

М.Е. Чалый, В.С. Пронин, А.А. Левко
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МУЖСКОГО ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Андрологические и эндокринные аспекты старения всегда находились под пристальным вниманием исследователей, заинтересованных не только в изучении его патогенеза, но и в разработке способов продления активного долголетия. Актуальность этого направления обусловлена складывающейся в последние годы в индустриально развитых странах демографической ситуацией, проявляющейся в прогрессирующем старении общества и уменьшении доли работоспособного (прежде всего, мужского) населения. Отсюда естественными представляются попытки профилактики и медикаментозной коррекции возрастзависимых морфофункциональных нарушений, эффективность которых постепенно увеличивается по мере появления новых знаний о механизмах старения и расширения возможностей заместительной гормональной терапии.

Как известно, у человека процесс старения, начинающийся сразу после достижения физической и половой зрелости, занимает наибольшую часть его жизни. К сожалению, вторая половина жизни протекает в условиях формирования и манифестиации различной «геронтологической» патологии, в первую очередь, сердечно-сосудистых, обменных и онкологических заболеваний негативно влияющих на продолжительность и качество жизни. Эндокринной составляющей развития болезней старения является постепенное угасание деятельности желез внутренней секреции, проявляющееся комплексом психофизиологических и патологических нарушений, профилактика и лечение которых требует постоянного и компетентного врачебного участия. Одним из способов решения данной проблемы является персонифицированная реализации стратегии заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Если для женской части населения ЗГТ, назначаемая в перименопаузальный период, давно перешла в разряд практического использования, то у мужчин эта тема еще не вышла за пределы научной дискуссии. И это с учетом того факта, что выживаемость мужчин существенно ниже, чем женщин. Например, в России в настоящее время средняя продолжительность жизни мужчин крайне низка и составляет 59 лет тогда как у женщин - 75 лет. Причем, даже если из набора причин летальности вычесть алиментарные, токсические и травматические факторы, неизменно повышающие показатель случайной смертности у мужчин, все равно их выживаемость будет гораздо ниже, чем женщин, что объясняют высокой степенью риска кардиоваскулярных, церебральных и мочеполовых нарушений [4]. Отсюда становится понятной исключительная актуальность вопросов, связанных со здоровьем, а также качеством жизни мужчин среднего и пожилого возраста.

Доказано, что по мере старения происходит постепенное развитие полиорганных патологий, которая является следствием прогрессирующей гормональной недостаточности с формированием синдрома генерализованной видовой клеточной деспециализации с характерными для стареющего организма все усиливающимися морфофункциональными нарушениями. У мужчин наиболее значимые возрастные системные изменения обусловлены, прежде всего, неуклонным снижением продукции суммарных андрогенов, как тестостерона, так и надпочечникового происхождения, а также гормона простата и связанных с ним ростовых факторов. Возрастное изменение гипоталамо-гипофизарно-тестостероновой системы проявляется снижением секреции, как общего, так и свободного тестостерона (T), а также изменением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Недавно было отмечено, что с возрастом у мужчин происходит снижение образования не только T, но и эстрадиола [5].

Среди патогенетических факторов, лежащих в основе андропаузы, выделяют: снижение секреции гонадолиберина с уменьшением продукции ЛГ, повышение чувствительности гипофиза и гипоталамуса к T, а также снижение чувствительности клеток Лейдига к стимулирующему влиянию ЛГ в результате уменьшения внутриклеточной сигнальной трансдукции. Поэтому для возрастного гипогонадизма характерно небольшое снижение уровня T при сохранении нормального уровня гонадотропинов.

Помимо андропаузы, стареющий мужчина сталкивается с аденопаузой, проявляющейся уменьшением секреции надпочечниковых андрогенов. Показано, что в возрасте старше 80 лет продукция надпочечниками дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) приблизительно в пять раз ниже, чем его секреция у 30-летних мужчин. Скорость постепенного снижения концентрации надпочечниковых андрогенов составляет в среднем 3 % в год [19].

Немаловажной составляющей процесса старения является снижение соматотропной функции, проявляющейся прогрессирующим уменьшением содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-І) в сыворотке крови.

Таким образом, начинающийся примерно в 4-й декаде жизни процесс старения характеризуется постепенным снижением анаболической составляющей, что на тканевом уровне проявляется прогрессирующим снижением энергетических и пластических реакций. В условиях усиливающегося энергодефицита доля энергозависимых синтетических реакций в клетках прогрессивно снижается, что сопровождается сокращением возможности субстратного депонирования, репаративной и пролиферативной деятельности и приводит к генерализованному развитию дистрофических и атрофических изменений.

Кроме того, развивающаяся при старении полигормональная недостаточность приводит к развитию видовой деспециализации, что с одной стороны, проявляется прогрессирующим снижением функциональной органной недостаточностью, а с другой, - повышением риска развития в тканях атрофических и неопластических процессов.

Предполагается, что в норме активность соматотропной функции находится под модулирующим влиянием андрогенов. Максимальная интенсивность продукции гормона роста (и ИФР-І) наблюдается в период полового созревания. Затем, параллельно со снижением секреции тестостерона, происходит и снижение суточной продукции гормона роста, что проявляется достоверным уменьшением, как частоты, так и амплитуды его ритмической секреции. Показано, что назначение больным с гипогонадизмом препаратов тестостерона сопровождается повышением в крови среднего уровня соматотропина и амплитуды его пульсовой концентрации, а также увеличением сывороточной концентрации ИФР-І. Это свидетельствует о том, что врожденная или приобретенная тестостероновая недостаточность вносит определенный вклад и в снижение секреции гормона роста.

Таким образом, можно сделать вывод, что основным патогенетическим фактором развития характерных морфофункциональных нарушений при старении является постепенное уменьшение системообразующего действия гормонов на гормонзависимые ткани. При этом приоритетным следует признать угасание половой функции организма с развитием синдрома возрастного андрогенного дефицита (ВАД).

С учетом сказанного, ВАД у мужчин представляет собой связанный со старением клинико-биохимический симптомокомплекс, обусловленный, прежде всего, прогрессирующим развитием тестостероновой недостаточности и проявляющийся полифункциональными системными и органными нарушениями, приводящими к снижению продолжительно-

сти и качества жизни [1, 19].

С биологической точки зрения, существующая стратегия старения позволяла бескровно элиминировать из популяции особи, потерявшие fertильные способности. Такая инициированная возрастной гонадной недостаточностью программируемая биологическая смерть является следствием прогрессирующей функциональной несостоительности жизненно-важных систем организма, полноценная деятельность которых в норме контролируется половыми гормонами. Отсюда следует, что продление выживаемости мужчин, равно как и мужское здоровье напрямую связаны со своевременной и адекватной компенсацией ВАД.

Выделяют две степени возрастного снижения секреции Т тестикулами [4].

1. Относительный дефицит продукции Т, характеризующийся снижением концентрации Т по сравнению с предыдущими годами, но не выходящим за пределы нормальных показателей.

2. Абсолютный дефицит продукции Т, проявляющийся запредельным уменьшением содержания Т (менее 12 нмоль/л для общего Т), что квалифицируется как гипогонадное состояние.

Поскольку в норме Т влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы, то его относительный или абсолютный дефицит облигатно отражается практически на всех органах и системах мужского организма. Клинические проявления ВАД весьма разнообразны, что обусловлено многочисленностью тканей мишени Т. Для выявления симптомов, обусловленных дефицитом Т, необходим тщательный целенаправленный расспрос для оценки всей клинической картины в совокупности.

Как известно, основное количество Т синтезируется и секreтируется в клетках Лейдига. Приблизительно 60 % циркулирующего Т связано секс-связывающим глобулном (ССГ), 38 % связано с альбумином или другими протеинами и только около 2% циркулирующего Т приходится на биологически активную свободную фракцию. Т, дегидростестостерон (ДГТ) и другие андрогеновые стероиды оказывают биологическое действие практически на все органы и ткани [9]. У здорового человека наблюдается циркадный ритм секреции Т с наивысшим уровнем в 07.00-11.00 и наименьшей концентрацией в вечерние часы [17, 24].

В настоящее время установлено, что дебют возрастного снижения содержания Т у мужчин обычно возникает с 30-40-летнего возраста. Интенсивность поступательного снижения уровня тестостерона составляет 1-3 % в год. [15]. Как показали проспективные исследования, возрастное снижение концентрации общего и свободного Т у мужчин прямо коррелировало с уменьшением мышечной силы и выносливости и обратно коррелировало с объемом жировой ткани. Часто снижение уровня Т ассоциировалось с депрессивным поведением. Напротив, заместительная терапия возрастного гипогонадизма препаратами Т способствовала повышению сексуальной активности, настроения, концентрации внимания, изменению тканевых пропорций в пользу тонкой массы тела, увеличению работоспособности, повышению минерализации костной ткани. [5, 21].

Тем не менее, было показано, что эффективность заместительной терапии возрастного гипогонадизма наблюдается только в случае абсолютного дефицита Т. Поскольку в ряде случаев причинами развития эректильной дисфункции могут быть и другие факторы, например, такие как атеросклероз, алкогольная интоксикация, курение, психоэмоциональные нагрузки, то в данном случае назначение ЗГТ не показано.

В последнее время в литературе широко освещаются вопросы генетической предрасположенности к более раннему формированию возрастного гипогонадизма. При изучении гена рецептора к андрогенам, расположенного на Х-хромосоме был выявлен полиморфизм повторяемости САГ в экзоне 1. Семейство САГ, кодирующее образование полиглутаминового тракта в рецепторном белке, в норме насчитывает от 6 до 37 повторов (обычно 20-22). Генетически обусловленное количество глютаминовых повторов на N-концевом участке андрогенового рецептора ассоциировано с тканевой транскрипционной генной активностью андрогенчувствительных тканей [19].

Отмечено, что мужчины с относительно небольшим числом САГ-повторов отличаются меньшей степенью вирилизации, более интенсивным формированием патоморфологических признаков андрогенного дефицита и более быстрым развитием гиперплазии предстательной железы. Данный показатель может иметь и прикладное значение для адекватного подбора пациентов для ЗГТ. Так по данным [4, 19] было показано, что продолжительная (в течение 3-х лет) заместительная терапия препаратами Т в фиксированной дозе способствовала существенному увеличению размеров предстательной железы у пациентов с низким числом САГ-повторов. Напротив, у мужчин с повышенным числом САГ-повторов такого осложнения заместительной терапии не наблюдалось.

Как биологическая закономерность, относительный андрогенный дефицит возникает по мере старения у всех мужчин. Так в возрасте 80 лет средние уровни содержания общего Т составляют приблизительно 60 % от уровня, выявленного в возрасте 25 лет, а свободной фракции Т, – лишь около 40 %. Однако лабораторно подтвержденный абсолютный андрогенный дефицит, при котором уровни как свободного, так и общего Т находятся ниже референтных значений, наблюдается у менее 30% мужчин.

Как уже отмечалось, андрогенная недостаточность сопровождается множественными органными и системными нарушениями, и, в первую очередь, развитием кардиоваскулярной недостаточности. Также выделяют вегето-сосудистые, психоэмоциональные, трофические, мочеполовые, эндокринные признаки, свидетельствующие о наступлении андропаузы.

К вегето-сосудистым проявлениям относятся «горячие приливы», повышенная потливость, сердцебиения, кардиальгии.

Среди психоэмоциональных нарушений наиболее часто встречаются: быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессиям, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна.

Трофические нарушения выражаются в сухости и дряблости кожи, появлении морщин, выпадении волос, снижении мышечной массы, увеличении количества жировой ткани, уменьшении плотности костной ткани с развитием остеопении и остеопороза.

Среди мочеполовых симптомов можно выделить ослабление или исчезновение спонтанных и/или адекватных эрекций (эректильная дисфункция) на фоне снижения либido, учащенное мочеиспускание, не связанное сadenомой предстательной железы [7]. Уменьшение концентрации Т в плазме крови у пожилых мужчин сопровождается не только падением либido и сексуального возбуждения, но и ведет к снижению количества сексуальных фантазий.

К эндокринным нарушениям, обусловленным снижением секреции Т, относят возрастную гинекомастию, ожирение, снижение полового влечения. В последнее время появляется все больше работ демонстрирующих связь между метаболическим синдромом у мужчин и ожирением [21] с одной стороны, и снижением уровня Т — с другой.

Дефицит Т может приводить к развитию анемического синдрома: чаще всего наблюдается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная снижением синтеза эритропоэтина в почках, и уменьшением процессов кроветворения в костном мозге.

В связи с неспецифичным характером представленных симптомов, ограниченной информированностью пациентов и врачей общей практики по данной проблеме, трудностями качественной лабораторной диагностики большинство случаев ВАД остается не только без лечения, но и не выявляется. В настоящее время разработан достаточно простой и удобный опросник симптомов старения мужчины (AMS – Aging Males' Symptoms), который позволяет заподозрить андро-

- ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

генный дефицит, результаты которого оцениваются по бальной шкале. Вопросы анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные проблемы пациента в зависимости от суммы баллов при ответах на 17 вопросов. Симптомы дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, слабо выражеными – от 27 до 36 баллов, средней выраженности – от 37 до 49, выражеными – при сумме баллов более 50.

Диагностика ВАД

Клиническая картина ВАД у пожилых мужчин не очень яркая, часть симптомов, характерных для дефицита андрогенов, свойственны и для процесса старения в целом, а также для дефицита других гормонов. В отличие от менопаузы ВАД характеризуется стертым началом и очень медленным прогрессированием клинической симптоматики.

Средний возраст наступления ВАД – 45 лет. Поэтому всем мужчинам старше этого возраста целесообразно проводить гормональное обследование для выявления ВАД, поскольку ранняя диагностика и своевременное начало лечения являются профилактикой развития целого ряда достаточно серьезных осложнений, среди которых наиболее серьезную опасность представляют сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Более того, идеальным было бы и наличие, так называемого гормонально паспорта, в котором бы содержались данные об уровне Т в 30 лет, что позволило бы на основании этих данных легко определить процент снижения секреции Т у конкретного мужчины в 50 лет и старше [4].

Лабораторная диагностика

К сожалению, до сих пор отсутствуют четкие представления о лабораторных критериях ВАД. Поскольку уровень общего Т не во всех случаях снижается до гипогонадных значений, то своевременная диагностика андрогенного дефицита представляется достаточно сложной. Разными авторами указывается различный диагностически значимый нижний предел уровня Т. По данным ISA (международное общество Андрологий), ISSAM (Международное общество по проблемам изучения старения у мужчин) и EAU (Европейская ассоциация урологов) за нижнюю границу нормы принимается уровень Т, равный 8 нмоль/л, тогда как уровень 8-12 нмоль/л считается пограничным [24].

Противоречия в отношении нижней границы нормы связаны с отсутствием четкой информации о том, какой уровень Т для какого возраста является адекватным. По данным [15, 17] необходимо стремиться поддерживать концентрацию Т на уровне, характерном для мужчин молодого возраста, избегая суперфизиологического уровня. Однако М. Каррузерс, [6] обследовавший более 2000 пациентов с проявлениями ВАД, считает, что попытки установить нормальный уровень андрогенов в плазме у мужчин разного возраста могут привести к неоднозначным результатам. Это зависит от исходного андрогенного статуса человека: мужчине, имевшему более высокий уровень Т в молодости, могут понадобиться более высокие дозы заместительной гормональной терапии в пожилом возрасте.

Как отмечалось выше, заподозрить дефицит Т и провести лабораторную диагностику необходимо у пациента, имеющего комплекс жалоб, характерных для ВАД или на основании заполнения опросника при выявлении симптомов ВАД.

Методы определения свободного Т – ультрацентрифугирования и двойного диализа, являются неспецифичными и малонинформативными. [3]. В последнее время разработан простой и дешевый метод определения свободного Т в слюне. Суть метода заключается в том, что свободные стероидные гормоны, обладая малой молекулярной массой и являясь липофильными, способны проникать из кровеносных капилляров через мембрану ацинарных клеток слюнных протоков, в отличие от соединений с большой молекулярной массой, для которых она является своеобразным барьером. Т.о. концентрация свободных стероидных гормонов в слюне остается постоянной. К преимуществу данного метода относят простоту сбора анализируемого материала, высокую чувствительность, неинвазивность, а также относительную дешевизну. По данным гамбургской иммунобиологической лаборатории диапазон значений уровня свободного Т в слюне варьирует от 6,4 до 760 пг/мл. Необходимый объем исследуемого материала составляет от 20 до 50 микролитров [3, 4].

При подозрении на ВАД, помимо общего Т, рекомендуется исследование уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, ССГ. К дополнительным методам можно отнести: клинический анализ крови (с расширенной лейкоцитарной формулой), биохимический анализ крови с исследованием функционального состояния печени, почек, уровня глюкозы и липидов.

Лечение

Следует отметить, что интерес к проблеме андрогенной недостаточности и методам, направленным на ее коррекцию, постоянно возрастает, что в немалой степени обусловлено появлением новых уникальных гормональных препаратов и более совершенных форм их введения. Патогенетическим лечением ВАД является физиологическое восполнение андрогенного дефицита, которое можно реализовать или путем проведения заместительной терапии андрогенами.

В настоящее время наиболее популярной является заместительная терапия Т. Для лечения ВАД используется ряд препаратов, содержащих Т или сложные эфиры Т. Выбор препарата зависит от практических соображений, таких как чувствительность кожи после аппликации, фармакокинетика препарата и предпочтение пациента [2, 8, 11, 12, 13].

Два наиболее известных в прошлом эфира Т - тестостерона энантат (сустанон, делатестрил, тестэнат) и тестостерон ципионат (тестостерон-депо) по своим фармакокинетическим свойствам близки друг к другу. Регулярные внутримышечные инъекции 250 мг тестостерона энантата каждые 18-28 дней поддерживают длительный уровень препарата в крови. Недостатками подобного способа введения препарата являются боль и дискомфорт в месте инъекции, а также то обстоятельство, что через 24-48 часов после инъекции концентрация Т поднимается выше физиологического уровня и снижается ниже порогового значения перед следующей инъекцией.

Среди сложных эфиров тестостерона единственной пероральной формой является тестостерона ундеканоат (андриол, нувир). Препарат следует принимать 3 раза в день после еды. Всасывание в кишечнике улучшается из масленой формы и при приеме с жирной пищей. Однако, из-за непредсказуемой биодоступности данной формы препарата и по причине нередких гастроинтестинальных нарушений, уровень Т сыворотки обычно не достигает оптимальных значений. Вследствие этих ограничений, пероральный тестостерона ундеканоат не является препаратом выбора у большинства пациентов, так как условия трехкратного приема, гепатотоксичность и необходимость употребления жирной пищи снижают его привлекательность.

Трансдермальный путь введения Т позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также не вызывает повышения концентрации Т выше супрафизиологического уровня. Однако при использовании мононоочных пластырей возникает необходимость бритья, а при использовании немононочных пластырей нередки кожные реакции. У более, чем 60 % пациентов по данным последнего исследования, отмечалось раздражение кожи, что привело к отказу от использования пластырей [15, 17].

Недостатки существующих Т препаратов привели к созданию тестостерон- содержащего гидроалкогольного геля (АндроГель, Тестогель). Терапия при помощи геля неинвазивна, безболезненна и компактна. Местные реакции при использовании геля минимальны [12]. Гель быстро всасывается кожными покровами с образованием кожного резервуара Т, из которого происходит его равномерное поступление в кровоток, обеспечивающее поддержание в циркуляции физиологического уровня плазменного Т. При однократном применении АндроГеля нормализация содержания тестостерона в сыворотке крови наблюдается уже через 1-2 часа и поддерживается на неизменном уровне в течение суток. Как показывает клиническая практика, использование геля в суточной дозе 5г (в пересчете 50 мг Т) является эффективным и безопасным методом лечения ВАД у мужчин, способствующим улучшению самочувствия, настроения, повышению жизненного тонуса

- ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

и сексуальной активности. При обследовании отмечается увеличение объема эякулята, увеличение концентрации и степень подвижности сперматозоидов. У пациентов с гиперплазией ПЖ существенно улучшаются показатели урофлоуметрии.

В случае развития непредвиденных осложнений со стороны предстательной железы (ПЖ) отмена препарата быстро (через 3-4 суток) приводит к падению концентрации Т до пограничных значений. Пациентам рекомендуется прикрыть место нанесения геля одеждой, чтобы снизить вероятность нежелательной передачи. [12, 28]

Для улучшения переносимости терапии тестостероном и создания наиболее удобного варианта длительного лечения в настоящее время разработан новый препарат длительного действия под названием Небидо. Активным компонентом препарата является тестостерона ундеканоат, фармакокинетические свойства которого идентичны физиологическому действию нативного тестостерона. Данная форма не приводит к повышению уровня Т выше физиологического и стабильно поддерживает нормальный уровень плазменного Т в течение длительного времени. Одна инъекция тестостерона ундеканоата (1000 мг) способна поддерживать нормальный уровень тестостерона в крови в течение 3-х месяцев. При клиническом использовании Небидо удается избежать нежелательных пиковых повышений уровней тестостерона в крови, выходящих за пределы физиологической нормы, которые нередко отмечаются при внутримышечных инъекциях стандартных препаратов. Лечение способствует восстановлению половой функции, возрастанию жизненного тонуса и устранению проявлений депрессии. Благоприятное влияние препарата на плотность костной ткани, эритропоэз и мышечную массу соответствует таковому для остальных лекарственных форм тестостерона [4, 17, 23].

Возраст не является противопоказанием для тестостеронотерапии, при отсутствии противопоказаний. Поскольку наличие рака предстательной железы является основным противопоказанием для назначения препаратов тестостерона, то до начала терапии рекомендуется провести специализированное обследование для его исключения. Уровень простат-специфического антигена (PSA) должен быть не выше 4 нг/мл, при отрицательном результате пальцевого ректального исследования (ПРИ). В случае получения сомнительных результатов показано проведение биопсии ПЖ. Не рекомендуется проведение тестостеронотерапии пациентам с раком грудных желез, полицитемией, декомпенсированной кардиальной патологией, выраженным признаками обструкции мочеиспускательного тракта в результате гиперплазии ПЖ.

Строгий контроль необходим и при проведении заместительной терапии. В течение первого года лечения рекомендуется ежеквартальное исследование гормонального статуса и состояния ПЖ. Отмечено, что быстрое повышение уровня PSA (даже если его содержание не превышает 4 нг/мл), может свидетельствовать в пользу развития рака ПЖ. Поэтому, если у больного в течение первых 6 месяцев лечения зарегистрировано увеличение уровня PSA более 1 нг/мл, необходимо прекращение терапии и направление пациента на дополнительное обследование.

Таким образом, использование препаратов тестостерона при частичной или абсолютной тестикулярной недостаточности способствует существенному улучшению самочувствия пациентов, повышению работоспособности, физической активности и сохранению половой функции. Возвращаясь к началу статьи, следует подчеркнуть, что своевременная диагностика возрастного андрогенного дефицита и его адекватная коррекция являются не только условием для поддержания оптимального уровня физического и сексуального здоровья, но и наилучшей профилактикой развития известных органных и системных осложнений, так свойственных лицам пожилого возраста.

Применение андрогенов в комбинированной терапии эректильной дисфункции

Общепризнанно, что гипогонадизм ухудшает эрекцию. Это связано с доказанным регулирующим влиянием тестостерона на биохимическую активность эндотелия кавернозной ткани [10]. Андрогенные рецепторы расположены в гладкомышечных элементах эндотелиальной выстилки пещеристых тел. Действие тестостерона на их сократительную активность реализуется двумя независимыми путями [25, 29]. Геномный механизм заключается в связывании андрогена в рецепторном комплексе и ингибирования экспрессии гена фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), препятствующей расслаблению гладкомышечных элементов эндотелия за счет расщепления циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) [20, 30]. В свою очередь основной негеномный путь реализуется через регуляцию активности эндотелиального и нейронального подтипов NO-синтетазы. Данный фермент продуцирует оксид азота (NO), который запускает цГМФ-зависимый механизм эрекции [22]. Установлено, что негеномный механизм андрогенной регуляции сократительной активности гладких мышц эндотелия развертывается в течение считанных секунд или минут, в то время как для реализации геномного пути требуется значительно большее время [16].

По современным сведениям до 20% мужчин, страдающих эректильной дисфункцией, имеют в качестве основной причины нарушений эрекции снижение уровня тестостерона [26]. Эти пациенты плохо отвечают на лечение ингибиторами ФДЭ-5, которые являются препаратами первой линии в терапии эрекционных расстройств. В ряде небольших исследований приводятся сведения об эффективности комбинированного применения ингибиторов ФДЭ-5 с лекарственными формами тестостерона. Синергичное действие указанных препаратов позволяет на 70-100% оптимизировать результаты лечения эректильной дисфункции при гипогонадизме [14, 18, 27]. Совершенно очевидно, что дополнительные научные изыскания по данной проблеме следуют продолжить в рамках крупных мультицентровых исследований, соответствующих современным требованиям GCP (надлежащей клинической практики).

Заключение

Приведенные сведения подчеркивают необходимость окончательного прояснения многих теоретических и практических вопросов возрастного андрогенного дефицита. Актуальность данной тематики и активная консолидированная позиция многих специалистов вносят определенный оптимизм в возможность решения биологической проблемы возрастного гипогонадизма. Вместе с тем, хотелось бы отметить, что заместительная гормональная терапия является лишь одной из составляющих поддержания активного долголетия, наряду с рациональным питанием, активным и здоровым образом жизни, психологическим комфортом и многими другими субъективными и объективными факторами, влияющими на жизнеспособность мужского населения.

Использованная литература

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы // Под ред. Нишлага Э., Бере Г.М., перевод с англ., М.: Мир - 2005 - 551 с.
2. Верткин А.С., Калинченко С.Ю.. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов. // Медицинская газета - 2006г - №17, с. 2-3.
3. Гончаров Н.П. и соавторы Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин // Андрология и генитальная хирургия.- 2006. -№3 – с.32-38.
4. Дедов И.И., С.Ю. Калинченко // Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. –М., Практическая медицина, 2006.- 239 с.
5. Калинченко С.Ю. и соавт. Возрастной дефицит андрогенов (синдром PADAM) у мужчин // Врач. – 2003 - №6, с.21-24.
6. Каррузерс М. // Революция тестостерона. - М., 2005.- 223 с.
7. Лоран О.Б., Сегал А.С. // Климактерические расстройства у мужчин. -М.: Издательство OGGI Production - 1999. - С. 9-12.
8. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Воробьев А.В., Гурова О.Ю. // Гипогонадотропный гипогонадизм: С-м Каллманна. // Врач, 2003 - №6 - с.24-27.

- ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

9. Михайличенко В.В. и соавторы Патогенез, диагностика и лечение возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. – №2 – с. 60-62.
10. Aversa A., Isidori A.M., Greco E.A., Giannetta E., Gianfrilli D., Spera E., Fabbri A. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. Eur Urol 2004;45:535–8.
11. Bresink J. Elliesen J. Exper. Report on the Clinical Documentation of Nebido. // Clinical expert Report. – 2003 - data of file.
12. Christopher B. Cutter B., Transdermal Testosteron Mimics the Rhythm of Natural Testosterone. // Drug Ther Perspect – 1999 - 13 (2) - 1-4.
13. Christopher B. Cutter B. Compounded Percutaneous Testosterone Gel: Use And Effects in hypogonadal men. // J. Am Board Fam Pract – 2001 - 14 (1) – 22-32.
14. Chatterjee R., Wood S., Mc Garrigle H.H., Lees W.R., Ralph D.J., Neild G.H. A novel therapy with testosterone and sildenafil for erectile dysfunction in patients on renal dialysis or after renal transplantation. J Fam Plann Reprod Health Care 2004;30:88–90.
15. Ebert T., Clinical experience testosterone therapy, prostate safety.// The Aging Male. – 2004 - 7:304-311.
16. Greco E.A., Spera G., Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol. 2006 Nov;50(5):940-7.
17. Jockenhövel F. Testosterone therapy: When, how, why? // The Aging Male. - 2004 - 7:319-324.
18. Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V. Oral testosterone undecanoato reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male 2003;6: 94–9.
19. Larsen B., Kronenberg B., Melmed A., Polonsky B. // Williams textbook of Endocrinology, tenth edition - 2003.
20. Lin C.S., Chow S., Lau A., Tu R., Lue T.F. Identification and regulation of human PDE%A gene promoter. Biochem Biophys Res Commun 001;280:684-92.
21. Morales A. Andropause or symptomatic late-onset hypogonadism // The Aging Male. – 2004 - 7:297-303.
22. Morelli A., Filippi S., Zhang XH., et al. Peripheral regulatory mechanisms in erection. Int J Androl 2005;28:23–7.
23. Nebido // Product Monograph, Andrology – 2004, 59 p.
24. Nieschlag E., Swerdlow R. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA. IS-SAM. EAU recommendations // International Journal of Andrology - 2005 - 28:125-127.
25. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender sex hormones, and vascular tone. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R233–49.
26. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. Int J Impot Res 2003;15:S9–13.
27. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. J Urol 2004;172:658–63.
28. Testogel // Product Monograph, Andrology – 2004, 59 p.
29. Thompson J., Khalil R.A. Gender differences in the regulation of vascular tone. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30:1–15.
30. Zhang X.-h., Morelli A., Luconi M., et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. Eur Urol 2005;47:409–16.

М.Е. Чалый

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН В ХХI ВЕКЕ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Отличительной чертой ХХI века, стало снижение фертильности мужчин, т.е. способности их к размножению. За 75 лет существования количественного анализа семенной жидкости число спермиев, считающееся нижней границей нормы, пересматривалось неоднократно, в результате чего было уменьшено в 3 раза. Изменение представлений о нормальных показателях состояния сперматогенной функции человека может свидетельствовать либо о завышении первоначально принятых критериев, либо о действительно происходящем снижении активности сперматогенеза. В связи со второй гипотезой в литературе возникла дискуссия, которая заметно ожила благодаря недавно опубликованным сообщениям о снижении активности сперматогенеза у мужчин в различных странах, наблюдаемом в последние десятилетия.

Важнейшие доказательства реально происходящего снижения показателей активности сперматогенеза содержатся в выводах аналитического исследования, в котором суммированы данные 61 статьи за период с 1938 по 1990 гг., посвященной количественной оценке сперматогенной функции у нормальных мужчин. В анализ были включены показатели эякулята 14 947 здоровых мужчин в возрасте 17–64 лет, обследованных в различных странах мира. Было установлено, что концентрация спермиев за последние 50 лет снизилась с 113 млн/мл в 1940 г. до 66 млн/мл в 1990 г. (в 1,7 раза). За этот же период несколько уменьшился и средний объем эякулята — с 3,4 до 2,75 мл.

Исследования, проведенное в Великобритании и Франции, показали, что в эякуляте молодых мужчин-доноров спермы за 10–12 лет снизились средняя концентрация и общее содержание спермиев (с 98 до 78 млн/мл и с 310 до 214 млн соответственно), а также общее число подвижных спермиев (с 169 до 129 млн) при одновременном уменьшении доли морфологически неизмененных спермиев. Снижение данных показателей сперматогенеза происходило со скоростью примерно 2% в год.

Снижение показателей подвижности и доли морфологически нормальных спермиев за 17 лет при стабильном общем количестве спермиев в эякуляте обнаружено при обследовании стандартными методами кандидатов в доноры спермы в специализированном центре в Бельгии. В 1990 г. субнормальные характеристики спермы отмечены более чем у 40% обследованных, а до 1980 г. — лишь у 5%. Доля кандидатов в доноры спермы, отстраненных в связи с ее низкими показателями, за период наблюдения увеличилась с 13 до 54%. В целом эти данные, а также информация о снижении сперматогенной функции в последние десятилетия в Греции, Италии и Германии послужили основанием для заключения об общем снижении сперматогенной функции у европейских мужчин.

Более сложная картина отмечена в США: исследование спермы 1283 фертильных мужчин в течение 25-летнего периода (1970—1994 гг.) в целом по стране не выявило тенденции к снижению концентрации спермиев. Вместе с тем обнаружены выраженные географические различия этого показателя между отдельными штатами (с колебаниями от 131,5 до 72,7 млн/мл). Сходная картина отмечена в Канаде, где исследования, проведенные в 11 репродуктологических центрах (около 49 тыс. наблюдений), выявили общую тенденцию к небольшому, но статистически значимому снижению концентрации спермиев за период с 1984 по 1996 гг. Различия между отдельными центрами заключались как в отношении величины показателей (колебания от 48,6 до 104,5 млн/мл), так и выраженности их снижения (в трех центрах — до 52–63% исходных значений).

В двух сериях наблюдений, недавно проведенных в Финляндии с использованием гистологического анализа секционного материала, полученного от внезапно скончавшихся мужчин среднего возраста, неожиданно выявлена картина существенных нарушений сперматогенеза, достоверное уменьшение массы яичек, диаметра извитых семенных канальцев,