не превышает 5–10 % от общего числа мужчин, нуждающихся в этом виде лечения [4]. Такое положение дел нельзя назвать как минимум адекватным, а как максимум — в определенной степени вредным для эффективного решения современных медико-демографических и медико-социальных вопросов мужского здо-

ровья. Нераспознанный дефицит тестостерона в силу универсальности физиологических эффектов андрогенов способен сделать практически любое соматическое заболевание у мужчин (прежде всего, наиболее актуальные в настоящее время — сердечно-сосудистые и онкологические) мало- или вовсе неуправляемым в своем клиническом течении, сделать его рецидивирующим или резистентным к стандартным видам современной рекомендованной фармако-терапии [3, 4].

Институт врачей общей практики существует в России относительно недавно однако, совершенно очевидно, что для многих российских мужчин именно врач общей практики является первым специалистом с высшим медицинским образованием, к которому он обращается с любыми проблемами здоровья. Очень хочется, чтобы этот «первый эшелон» неспециализированной врачебной медицинской помощи был достаточно качественным, преемственным и эффективным, поскольку именно на врачей первичного звена падает все бремя диагностики и начальных этапов терапии большинства соматических заболеваний. Следует констатировать, что андрогенный дефицит у мужчин в России выявляется редко, поздно и практически не корректируется в рамках имеющихся российских стандартов лечения подавляющего большинства соматических (терапевтических) и урологических заболеваний, многие из которых

Игорь Адамович Тюзиков
e-mail: phoenix-67@list.ru

созданы давно и не пересматривались годами. Это также связано, в частности, с тем, что врачи нередко не видят обоснованных показаний для назначения андрогенов мужчинам, так как не усматривают клинических симптомов андрогенного дефицита, который по праву можно назвать «заболеванием-маской» [5–8].

Андрогенный дефицит: определение, клиническая патофизиология, современные тенденции эпидемиологии

Андрогенный дефицит у мужчин (или мужской гипогонадизм) — это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторно доказанным снижением уровня тестостерона крови и характерными клиническими проявлениями [4, 6–8]. Дефицит мужских половых гормонов может возникнуть в любом возрасте, но чем раньше он возник и чем позднее диагностирован, тем тяжелее могут оказаться его соматические, сексуальные, метаболические и репродуктивные последствия. Эффекты тестостерона в организме мужчины чрезвычайно многообразны:

- *андрогенный* — рост и развитие половых органов, проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, конечностях, груди), либидо, эректильная функция, эякуляция, оргазм;
- *анаболический* — поддержание мышечной массы (в том числе в миокардиоцитах), стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах, поддержание плотности костной ткани, контринсулярный и адипозолитический эффекты;
- *антигонадотропный* — подавление секреции гонадотропинов (обеспечение обратной связи);
- *репродуктивный* — поддержание сперматогенеза;
- *психофизиологический* — либидо, формирование стереотипа полового поведения (агрессивное, воинственное поведение), настроение, психостимулирующий эффект, антидепрессивный эффект, когнитивные функции;
- *гемопэтический* — стимуляция выработки эритропоэтина в почках, стимуляция эритропоэза в красном костном мозге [4, 9, 10].

Наиболее важными клиническими моментами метаболизма тестостерона для врачей общей практики является его теснейшая патогенетическая связь с такими нарушениями системного метаболизма, как ожирение и гиперинсулинемия/инсулинрезистентность [11–18]. Роль андрогенного дефицита в патогенезе ожирения у

мужчин сегодня ни у кого не вызывает сомнений [11–14]. На практике же диагноз ожирение врачами выставляется редко, хотя его критерии очень просты (окружность талии у мужчин ≥ 94 см (IDF, 2005)), диагностика не требует какого-либо дорогостоящего оснащения, кроме сантиметровой ленты, а его код имеется в МКБ-10 (E.66) [15–18]. Взаимосвязь андрогенного дефицита и инсулинрезистентности известна с 90-х гг. XX в. В 1997 г. в исследовании TELECOM при обследовании 1292 пациентов была выявлена четкая отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина, не утратившая своей значимости после поправки с учетом массы тела, возраста, наличия ожирения, уровня гликемии, потребления алкоголя и курения [19]. Механизмы взаимосвязи андрогенов и инсулина стали известны относительно недавно, и они заключаются в том, что при андрогенном дефиците возникает дефицит мышечной массы (за счет ожирения), а мышечная ткань является ведущей тканью, утилизирующей глюкозу [20]. Поэтому при дефиците тестостерона вследствие неадекватной утилизации глюкозы мышечной тканью на фоне нарушения работы инсулиновых рецепторов наблюдается гиперинсулинемия, которая связана с повышенной функциональной нагрузкой поджелудочной железы (основное место синтеза инсулина в организме), стремящейся поддержать уровень глюкозы крови в пределах физиологической константы [20, 21]. Эта доклиническая стадия нарушений углеводного обмена, которая протекает на фоне еще нормального уровня глюкозы крови, но с повышенным уровнем инсулина в ней, называется гиперинсулинемия (инсулинрезистентность) [22–24]. На практике этот диагноз обычно не выявляется, так как врачи общей практики, и не только они, при наличии нормального уровня глюкозы крови у пациента дальнейших исследований углеводного обмена не проводят. Однако при ожирении и ассоциированном с ним андрогенным дефицитом у мужчин нормогликемия уже может сопровождаться гиперинсулинемией [23, 24]. Это важно, так как она является обратимой стадией углеводных нарушений, и при своевременном выявлении и лечении имеет тенденции к обратному развитию. В противном случае скрытые нарушения углеводного обмена прогрессируют, функция поджелудочной железы истощается и развиваются клинические симптомы сахарного диабета 2-го типа (СД-2 типа), который уже является апогеем углеводных нарушений и

представляет собой прогрессирующее хроническое системное заболевание, излечить которое невозможно. Поэтому выявление андрогенного дефицита у мужчины с ожирением или другими компонентами метаболического синдрома должно ориентировать врача любой специальности на углубленную диагностику ранних стадий углеводных нарушений (гиперинсулинемии), так как все три указанных метаболических механизма патогенетически связаны между собой [22, 25].

В исследовании CALDIA было обнаружено, что у мужчин СД 2-го типа ассоциирован с более низким уровнем тестостерона, последний также был связан отрицательно с индексом массы тела и концентрацией инсулина натощак [26]. При обследовании 985 мужчин 40–79 лет, 110 из них с СД 2-го типа имели существенно более низкий уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, нежели пациенты без этого заболевания [26]. При этом в плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что коррекция гипогонадизма у мужчин с ожирением путем назначения андрогенов ведет к снижению индекса массы тела за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, инсулинрезистентности, снижению диастолического давления и улучшению липидного профиля [26, 27]. В данном аспекте весьма интересным представляется исследование DIMALITE (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), в котором мужчины с гипогонадизмом и впервые выявленным СД 2-го типа были разделены на две группы, одна из которых получала традиционную немедикаментозную терапию (физическая активность и диета), а другая группа, помимо этого, получала заместительную терапию гипогонадизма гелем с тестостероном [27]. В обеих группах спустя 52 нед терапии произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение окружности талии, уровня гликированного гемоглобина, ЛПВП, триглицеридов, а также повышение уровня общего тестостерона. Однако в группе, получавшей заместительную терапию тестостероном, изменения были гораздо более выраженными [27].

Наиболее крупное исследование эпидемиологии андрогенного дефицита (MMAS) позволило выявить негативные тенденции гормонального фона в популяции современных мужчин: в течение последних 20 лет прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом, и одной из

ведущих причин может быть ожирение [28]. В этом исследовании в группе из 950 мужчин при изучении в течение 15 лет риска развития метаболического синдрома (МС) было достоверно установлено, что при каждом снижении уровня общего тестостерона на 1 стандартное отклонение у мужчин без ожирения риск развития МС составлял 1,41; при каждом снижении уровня глобулина, связывающего половые стероиды, на 1 стандартное отклонение наблюдали повышение относительного риска МС на 1,65 [28]. При этом у 52 % мужчин с андрогенным дефицитом имелось одно или более хроническое заболевание, 25 % оказались курильщиками, у 22 % отмечалось ожирение, а еще 22 % респондентов сообщали о длительном приеме каких-либо лекарственных препаратов [28].

Клинические «маски» андрогенного дефицита у мужчин в общеврачебной практике

Эффекты тестостерона органонеспецифичны, а потому универсальны. Поэтому любое хроническое соматическое заболевание может негативно влиять на секрецию тестостерона, ускоряя наступление андрогенного дефицита, в связи с чем распространенность последнего при хронических соматических заболеваниях у мужчин крайне высока. С другой стороны, дефицит мужских половых гормонов может также оказывать патофизиологическое влияние на механизмы развития и прогрессирования соматических заболеваний, поэтому с полным основанием андрогенный дефицит у мужчин можно назвать «заболеванием-маской» [5–8] (таблица).

Андрогенный дефицит и сердечно-сосудистая патология

Патогенез многих соматических, онкологических и обменно-метаболических заболеваний может быть связан с дефицитом тестостерона. Это приводит к упорному течению заболевания, его рецидивам или рефрактерному течению, что делает стандартные методы терапии неэффективными [29, 30]. Типичным примером таких заболеваний являются сердечно-сосудистые. Известно, что дефицит тестостерона ведет к нарушению синтеза оксида азота (NO) в сосудистой стенке, что сопровождается превалярованием эффектов его физиологического антагониста — эндотелина-1, обладающего наиболее мощным в организме сосудосуживающим эффектом [31, 32]. Нераспознанный дефицит тестостерона и NO в эндотелии сосудов будут противодействовать гипотензивным

**Клинические «маски» андрогенного дефицита у мужчин
(Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., 2011)**

Клиническая «маска» нарушений	Система организма	Клинические проявления
Сексуальных	Половая	Все виды нарушений либидо, эрекции, эякуляции, оргазма
Репродуктивных	Репродуктивная	Снижение фертильности вплоть до бесплодия
Урологических	Мочевая и половая	Дизурия, ноктурия, гиперактивный мочевой пузырь, увеличение простаты в размерах (бессимптомная и симптоматическая аденома простаты), синдром хронической тазовой боли/хронический простатит, ишемическая цистопатия и простатопатия, рецидивирующие и резистентные к антибиотикам инфекции мочевых путей и пиелонефриты, мионеврогенная дисфункция мышц тазового дна, гипогонадный тазово-простатический болевой синдром, кристаллурические синдромы и уролитиаз, рак простаты, рак почки, почечная недостаточность, недержание мочи
Неврологических	Периферическая нервная Центральная нервная Вегетативная нервная	Нейропатии любого происхождения, эректильная дисфункция, мионеврогенная дисфункция мышц тазового дна и простаты, люмбагоподобные боли в позвоночнике, ослабление мышечного корсета позвоночного столба, недержание и/или задержка мочи Нарушения сна, скорости запоминания, снижение скорости реакции, повышенная утомляемость, панические атаки, фобии, депрессия «Горячие» приливы, гипергидроз, вегетативно-сосудистая дистония, головокружение, шум в ушах
Сердечно-сосудистых	Сердечно-сосудистая	Сердцебиения, кардиалгии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ИБС, инфаркты, аритмии, тазовый атеросклероз, ноктурия, ангиопатии
Дисметаболических	Опорно-двигательная Пуриновый обмен	Уменьшение силы мышц, общей выносливости, боли в костях, остеопороз, спонтанные остеопоротические переломы, жировое перерождение мышечной ткани Подагра, мочекаменная кристаллурия и уролитиаз
Дерматологических	Кожа и ее производные	Уменьшение вторичного оволосения, выпадение волос, сухость кожи, снижение тургора кожи, целлюлит, кандидоз кожи и слизистой оболочки, папилломатоз кожи, atopический дерматит, зудящие дерматозы, длительно не заживающие кожные язвы, диабетическая стопа
Эндокринных	Железы внутренней секреции	Ожирение, гинекомастия, сахарный диабет 2-го типа, инсулинрезистентность, гиперпролактинемия, гипотиреоз, нарушения функции надпочечников, гиперэстрогемия
Психо-эмоциональных	Центральная нервная	Быстрая утомляемость, лабильность настроения, головные боли, нарушения творчества, депрессии, нарушения сна (бессонница), синдром ночного апноэ сна, дневная сонливость, панические атаки
Когнитивных	Высшая нервная деятельность	Нарушения памяти, внимания, интеллекта, критики и самокритики, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона
Гастроэнтерологических	Желудочно-кишечный тракт	Ксеростомия (сухость в ротовой полости), гингивиты, стоматиты, гастрит, дисбактериоз, жировое перерождение печени (стеатогепатоз), рак кишечника, рак поджелудочной железы
Иммунных	Иммунная	Урогенитальный кандидоз, герпетическая инфекция, иммунодефициты

эффектам назначаемых препаратов, и полная нормализация артериального давления окажется невозможной. Сегодня достоверно известно, что анатомо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в большей степени зависит от уровня андрогенной насыщенности мужского организма, поскольку тестостерон оказывает существенное вазопротективное и кардиопротективное действие (через *NO*), а дефицит тестостерона нередко проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиалгии, неконтролируемая и плохо

корректируемая стандартными гипотензивными препаратами артериальная гипертензия, нарушение липидного спектра и прогрессирование атеросклероза и т. д.) [33, 34].

Дефицит тестостерона негативно сказывается также на состоянии системы гемостаза, эндотелия сосудистой стенки, что предрасполагает к развитию инсультов и инфарктов у мужчин. При прогрессировании ожирения развивается инсулинрезистентность, которая является патогенетической основой МС и приводит к симпатической гиперактивности за счет раздражения

нейронов гипоталамуса, способствуя на фоне андрогенного дефицита и дефицита *NO* превалированию сосудосуживающих факторов и нейродеструктивным эффектам (нейропатии) [35]. Врачам общей практики следует помнить, что артерии полового члена самыми первыми реагируют на перепады кровотока в силу своего достаточно малого диаметра. Поэтому пенильная вазоконстрикция и ослабление эрекции предшествуют клинической манифестации атеросклероза сосудов и артериальной гипертензии, особенно в условиях дефицита тестостерона, поскольку синтез *NO* эндотелием и нейрональными окончаниями в стенке сосудов является андрогензависимым процессом [4, 12, 14, 35, 36]. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция являются, по своей сущности, одним и тем же заболеванием, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция системного или локального характера. Сегодня хорошо известны аналогичные факторы патогенеза обоих заболеваний [4, 12, 14, 35, 36]:

- оба заболевания прогрессируют с возрастом;
- установлена положительная корреляция между степенью выраженности ИБС, дислипидемии и распространенностью эректильной дисфункции;
- эректильная дисфункция сегодня рассматривается как сердечно-сосудистое заболевание;
- лечение сердечно-сосудистых заболеваний может повлиять на развитие эректильной дисфункции;
- лечение эректильной дисфункции оказывает влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний: позитивное (качество жизни) и снижение риска осложнений.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе всех нарушений эректильной функции, является предиктором сердечно-сосудистой патологии у мужчин и ее ранним маркером в целом. Вот почему врачам общей практики чрезвычайно важно получать от пациентов-мужчин информацию о состоянии у них половой функции — нарушения эрекции укажут на эндотелиальную дисфункцию раньше всех других объективных методов исследования сосудистого русла [4, 12, 14, 35, 36].

Андрогенный дефицит как дополнительный компонент метаболического синдрома

В последнее время возрастает количество свидетельств того, что тестостерон у мужчин играет главную роль не только в аспектах сексуального здоровья, но также в обеспечении

мышечной и костной массы, эритропоэзе, метаболизме глюкозы и липидов. Низкий уровень тестостерона достоверно связан с распространенностью МС [4, 11, 12, 14, 17]. Многочисленные исследования демонстрируют, что компоненты МС (артериальная гипертензия, ожирение, гиперинсулинемия, СД 2-го типа, гипергликемия, включая высокий уровень гликированного гемоглобина *HbA1c*, гипертриглицеридемия), а также повышенный уровень *C*-реактивного белка и низкий уровень ЛНВП связаны с низким уровнем тестостерона сыворотки крови, а нормализация массы тела может полностью изменить эти тенденции [19, 22, 36, 37]. Показано, что снижение массы тела у тучных мужчин с МС в течение 12 мес приводит к повышению уровня свободного тестостерона и уменьшению риска гипогонадизма, что сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину, нормализацией уровня глюкозы, триглицеридов и ЛПВП крови [38, 39].

К настоящему времени накоплены данные, позволяющие рассматривать дефицит тестостерона в качестве одного из ключевых компонентов МС у мужчин, на основании которых коррекция гипогонадизма у таких пациентов приобретает основополагающее значение в лечении МС [14, 40, 41]. Так, согласно результатам проведенного нами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (MOSCOW STUDY), которое явилось и по настоящее время остается самым масштабным исследованием подобного рода, коррекция гипогонадизма у мужчин с МС рассматривается как необходимая составляющая патогенетической терапии МС, сопровождающаяся улучшением антропометрических (окружность талии) и биохимических (уровень липидов, гликемии натощак) показателей, а также маркеров воспаления [40].

Революционным этапом в нашем понимании роли тестостерона в терапии МС стали результаты опубликованного в 2012 г. крупнейшего международного многоцентрового исследования IPASS (1 438 пациентов мужского пола), которое показало, что андрогензаместительная терапия пролонгированным тестостероном ундеканоатом является эффективным и хорошо переносимым методом лечения мужчин с гипогонадизмом в ежедневной клинической практике [41]. Клинически значимый благоприятный эффект андрогензаместительной терапии был особенно заметен при анализе динамики состояния сексуальной функции. Пациенты, получавшие для нормализации эрекции ингибиторы

фосфодиэстеразы 5-го типа в ходе андрогензаместительной терапии, отметили лучшее качество эрекции ($p < 0,0001$). При этом значительно ($p < 0,0001$) — с 10 до 63 % — увеличилось количество мужчин, чувствовавших в себе высокий уровень жизненных сил, с 19 до 75 % ($p < 0,0001$) — имевших позитивное настроение, с 25 до 74 % ($p < 0,0001$) — хорошо оценивающих свою способность концентрировать внимание, с 56 до 88 % ($p < 0,0001$) — не имевших расстройства сна. Инъекции тестостерона способствовали снижению массы тела ($p = 0,08$), что сопровождалось достоверным ($p < 0,0001$) уменьшением окружности талии, а из 36 % пациентов с депрессивным настроением после пятой инъекции препарата осталось всего 5 %. В целом 89 % пациентов были удовлетворены полученным лечением [41].

Связующим звеном между гипогонадизмом и МС может быть лептин-16-*kDa* белок, синтезируемый и секретируемый, главным образом, адипоцитами [42, 43]. Лептин регулирует потребление и расход энергии, действуя, преимущественно, через гипоталамус [43]. Уровень лептина имеет обратно пропорциональные связи с уровнем тестостерона [44, 45]. Повышенный уровень лептина у мужчин с ожирением может вести к уменьшению уровня ЛГ — основного гормона гипофиза, запускающего синтез тестостерона [45]. Кроме того, гипогонадизм у мужчин с МС может быть следствием хронического воспаления, которое развивается позднее формирования ожирения [45]. В интерстициальных клетках наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности TNF- α и IL-1 ингибировать стероидогенез, что, таким образом, ведет к уменьшению синтеза тестостерона [45]. Увеличенная жировая масса, как компонент МС, может вносить вклад в формирование гипогонадизма через ароматазную активность. Ароматаза — фермент жировой ткани, который вовлечен в необратимое преобразование тестостерона в эстрогены. Это объясняет, почему мужчины с МС имеют тенденции к увеличению абдоминального ожирения, повышенной ароматазной активности, что ведет к низким уровням тестостерона и высоким уровня эстрадиола крови [44, 45]. Таким образом, тесная достоверная патогенетическая связь между МС и гипогонадизмом у мужчин очевидна, и это позволяет сегодня многим исследователям считать андрогенный дефицит дополнительным критерием МС в добавление к уже существующим [14].

Андрогенный дефицит и заболевания печени

Печень является активным участником метаболизма половых гормонов [1, 3, 4]. Глобулин, связывающий половые стероиды, представляет собой β -глобулин, который вырабатывается именно в печени [4, 9, 10]. Повышение синтеза этого белка при заболеваниях печени приводит к уменьшению в крови фракции свободного (биодоступного) тестостерона, что способно индуцировать симптомы андрогенного дефицита даже при нормальной секреции тестостерона в интерстициальных клетках яичек [4]. Кроме того, в печени происходит ароматизация тестостерона в эстрадиол, хотя и не так активно, как в жировой ткани. Печень активно участвует в обмене холестерина — биохимического предшественника тестостерона [9]. Существенной оказывается и белково-синтетическая функция печени, обеспечивающая «строительным материалом» все клетки и ткани организма, включая быстро обновляющийся и растущий сперматогенный эпителий.

Печень является органом, в котором происходит трансформация тестостерона в 5- α -дигидротестостерон (5- α -ДГТ), поскольку ткань печени содержит фермент 5- α -редуктазу. При нарушении синтеза 5- α -ДГТ в печени могут «выпадать» некоторые андрогенные эффекты, обусловленные этим активным метаболитом тестостерона (выпадение волос на теле и лице, ожирение, снижение половой функции и т. д.) [9, 10]. При патологии печени возможно также развитие гиперпролактинемии, обусловленной избыточной продукцией эстрогенов, синдромом низкого T_3 , нарушением обмена моноамина, вследствие болезни или злоупотребления алкоголем, а патологическая гиперпролактинемия способна усугублять или индуцировать андрогенный дефицит у мужчин, приводя к ожирению, остеопорозу, инсулинрезистентности, бесплодию [4, 5].

Хронические заболевания печени нередко сопровождаются клиническими признаками гипогонадизма (атрофия яичек, женский тип оволосения лобка, снижение роста волос на лице и туловище, нарушения либидо, эрекции и фертильности, гинекомастия). Хронические гепатиты, как правило, сопровождаются повышением уровня глобулина, связывающего половые стероиды, крови, что и обуславливает снижение концентрации свободного тестостерона даже при нормальном содержании общего. Несмотря на снижение уровня тестостерона крови, уровень гонадотропинов обычно не превышает норму, секреторные импульсы ЛГ становятся

более редкими, следовательно, в патогенезе гипогонадизма при печеночной патологии ведущую роль играют нарушения гипоталамической регуляции [4, 5] (рисунок).

Прикладные аспекты андрогенного дефицита

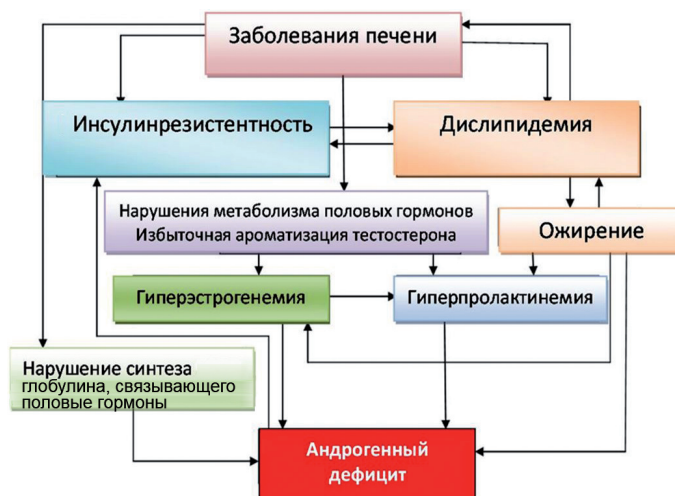
С учетом вышеизложенного, можно выделить несколько клинически важных моментов, которые необходимо учитывать при обследовании мужчин с любой соматической патологией всеми специалистами, независимо от их профиля.

1. Андрогенный дефицит и ожирение — «братья-близнецы». Как дефицит тестостерона способен привести со временем к ожирению, так и любое первоначально алиментарное ожирение рано или поздно ведет к нарушению синтеза и эффектов тестостерона, превращаясь, таким образом, в эндокринную форму [11–14]. При ожирении ведущую роль инициации андрогенного дефицита придают важнейшему гормону жировой ткани — лептину. Он способен как напрямую угнетать гонадотропную функцию гипофиза (снижение секреции ЛГ и ФСГ), что ведет к блоку секреции тестостерона в интерстициальных клетках яичек, так и непосредственно блокировать ЛГ-рецепторы интерстициальных клеток яичек и, таким образом, снижать их чувствительность к стимулирующему действию гипофизарных гонадотропинов [42–45]. В обоих случаях развивается андрогенный дефицит.

2. Степень выраженности ожирения обратно пропорционально связана с уровнем общего и свободного тестостерона: чем выше показатели окружности талии у мужчины, тем ниже у него уровень тестостерона, необходимого для поддержания основных процессов жизнедеятельности [17–22].

3. Андрогенный дефицит нарушает функцию инсулиновых рецепторов, ухудшая утилизацию глюкозы клетками организма, что ведет к раннему развитию гиперинсулинемии (инсулинрезистентности) — доклинической и обратимой стадии сахарного диабета 2-го типа, которую, в большинстве случаев, в клинической практике не выявляют и, соответственно, не лечат [23–27]. Андрогенный дефицит, ожирение и гиперинсулинемия находятся в теснейших патогенетических взаимосвязях: чем более выражено ожирение, тем глубже нарушения углеводного обмена и секреции тестостерона и наоборот [17, 20, 21].

4. Ожирение, инсулинрезистентность и андрогенный дефицит являются доказанными факторами риска возникновения и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе современного патогенеза всех сердечно-сосудистых заболеваний [31–36].



Патогенетические механизмы андрогенного дефицита у мужчин с заболеваниями печени (Тюзиков И. А., 2011)

5. Нарушения функции органов — активных участников обмена андрогенов (в частности, печени) — способны вносить свой негативный дополнительный вклад в формирование андрогенного дефицита даже при условии нормального синтеза общего тестостерона в яичках. Механизм гепато-ассоциированного гипогонадизма у мужчин связан с нарушениями секреции глобулина, связывающего половые стероиды, повышенной трансформацией андрогенов в эстрогены, возможным развитием гиперпролактинемии. Поэтому, очевидно, оценку функции печени необходимо проводить всем пациентам с возможными клиническими симптомами андрогенного дефицита, доказанными низкими уровнями общего тестостерона в крови или расчетного уровня свободного тестостерона.

Таким образом, при любой соматической патологии у мужчин с ожирением необходимо исследовать углеводный (глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин крови) и андрогенный (уровень общего тестостерона в порции утренней крови) статус. При наличии инсулинрезистентности к лечению основной соматической патологии должен быть подключен эндокринолог, а при выявлении низкого уровня общего тестостерона крови показана консультация и, при необходимости, одновременное лечение у андролога, направленное на адекватную медикаментозную коррекцию дефицита мужских половых гормонов. Современная терапия соматических заболеваний у мужчин должна быть комплексной не только с точки зрения фармакологического воздействия на все механизмы патогенеза, но и с точки зрения ранней и полноценной фармакологической коррекции активно выявляемых системных гормонально-метаболических нарушений. Это во

многим улучшит течение основного соматического заболевания, снизит всевозможные риски, позволит улучшить прогноз и даже излечить заболевание полностью на ранних стадиях, а это прямой путь к перспективе патогенетической междисциплинарной профилактики большинства соматических заболеваний у мужчин.

Заключение

Патофизиологическая роль андрогенного дефицита у мужчин как фактора патогенеза соматических заболеваний в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. К сожалению, определение уровня общего тестостерона в крови как этап гормонального скрининга пока не входит в российские стандарты обследования терапевтических больных мужского пола. Несмотря на наличие отечественного стандарта лечения больных с гипогонадизмом (Приказ МЗиСР РФ № 768 от 20 ноября 2006 г. «Стандарт медицинской помощи больным гипогонадизмом (при оказании специализированной помощи)»), своевременной диагностики и патогенетической терапии андрогенного дефицита у мужчин в России по-прежнему не наблюдает-

ся. В силу универсальности физиологических эффектов тестостерона андрогенный дефицит у мужчин протекает под видом многочисленных клинических «масок», распознать которые нередко трудно, но можно, если врач овладеет искусством такой диагностики.

Автор надеется, что изложенный в лекции клинический материал позволит врачам общей практики проявить профессиональное творчество и клиническое мышление, чтобы успешно решать проблемы соматического здоровья у тех больных, которые до настоящего времени рассматриваются как резистентные к стандартному лечению. В конечном итоге, как своевременная диагностика, так и ранняя адекватная медикаментозная коррекция метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин врачами любых специальностей будут способствовать не только успешному решению узкопрофильных медицинских задач, но и всемерно способствовать улучшению качества и продолжительности жизни мужчин, что представляет собой актуальную задачу лечебной и профилактической медицины XXI века.

Литература

1. *Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы* / Под ред. Н. Нишлага и Г. М. Бере (пер. с англ.). М.: МИА, 2005.
2. *Верткин А. Л., Пушкарь Д. Ю.* Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
3. *Клиническая андрология* / Под ред. В. Б. Шилл и др. (пер. с англ.). М.: Гэотар-Медиа, 2011.
4. *Калинченко С. Ю.* Практическая андрология. М.: Практич. мед., 2009.
5. *Тюзиков И. А.* Междисциплинарные аспекты уроандрологических заболеваний. Патогенез. Диагностика. Фармакотерапия. Saarbrucker: Lambert Academic Publishing, Germany, 2012.
6. *Тюзиков И. А., Калинченко С. Ю., Мартов А. Г.* Андрогенный дефицит и соматические заболевания у мужчин: есть ли патогенетические связи? // *Земский врач.* 2012. № 3. С. 12–14.
7. *Тюзиков И. А., Калинченко С. Ю.* Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические «маски» (лекция). Ч. 1. Клинические аспекты эндокринологии тестостерона для практикующих врачей // *Мед. алфавит. Больница.* 2012. Т. 1. № 6. С. 15–21.
8. *Тюзиков И. А., Калинченко С. Ю.* Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические «маски» (лекция). Ч. 2. Рациональная клиничко-лабораторная диагностика андрогенного дефицита у мужчин // *Мед. алфавит. Больница.* 2012. Т. 2. № 12. С. 42–50.
9. *Jockenhovel F.* Male Hypogonadism. Auflage-Bremen: Uni-Med, 2004.
10. *Устинкина Т. И.* Эндокринология мужской половой системы. СПб.: Элби-СПб, 2007.
11. *Cohen P. G.* Obesity in men: the hypogonadalestrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis // *Med Hypotheses.* 2008. № 70. P. 358–360.
12. *Corona G., Manucci E., Forti G., Maggi M.* Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases // *Int. J. Androl.* 2009. № 32. P. 587–598.
13. *Golden S. H., Robinson K. A., Saldanha I.* Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // *J. clin. Endocr. Metab.* 2009. № 94. P. 1853–1878.
14. *Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D. G.* Metabolic Syndrome and Urological Diseases // *Rev. Urol.* 2010. № 12(4). P. 157–180.
15. *Alberti G.* Introduction to the metabolic syndrome // *Europ. Heart. J.* 2005. № 7 (Suppl. D). P. 3–5.
16. *Huang P. L.* A comprehensive definition for metabolic syndrome // *Dis. Model. Mech.* 2009. № 2. P. 231–237.
17. *Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J., Jorde R.* The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study // *Diabetes Metab.* 2004. № 30. P. 29–34.
18. *Goncharov N. P., Katsya G. V., Chagina N. A., Gooren L. J.* Three definitions of metabolic syndrome applied to a sample of young obese men and their relation with plasma testosterone // *Aging Male.* 2008. № 11. P. 118–122.
19. *Simon D.* Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. clin. Endocr. Metab.* 1997. № 82(2). P. 682–685.

20. Traish A. M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance // *J. Androl.* 2009. № 30. P. 23–32.
21. Srikanthan P., Karlamangla A. S. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third national health and nutrition examination survey // *J. clin. Endocr. Metab.* First published ahead of print July 21, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-0435.
22. Kalyani R. R., Dobs A. S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // *Curr. Opin. Endocr. Diabetes Obes.* 2007. № 14. P. 226–234.
23. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // *Biochem. Pharmacol.* 2002. № 63. P. 1921–1935.
24. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *New Engl. J. Med.* 2002. № 346. P. 393–403.
25. Stellato R. K., Feldman H. A., Hamdy O. et al. 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. № 23(4). P. 490–494.
26. Defay R., Papoz L., Barny S., et al. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedoniaDIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. № 22(9). P. 927–934.
27. 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.
28. Kupelian V., Hayes F. J., Link C. L. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups // *J. clin. Endocr. Metab.* 2008. № 93. P. 3403–3410.
29. Niskanen L., Laaksonen D. E., Punnonen K. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. № 6. P. 208–215.
30. Atlantis E., Martin S. A., Haren M. T. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey adelaide male ageing study (FAMAS) // *Clin. Endocr. (Oxf).* 2009. № 71. P. 261–272.
31. Malik S., Wong N. D., Franklin S. S. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation.* 2004. № 110. P. 1245–1250.
32. McVary K. T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // *BJU Int.* 2006. № 97. Suppl. 2. P. 23–28.
33. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. Diag-nosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement // *Circulation.* 2005. № 112. P. 2735–2752.
34. Khan Z. A., Chakrabarti S. Endothelins in chronic diabetic complications // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 2003. № 81. P. 622–634.
35. Guay A. T. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction // *Endocr. Metab. Clin. North. Amer.* 2007. № 36. P. 453–463.
36. Yassin A. A., Saad F., Gooren L. J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // *Andrologia.* 2008. № 40. P. 259–264.
37. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Europ. J. Endocr.* 2007. № 156. P. 595–602.
38. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Europ. J. Endocr.* 2003. № 149. P. 601–608.
39. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // *Aging Male.* 2009. № 12. P. 29–34.
40. Kalinchenko S. Y., Tishova Y. A., Mskhalaya G. J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // *Clin. Endocr. (Oxf).* 2010. № 73(5). P. 602–612.
41. Zitzmann M., Hanisch J. U., Mattern A., Maggi M. IPASS Nebido: Final results from the largest international trial in testosterone substitution: A presentation to the Men's Health World Congress, 2010.
42. Isidori A. M., Caprio M., Strollo F. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // *J. clin. Endocr. Metab.* 1999. № 84. P. 3673–3680.
43. Lee M. J., Fried S. K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2009. № 296. P. 1230–1238.
44. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men // *J. clin. Endocr. Metab.* 1998. № 83. P. 3243–3246.
45. McConway M. G., Johnson D., Kelly A. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans // *Ann. Clin. Biochem.* 2000. № 37. P. 717–723.

I. A. Tyuzikov

Medical Centre of diagnostics and prevention-plus, Yaroslavl

Clinical «masks» of androgen deficiency at men in general medical practice (the lecture)

In clinical lecture for doctors of different specialties a pathophysiological role of androgen deficiency in somatic diseases pathogenesis at men is shined. Men's androgen deficiency clinical symptomatic questions are taken up in detail enough, and its most often clinical somatic «masks» are described. Owing to the expressed bilateral interactions not distinguished androgen deficiency and many somatic diseases at men promote mutual progressing to the friend of the friend that negatively affects as a clinical current, and the end results of treatment of both groups of diseases. Therefore in the lecture the imperative necessity of hormonal screening for the purpose of early revealing of deficiency of testosterone at any somatic diseases at men by experts of a primary link is shown on the basis of a clinical and science material.

Key words: testosterone, androgen deficiency, somatic diseases, clinical «masks», pathogenic relations