

Г.Г. Шарвадзе^{1,3*}, Е.А. Поддубская^{2,4}, М.Н. Мамедов¹

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»,¹ отдел профилактики коморбидных состояний,² отдел вторичной профилактики и реабилитации, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская поликлиника № 8 ДЗМ», г. Москва

⁴ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра эпидемиологии ХНИЗ с основами доказательной медицины, г. Москва

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА, АССОЦИИРОВАННОГО С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Резюме

Статья посвящена возрастному гипогонадизму у мужчин, который рассматривается как междисциплинарная проблема. Приводится его современное определение, анализируется распространённость и зависимость между возрастом и инцидентами его возникновения. Представлен подробный обзор данных клинических исследований, метаанализов, доказывающих наличие причинно-следственной связи андрогенного дефицита с эректильной дисфункцией и такими заболеваниями, как ИБС, АГ, дислипидемия, СД. В последние годы появляются публикации о связи МС и андроген-дефицитного состояния. Низкий уровень тестостерона наряду со снижением либидо ассоциируется с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, нарушением липидного обмена. Таким образом, метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андроген-дефицитным состоянием. В статье проводится метаанализ клинических исследований по системным эффектам заместительной гормональной терапии с использованием тестостерона, а также изучаются вопросы безопасности при его длительном применении.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, заместительная гормональная терапия.

Abstract

Article deals with age-related hypogonadism in men as an interdisciplinary problem. Current definition, prevalence, analyzes the relationship between age and the incidents of hypogonadism were shown. The detailed overview of clinical studies, metaanalysis of causal link of androgen deficiency and erectile dysfunction, ischemic heart disease, arterial hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus was presented. To date was found the relationship between metabolic syndrome and androgen deficiency. Low level of testosterone is closely connected with low libido as well as insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia. Insulin resistance and hyperinsulinemia are noticed in patients with hypogonadism in comparison with obese and normal-weight patients. Therefore, metabolic risk factors are the connecting link of cardiovascular diseases and androgen deficiency. Meta-analysis of clinical trials of the effects of testosterone replacement therapy and safety of long term use was presented in the article. The article discusses the importance of a unified approach to the diagnosis and treatment of androgen-deficient conditions and cardiovascular disease.

Key words: age-related hypogonadism, risk factors, cardiovascular diseases, hormone replacement therapy.

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ГСПС — гормон, связывающий половые стероиды, АД — артериальное давление, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ЗГТ — заместительная гормональная терапия.

Болезни сердечно-сосудистой системы и их осложнения остаются одними из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний среди населения многих стран и по-прежнему занимают лидирующее место среди причин смертности. В структуре общей смертности мужчин 48% составляют осложнения ССЗ [30]. Наиболее значимыми ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии являются АГ, СД, ожирение, дислипидемия, мужской пол.

Заболеемость и смертность от ССЗ среди мужчин в 3–5 раз выше, чем среди женщин [13]. Так, смертность в возрастной категории 50–59 лет составляет 10,4% у мужчин и 1,2% у женщин, 60–69 лет — 27,8 и 19% соответственно и только в пожилом возрасте

*Контакты. E-mail: shgiga@gmail.com. Телефон: (903) 583-88-93

(70–79 лет) смертность женщин приближается к таковой у мужчин — 39,1 и 47,6%. Известно, что у женщин до наступления менопаузы реализуется анти-склеротическое действие эстрогенов [26]. Эстрогены увеличивают сердечный выброс, снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают фибринолитический потенциал крови и восстанавливают сосудистую реактивность. Процесс возрастной инволюции у мужчин, так же как у женщин, сопровождается снижением уровня в крови половых гормонов. Таким образом, прослеживается взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития ССЗ.

Одной из важных причин высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция ФР. В последние годы возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит у мужчин рассматривается одним из ФР ССЗ, в частности ИБС. В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и ХС ЛПВП и отрицательная между содержанием в сыворотке ОХС, ХС ЛПНП и тестостерона [28].

Ряд авторов показывают, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом [24]. В работе G.B. Phillips и соавт. была получена корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий [22]. Установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии [19].

В исследовании Tromso Study изучалась связь андрогенного дефицита с некоторыми ФР ССЗ, которое показало, что концентрация общего тестостерона и ГСПС имели отрицательную корреляцию с систолическим АД ($p < 0,001$). У мужчин с уровнем АД $> 140/90$ мм рт. ст. было достоверно ниже содержание как общего, так и свободного тестостерона. Также выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [27].

Впервые в 70-х гг. XX в. продемонстрирована связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметров липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда [21]. В последующем была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и МС у мужчин [25].

Некоторые авторы рассматривают низкий уровень тестостерона одним из компонентов МС и самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин (рис. 1). По данным проспективных исследований, низкий уровень тестостерона предшествует развитию абдоминального ожирения, МС и СД [3].

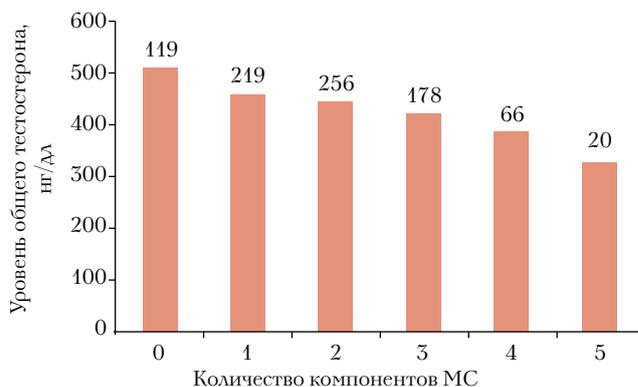


Рисунок 1. Уровень общего тестостерона среди лиц с 1, 2, 3 и более компонентами МС ($n = 864$, средний возраст 52 года) (S.A. Kaplan et al. // J. Urology. 2006. Vol. 176. P. 1524–1528)

Таким образом, метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андроген-дефицитного состояния.

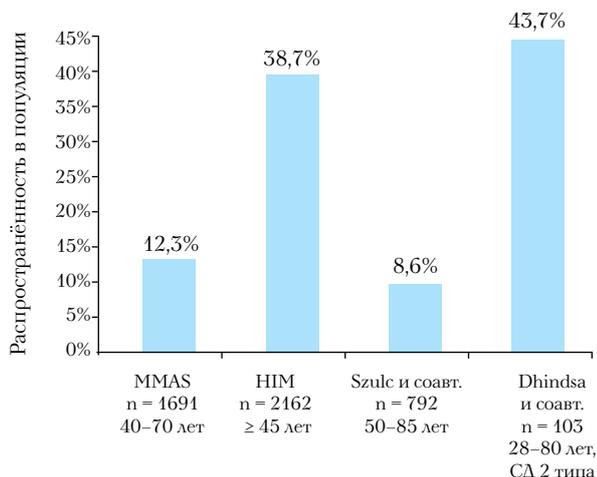
СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Гипогонадизм — это состояние сниженной секреции тестостерона в результате нарушений на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [11]. Гипогонадизм подразделяют на врождённый и приобретённый.

В зависимости от уровня поражения выделяют:

- первичный или гипергонадотропный гипогонадизм — обусловлен нарушением функции клеток Лейдига. Недостаточная секреция половых гормонов тестикулами (низкий уровень тестостерона и ухудшение сперматогенеза) приводит к повышению тропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи;
- вторичный или гипогонадотропный гипогонадизм — обусловлен нарушением функции гипоталамуса или гипофиза и сопровождается сниженной секрецией гонадотропинов гипофиза, что приводит к снижению секреции гормонов клеток Лейдига. Наряду с этим вторичный гипогонадизм обусловлен нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона или дефектами рецепторов ЛГ [15].

Для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом, в течение последних 10 лет в научной литературе существовало множество терминов, такие как «мужской климактерий», «приобретённый мужской гипогонадизм», «частичное возрастное снижение андрогенов у мужчин» (PADAM), «недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста» (ADAM) [18]. В 2005 г. Междуна-



*Данные представлены на основании уровня общего тестостерона

Рисунок 2. Метаанализ распространённости гипогонадизма в 4-х популяциях мужчин (T. Mulligan et al. // J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60, № 7. P. 762–769). Данные представлены на основании уровня общего тестостерона

родным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male, ISSAM) был предложен новый термин «возрастной гипогонадизм», который характеризуется постепенным снижением продукции тестостерона. При этом не отмечается изменение секреции гонадотропинов [7].

В последние годы число мужчин с низким уровнем тестостерона неуклонно растёт. Метаанализ ряда эпидемиологических исследований свидетельствует, что в популяции мужчин трудоспособного возраста низкий уровень тестостерона встречается от 8,6 до 38,7% [12, 20] (рис. 2). Наиболее высокий уровень тестостерона у мужчины наблюдается в 25–30 лет. По данным Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), концентрация общего тестостерона с 30–35-летнего возраста снижается на 0,8%, а биодоступного тестостерона — на 2–3% в год. Это приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях, сопровождающимся снижением качества жизни, наиболее ярким проявлением которого, по данным того же исследования, является эректильная дисфункция [28].

В зависимости от исходного уровня тестостерона в молодые годы (нижняя граница содержания общего тестостерона в сыворотке крови 12 нмоль/л) и темпов его снижения у некоторых мужчин после 30 лет постепенно начинает формироваться возрастной гипогонадизм. С возрастом частота значимого снижения уровня сывороточного тестостерона у мужчин увеличивается с 7% в 40–60 лет, 21% — в 60–80 лет до 35% у лиц старше 80 лет. В 60–70 лет у 20% мужчин уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л. Однако, если за критерий уровня тестостерона

принять свободный тестостерон, частота возрастного андрогенного дефицита у них превышает 50% [1].

При исследовании причин возникновения возрастного гипогонадизма было установлено, что с возрастом в коре головного мозга снижается ответ на импульсы, поступающие с периферических рецепторов, уменьшается количество андрогенных рецепторов в ткани полового члена и происходит снижение пенильной чувствительности. Тестикулярный генез снижения уровня андрогенов подтверждается возрастным уменьшением количества клеток Лейдига, сосудистыми изменениями, приводящие к гипоксии и снижению продукции тестостерона, а также уменьшением способности яичек вырабатывать необходимое количество тестостерона в ответ на хорионический гонадотропин. Наряду с этим с возрастом повышается уровень ГСПС, что вносит дополнительный вклад в снижение свободного тестостерона [6].

Диагностика возрастного гипогонадизма, согласно рекомендациям эндокринологического сообщества (ESMR), основывается на сочетании клинических симптомов со снижением уровня тестостерона. Клинические симптомы гипогонадизма многочисленны, это связано с эффектами тестостерона и его метаболитов [8, 15] (табл. 1).

Для комплексной оценки различных симптомов, связанных с андроген-дефицитным состоянием, широко применяется опросники. В России, так же и как в других странах мира, используется опросник AMS (Aging Male Symptoms — Симптомы пожилого мужчины). Этот доступный и апробированный метод подходит как для скрининга, так и для оценки эффективности лечения [23].

Основным диагностическим критерием гипогонадизма является определение уровней общего и свободного тестостерона, ГСПС. С целью исключения первичного гипогонадизма определяются уровни ЛГ и ФСГ, с целью исключения заболеваний щитовидной железы и образований гипофиза — уровень ТТГ и пролактина. До настоящего времени ведутся дискуссии по поводу референсных значений для установления андроген-дефицитного состояния. Уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л рассматривается как признак андроген-дефицитного состояния. Поскольку тестостерон имеет циркадные ритмы (колебание до 35% в течение суток, пик секреции отмечается в утренние часы), рекомендуется определение его уровня в 8–10 часов утра. У мужчин старше 60 лет циркадный ритм тестостерона нарушен, следовательно, строгое соблюдение этих правил не требуется. В связи с трудоёмкостью и дороговизной определения уровня свободного тестостерона в лабораторных условиях широко применяется метод расчёта по специальным графикам-

Таблица 1. Симптомы андрогенного дефицита

Вид нарушения	Клинические признаки
Мочеполовые расстройства	Снижение либидо, эректильная дисфункция, расстройство оргазма, снижение фертильности эякулята, поллакиурия (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы).
Вегето-сосудистые нарушения	Внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, чувство жара («приливы»), колебания уровня АД, кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха.
Психо-эмоциональные расстройства	Повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, ухудшение общего самочувствия, работоспособности, творческой продуктивности.
Соматические расстройства	Уменьшение количества мышечной массы и силы, снижение плотности костной ткани, появление или нарастание выраженности висцерального ожирения, истончение и атрофия кожи.
Эндокринные нарушения	Ожирение, увеличение грудных желёз, уменьшение оволосения на лице.
Лабораторные сдвиги	Снижение уровня общего и биодоступного тестостерона, повышение уровней эстрадиола и ГСПС, анемия различной степени выраженности, повышение уровней ЛПНП и ЛПОНП.

номограммам, для более точного расчёта созданы специальные электронные калькуляторы, разработанные Т. Fiers и J.M. Kaufman (<http://issam.ch/freetesto.htm>), достаточно лишь ввести значения общего тестостерона, ГСПС и альбумина, который является константой. Уровень ниже 0,255 нмоль/л свободного тестостерона также является признаком андрогенного дефицита.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНДРОГЕНАМИ

Заместительная терапия андрогенами имеет 60-летнюю историю. Так, Н.В. Thomas и R.T. Hill в 1940 г. впервые успешно применили тестостерона пропионат для лечения андрогенной недостаточности у мужчин. Долгое время показаниями для применения оставались классические формы гипогонадизма, а именно врождённый или приобретённый гипогонадизм. Однако в последнее время показания значительно расширились за счёт распространённости терапии андрогенами в лечении возрастного гипогонадизма, а также за счёт терапии сопутствующих гипогонадизму заболеваний и метаболических нарушений, таких как сексуальные расстройства, СД, МС, остеопороза и ССЗ [6, 15].

Терапия андроген-дефицитного состояния направлена на восполнение андрогенного дефицита. Широкое назначение препаратов тестостерона до сих пор ограничивает безопасность: долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами онкогенеза в предстательной железе. Однако исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях повышения уровня кислой фосфатазы у больных раком предстательной железы на фоне применения препаратов тестостерона, проведённых в прошлом столетии.

Сегодня доказано, что андрогенотерапия безопасна в отношении заболеваний предстательной железы. Кроме того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжёлым и агрессивным течением рака предстательной железы. Работы, проведённые в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления рака простаты в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона, а коррекция гипогонадизма с помощью препаратов тестостерона позволяет уменьшить выраженность симптомов основного заболевания, повысить качество жизни, а в ряде случаев повлиять на её продолжительность [5].

Природный тестостерон при пероральном, сублингивальном или внутримышечном введении быстро всасывается и разрушается, следовательно, поддерживать его физиологический уровень достаточно трудно [29]. Поэтому для эффективной терапии андрогенами требуются либо лекарственные формы, обеспечивающие постоянное выделение тестостерона, либо применение его химических аналогов.

В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения заместительной терапии гипогонадизма. Этот перечень включает в себя пероральные формы (Андриол), масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают определёнными преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения [4].

Во многих странах наиболее популярны инъекционные формы эфиров тестостерона (табл. 2). В России в настоящее время зарегистрированы комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой, что обеспечивает пролонгацию действия препарата. Тестостерона пропионат начинает действовать быстро, однако к концу первого дня эффект его прак-

Таблица 2. Инъекционные формы тестостерона

Инъекционная форма тестостерона	Производитель	Правила введения
Тестостерона пропионат	Тестопин (В.М. Pharmaceuticals, Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2–3 дня
Комбинация эфиров тестостерона	Сустанон (Organon, Голландия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 3–4 недели
Тестостерона энантат	Тестэн (В.М. Pharmaceuticals, Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2–3 недели
Тестостерона ундеканат	Небидо (Bayer Schering, Германия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца

тически сводится к нулю, фенилпропионат и изокапронат начинают действовать примерно через сутки, эффект продолжается до 2 недель, а самый длительно действующий капронат действует до 3–4 недель. Существенными недостатками этих препаратов являются колебания концентрации тестостерона в крови от супра- до субфизиологических, что ощущается рядом больных, а также необходимость частых инъекций.

В последние годы были созданы препараты для трансдермального использования. К ним относятся гели тестостерона и дигидротестостерона, а также пластыри. Тестостерон может быть использован в виде кристаллических имплантатов, вводимых под кожу, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 месяцев.

На сегодняшний день наиболее удобным лекарственным средством для ЗГТ андрогенного дефицита является тестостерона ундеканат. Он обладает замедленным высвобождением действующего вещества, поэтому его можно применять в виде инъекций всего 4 раза в год. Поскольку после инъекций препарата уровень тестостерона в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии обеспечивает значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматривающими в среднем 22 инъекции в год.

Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, позволяющая отказаться от частых визитов к врачу. Клинические исследования тестостерона ундеканата продемонстрировали его высокую эффективность и относительную безопасность [4].

В широкомасштабном исследовании Jockenhovel и соавт. (2004) при сроках наблюдения до 24-х месяцев проводили терапию тестостерона ундеканатом с 12-недельными интервалами. Авторы пришли к выводу о том, что за все время исследования уровень тестостерона всегда оставался в пределах нормы, не было супрафизиологических пиков тестостерона, пациенты были эмоционально стабильны, отмечено улучшение настроения и сексуальной функции, не было отрицательного влияния на простату и гематологические параметры [31]. M. Zitzmann (2005) приводит интересные данные о том, что на фоне постоянного применения тестостерона унде-

каноата наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и ГСПС, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне проводимой терапии, снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, а также увеличение минеральной плотности костной ткани при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу [31].

В сравнительном исследовании DIMALITE (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), опубликованном в 2007 г., изучалась эффективность тестостерона у мужчин в возрасте 35–70 лет с СД 2 типа (в том числе с МС) и с низким индексом свободного тестостерона (Т/SHBG) < 40%. В 12-недельном исследовании изучалась динамика метаболических ФР на фоне двух видов лечения: 1-я группа мужчин получала рекомендации по изменению образа жизни, а во 2-й группе наряду с этим назначен курс терапии тестостероном 50 мг в сут.

В целом в обеих группах получены позитивные и достоверные изменения. Однако во 2-й группе метаболические эффекты оказались более выраженными, а именно: индекс свободного тестостерона увеличился до нормы (40–60%), что сочеталось со снижением индекса массы тела на 17%, окружности талии на 10%, концентрации гликированного гемоглобина на 16%, триглицеридов на 48% и ХС ЛПВП на 20% [14]. По данным M. Zitzmann и соавт., инъекционная форма тестостерона ундеканата способствует снижению АД в среднем на 5%.

Интересно, что ЗГТ с применением тестостерона улучшает симптомы стенокардии у мужчин с ИБС, а именно уменьшается время наступления депрессии сегмента ST на 1 мм [31]. Результаты серии исследований свидетельствуют, что тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличивается диаметр коронарных артерий, увеличивается толерантность к физической нагрузке. Эффективность тестостерон-терапии изучена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 76 мужчин с умеренной хронической сердечной недостаточностью терапия с применением тестостерона улучшила толерантность к физической

нагрузке [17]. Таким образом, тестостерон улучшает функциональное состояние миокарда, а также снижает сердечно-сосудистый риск.

О более значимом положительном эффекте терапии ССЗ на фоне коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют пока ещё немногочисленные отечественные данные. По данным Е.Н. Ариной (2007), показан достоверный рост уровня свободного и общего тестостерона на фоне ЗГТ, а также стабильное поддержание на нормальных концентрациях в дальнейшем. Наряду с этим отмечалось постепенное, но стабильное снижение уровней эстрадиола, ГСПС, гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ).

Результаты работы показали достоверный рост уровня ХС ЛПВП, снижение уровня ОХ и ТГ в группе пациентов, получавших ЗГТ. Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе от начала лечения сопровождалась достоверным снижением ИМТ [2], что согласуется с литературными данными о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения — основного критерия МС. На фоне ЗГТ у пациентов отмечалось улучшение клинической симптоматики.

КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ССЗ

Очевидно, что метаболические ФР, в частности МС, выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андроген-дефицитным состоянием, что в совокупности влияет на продолжительность и качество жизни мужчин трудоспособного возраста.

Однако неверно полагать, что все мужчины, имеющие ССЗ и/или андроген-дефицитное состояние, имеют МС. Мы также не можем утверждать и обратного. МС не всегда ассоциируется с ССЗ и/или андроген-дефицитным состоянием, поскольку эти нарушения имеют полиэтиологическую природу. В связи с этим требуется разработка единой стратегии диагностики, в том числе дифференциальная диагностика и коррекция сочетанной патологии [9].

Прежде всего, необходимо выделить пациентов, относящихся к группе высокого риска — это мужчины с наличием следующих нарушений: ожирение, АГ, СД, жировая дистрофия печени, подагра, ИБС, хроническая почечная недостаточность, бесплодие, остеопороз и эректильная дисфункция. Во время беседы с пациентами, наряду с выяснением образа жизни, вредных привычек, наследственной отягощённости, необходимо анкетирование по опро-

снику AMS и МИЭФ (Международный индекс эректильной функции). Клинический осмотр и инструментальные исследования включают в себя не только данные физикального осмотра, но осмотра мочеполовой системы, измерения АД, частоты сердечных сокращений, окружности талии и проведения ЭКГ в покое.

Лабораторные исследования включают в себя определение в крови натошак параметров липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП), проведение перорального теста толерантности к глюкозе, определение уровня общего и свободного тестостерона, ГСПС (в некоторых случаях определяются уровни, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактин и инсулин).

Определение суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE позволяет оценивать как значение прогнозируемого риска развития фатальных случаев сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет, так и тактику подбора медикаментозной коррекции. Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска необходимо определение следующих показателей: возраст, статус курения, уровень АД и ОХС [10].

В зависимости от наличия тех или иных нарушений, а также их сочетаний применяются различные тактики лечения:

- пациентам с установленным первичным гипогонадизмом с ССЗ и/или несколькими ФР в первую очередь назначают ЗГТ для достижения нормального гормонального уровня и снижения выраженности симптоматики. В дальнейшем с целью лечения ССЗ (и коррекции ФР ССЗ) эту группу пациентов следует направить кардиологу или терапевту. Для достижения целевых уровней основных ФР применяются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, включая антигипертензивную, липидснижающую, антигипергликемическую терапию.
- пациенты с вторичным гипогонадизмом и ССЗ (или несколькими ФР ССЗ) нуждаются в комплексном подходе и лечении со стороны врачей урологов, эндокринологов и кардиологов. Целью проведения такой терапии должно быть устранение причин гипогонадизма, нормализацию гормонального статуса, коррекции ФР ССЗ и предотвращение сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые данные крупномасштабных исследований убедительно продемонстрировали взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития ССЗ. Было показано, что метаболические нарушения являются доминирующими ФР среди мужчин с наличием высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Существует патогенетическая связь между андроген-дефицитным состоянием и МС у мужчин. Позитивные кардиометаболические эффекты ЗГТ служат одним из подтверждений этой гипотезы.

Таким образом, проблему возрастного гипогонадизма следует рассматривать как междисциплинарную проблему и использовать комплексный подход для её решения.

А

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции // *Врачебное сословие*. 2006. № 5. С. 50.
2. Аринина Е.Н. Влияние тестостерона ундеcanoата на качество жизни и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин с метаболическим синдромом. Автореферат кандидатской диссертации. Москва, 2007. С. 6–14.
3. Аринина Е.Н., Аристархова О.Ю., Вёрткин А.Л. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания // *Русский медицинский журнал*. 2008. № 16. С. 17–21.
4. Вёрткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Дефицит тестостерона и соматическая патология // *Лечащий врач*. 2006. № 10. С. 12–16.
5. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит. М.: Практическая медицина, 2006. С. 150–160.
6. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения // *Фарматека*. 2007. № 11. С. 1–7.
7. Калинин С.Ю., Козлов Г.И., Вадов В.В. Клиника, диагностика и лечение эректильной дисфункции, обусловленной возрастным дефицитом андрогенов (синдрома PADAM) у мужчин // *Сексология и сексопатология*. 2003. № 5. С. 2–4.
8. Лоран О.Б., Вёрткин А.Л., Алексанян Л.А. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации. Москва. 2007. С. 5–9.
9. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогенодефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. Москва. 2008. 23 с.
10. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. Москва. 2008. С. 20–34.
11. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2000 update // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. P. 440–456.
12. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. metab.* 2004. Vol. 89. P. 5920–5926.
13. Goodman-Gruen D., Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women // *Diabet Care*. 2000. Vol. 23. P. 74–79.
14. Heufelder A. et al. DIMALITE STUDY (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone). 2007.
15. Jockenhövel F. Practical aspects of testosterone substitution // *Aging Male*. 2002. Vol. 5 (Suppl 1). P. 21–32.
16. Jockenhövel F., Minnemann T., Schubert M. et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, № 11. P. 5429–5434.
17. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life // *Heart*. 2004. Vol. 90. P. 871–876.
18. Morales A., Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism of males. Official recommendations of IS-SAM. International Society for the Study of the Aging Male // *Aging Male*. 2002. Vol. 5, № 2. P. 74–86.
19. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men // *Circulation*. 2004. Vol. 109, № 17. P. 2074–2079.
20. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60, № 7. P. 762–769.
21. Phillips G.B., Gerald B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction // *PNAS*. 1977. Vol. 74. P. 1729–1733.
22. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14, № 5. P. 701–706.
23. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // *Urology*. 1997. Vol. 49. P. 822–830.
24. Siemińska L., Wojciechowska C., Swietochowska E. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9, № 5. P. 162–166.
25. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, № 2. P. 682–685.
26. Sullivan J.M. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in post-menopausal women // *Eur. Menopause J.* 1996. Vol. 3. P. 112–118.
27. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150, № 1. P. 65–71.
28. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I. Estradiol in elderly men // *Aging Male*. 2002. Vol. 5, № 2. P. 98–102.
29. Winters S.J. Current status of testosterone replacement therapy in men // *Arch. Fam. Med.* 1999. Vol. 8. P. 257–263.
30. WHO/Europe. European mortality database (MDB). January 2007; 18: 34–39.
31. Zitzmann M., Erren M., Kamischke A. et al. Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, № 12. P. 6603–6608.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.