**Возраст и гормональная функция половых желез у мужчин**

**Как помочь мужчинам, страдающим нарушением эрекции**

Как за рубежом, так и у нас в стране изучению состояния репродуктивного здоровья мужчин уделяется мало внимания. Мы немного знаем о характере возрастных изменений гормональной функции эндокринной системы, в частности, состоянии гормональной функции половых желез. По данным ассоциации андрологов США, более 30 млн мужчин репродуктивного возраста страдают нарушением эрекции, или половой дисфункцией (старый термин "импотенция"). Гиперплазия предстательной железы у 17% мужчин формируется в возрасте 50-59 лет, у 27% - в возрасте 60-69 лет и у 35% - в возрасте 70-79 лет. У одного мужчины из 11 развивается рак предстательной железы, занимая по частоте второе место после рака легкого. Частота рака простаты возрастает с увеличением возраста: у 90% мужчин в 85 лет выявляется in situ рак предстательной железы. А как известно в настоящее время, оба заболевания простаты гормонально зависимы. Возрастной остеопороз, который во многом обусловлен частичным дефицитом андрогенов, выявляется у 8 млн мужчин в США, а перелом шейки бедра. связанный с остеопорозом, достигает 30%.

**Андрогены**

Стероидпродуцирующие железы, к которым относятся половые железы и надпочечники, имеют общее эмбриональное происхождение. В результате сложного процесса дифференцировки каждая железа специализируется на доминирующем синтезе андрогенов, эстрогенов или кортикостероидов. Характер стероидогенеза в них генетически детерминирован набором различных ферментов. Образование андрогенов из эфира холестерина происходит в клетках Лейдига яичек и находится под регулирующим контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ), а у развивающегося плода - хорионического гонадотропина. Функционально это единая система гипофиз - семенники, которая в свою очередь регулируется гипоталамическим гонадолиберином. В основе ее саморегуляции лежит принцип отрицательной и положительной обратной связи, впервые открытый русским ученым М. Завадовским. Через механизм отрицательной обратной связи тестостерон уменьшает импульсный выброс гонадотропинов. В этом процессе также принимают участие активные метаболиты тестостерона, дигидротестостерон и эстрадиол.

По современным представлениям, в системе регуляции имеется и механизм положительной обратной связи, где только эстрадиол, но не тестостерон, обеспечивает выброс ЛГ при определенных патофизиологических условиях, например при кастрации или гипогонадизме. Тестостерон обеспечивает ингибирующий эффект прежде всего на уровне гипоталамуса и в меньшей степени - на гипофизарном уровне.

Кроме ЛГ и другие факторы могут модулировать гормональный ответ клеток Лейдига. Например, гормон роста усиливает секрецию тестостерона у мальчиков с дефицитом соматотропного гормона. Некоторые пептиды могут оказывать активирующее или ингибирующее влияние на секрецию тестостерона. К ним относятся аргинин, вазопрессин, окситоцин, активин и \_\_\_ - эндорфин. Последний могут синтезировать семенники. Образование андрогенов происходит также и в сетчатой зоне коры надпочечников. Их синтез частично контролируется адренокортикотропным гормоном гипофиза. В значительных количествах надпочечники вырабатывают дегидроэпиандростерон и в огромных - его сульфатную форму. Их называют надпочечниковыми андрогенами. Основная часть тестостерона (более 98%), поступающего в кровь общей циркуляции, связывается со специфическим транспортным белком - тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином. Его синтез происходит в печени. На процесс связывания влияют эстрогены. Тестостерон связывается также и альбумином. Хотя этот комплекс менее прочный, он проникает через гемато-энцефалический барьер, тогда как комплекс с глобулином не проникает в мозг. Биологическое действие осуществляет свободный тестостерон. Другой связывающий белок, называемый андрогенсвязывающим глобулином, содержится в жидкости семенных канальцев. Он обеспечивает внутри семенника высокую концентрацию тестостерона, которая требуется для возможности процесса сперматогенеза. Этот белок отличается от глобулина крови как иммунологически, так и степенью сродства к тестостерону и дигидротестостерону.

Уровень плазменного тестостерона существенно снижается с возрастом только в случае сопутствующих заболеваний, однако уровень свободного тестостерона у пожилых мужчин уменьшается. С возрастом содержание в крови дигидротестостерона немного уменьшается, но его образование в ткани предстательной железы нарастает. Это является основной причиной развития аденомы предстательной железы. У пожилых мужчин снижается чувствительность андрогеновых рецептов тканей-мишеней к тестостерону и дигидротестостерону, исчезает суточный ритм андрогенов. Продукция надпочечникового андрогена прогрессивно уменьшается после 30 лет. Стресс, курение, неблагоприятные факторы внешней среды снижают продукцию андрогенов.

**Биологическое действие андрогенов**

Андрогены обеспечивают прежде всего регуляцию развития роста и функцию органов и тканей репродуктивной системы.

Биологические эффекты андрогенов зависят от возраста. В эмбриональный период тестостерон обеспечивает формирование и развитие семенных пузырьков, придатка семенников и семявыводящего протока. Процесс роста и развития предстательной железы, полового члена, мошонки, наружной уретры контролируется дигидротестостероном, который является метаболитом тестостерона.

Андрогены необходимы для нормальной половой функции. Тестостерон инициирует и поддерживает процесс сперматогенеза, либидо и спонтанные эрекции, но не влияет на эрекции, обусловленные визуальными стимулами. Кроме того, взрослому организму андрогены необходимы для поддержания вторичных половых признаков, кроветворения, мышечной и костной ткани. Они оказывают генерализованное анаболическое действие на белковый обмен. Андрогены участвуют в дифференцировке мозга. В их отсутствие его развитие идет по женскому типу.

Недостаточная продукция андрогенов приводит к развитию различных форм гипогонадизма, а избыточная - разных типов гиперандрогении.

**Гипогонадизм**

Общие проявления гипогонадизма зависят от времени его развития - до пубертата или после его завершения. Гипогонадизм у мужчин характеризуется снижением выработки клетками Лейдига семенников тестостерона и снижением или отсутствием сперматогенеза. Последний, как известно, регулируется наряду с фолликулостимулирующим гормоном также и тестостероном, и прежде всего тестостероном, циркулирующим в самом семеннике, где требуется его высокая концентрация для поддержания сперматогенеза.

Гипогонадизм может быть следствием нарушений в комплексе гипоталамус - гипофиз. В этом случае его определяют как гипогонадотропный гипогонадизм. При первичном нарушении функции семенников формируется гипергонадотропный гипогонадизм. Разделение обусловлено уровнем гонадотропинов: в одном случае он высокий, в другом - низкий. При любом варианте истинного гипогонадизма требуется постоянная заместительная терапия для коррекции всех функций, обусловленных отсутствием продукции тестостерона. Классическим вариантом гипоталамических нарушений являются идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Калльмана, а также приобретенные нарушения функции гипофиза: аденомы, черепно-мозговые травмы, облучение или хирургическое удаление гипофиза. Причинами первичного поражения семенников могут быть как генетические (как синдром Кляйнфельтера, врожденная анорхия), так и приобретенные поражения семенников, такие, как травма, неопускание яичек в мошонку (истинный крипторхизм), рак тестикул или системные заболевания, например гемохроматоз.

Что касается представлений о возрастном гипогонадизме, то они в последнее время претерпели существенные изменения. Лишь немногие эндокринологи, андрологи допускают у пожилых мужчин развитие климакса или андропаузы, по аналогии с менопаузой у женщин. Сегодня подавляющее большинство специалистов рассматривает это состояние как синдром прогрессирующего частичного дефицита андрогенов - по-английски "progressiv partial androgen deficiency syndrome" (PADAM). Отсутствие возрастного климакса у мужчин или его слабые проявления имеют и свою физиологическую основу. В отличие от женщин, у которых с возрастом развивается менопауза, характеризующаяся резким падением секреции эстрогенов. высокими гонадотропинами и отсутствием овуляции, у стареющих мужчин клетки Лейдига семенников не прекращают секреции тестостерона, и у них сохраняется сперматогенез даже в старческом возрасте. Возрастное снижение функции клеток Лейдига обусловлено рядом факторов, как внешних, так и внутренних, но прежде всего влиянием кислородных свободных радикалов. Они их повреждают и тем самым снижают способность отдельных клеток Лейдига поддерживать процесс стероидогенеза на оптимальном уровне. Функции всех систем, включая сперматогенез, стероидогенез в семенниках и синтез надпочечниковых андрогенов, с возрастом снижаются. Содержание в крови общего тестостерона, то есть связанного со специфическим транспортным белком, драматически не изменяется в пожилом возрасте, равно как и его метаболита 5а-дигидротестостерона. В то же время уровень биологически активного свободного тестостерона значительно снижается прямо пропорционально возрасту. Параллельно в крови возрастает уровень лютеинизирующего гормона.

Необходимо отметить, что падение содержания тестостерона происходит одновременно с увеличением емкости специфического транспортного белка, что усиливает дефицит тестостерона в стареющем организме. Наряду с этим возникает изменение и суточного ритма его секреции, что проявляется значительным понижением концентрации тестостерона у пожилых мужчин в утренние часы. Следует особо подчеркнуть, что имеются огромные индивидуальные различия в популяции. Так, например, содержание тестостерона ниже нижней границы нормы регистрируется у 7% мужчин в возрасте 40-60 лет и 20% - в группе мужчин в возрасте 60-80 лет. Установлено, что падение среднего уровня тестостерона у мужчин в возрасте 40-70 лет происходит со скоростью 1% в год. Необходимо подчеркнуть, что различные заболевания, а также стрессовые ситуации ингибируют продукцию тестостерона. Мужчины, например, с сердечно-сосудистыми заболеваниями в пожилом возрасте имеют более низкий уровень тестостерона, чем мужчины этого же возраста без такой патологии.

Теперь принято считать, что кластер факторов риска для сердечно-сосудистой патологии, известный как синдром Х, или метаболический синдром (в последнее время предложено назвать его нейроэндокринным синдромом), включает в себя: инсулиновую резистенцию, гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеидов высокой плотности и гипертензию, причем они развиваются преимущественно у мужчин с висцеральным ожирением. Этот синдром ассоциирован с низким уровнем тестостерона и низкой активностью гормона роста, что сопровождается также низким уровнем инсулиноподобного фактора роста-1. Получены предварительные данные о положительном эффекте заместительной терапии препаратами тестостерона у мужчин с висцеральным ожирением. При этом происходит и нормализация вышеназванных параметров метаболического синдрома. Необходимо отметить, что, по последним данным, особенно хороший клинический эффект в коррекции метаболического синдрома зарегистрирован при комбинированном лечении гормоном роста и препаратами тестостерона. В этом случае значительно уменьшается масса висцеральной жировой ткани, чувствительность к инсулину увеличивается, общий холестерин и триглицериды в крови снижаются; параллельно происходит снижение диастолического давления.

Общепринятое мнение о прямой связи уровня тестостерона с половой потенцией результатами названного исследования поколеблено. Она не является закономерностью. Во многих случаях такая связь отсутствует, выявлены огромные индивидуальные различия. Половая потенция может быть высокой при низком уровне гормона, и наоборот. Как уже говорилось, наряду с андрогенами, вырабатываемыми тестикулами, надпочечники синтезируют так называемые надпочечниковые андрогены - дегидроэпиандростерон (ДГА) и его сульфатную форму, а также андростендион. Их синтез строго зависит от возраста. Дегидроэпиандростерон сульфат продуцируется в огромных количествах - до 30-40 мг в сутки. Его биологическая значимость во многом не определена. Максимальной продукции ДГА достигает к 30-35 годам, а затем он начинает падать приблизительно со скоростью 60 нг/мл в год. К 60 годам его уровень не превышает 30% по сравнению с возрастом 25-30 лет и продолжает падать по мере старения организма, достигая минимальных величин. Возрастное уменьшение продукции ДГА сульфата идет параллельно с ухудшением общего состояния. Сопутствующие соматические, психосоматические заболевания, а также заболевания обмена веществ, включая диабет, значительно усугубляют ситуацию, ускоряя падение секреции этого гормона. В таком случае его уровень может драматически снижаться и у молодых мужчин. Поэтому к ДГА в настоящее время проявляется повышенный интерес. Особенно он возрос после того, как было продемонстрировано улучшение общего здоровья, качества жизни по всем основным параметрам после перорального приема ДГА группой лиц старше 60 лет. Хотя в этом случае не было отмечено улучшения либидо и половой потенции.

Понятие "нормальный" уровень того или иного гормона, включая тестостерон, относительно для любого возраста, а тем более для мужчин старше 60 лет. Биологическое действие гормона, в данном случае тестостерона, определяется не только его абсолютным уровнем в крови общей циркуляции, но и уровнем чувствительности тканей и органов-мишеней и их ответной реакцией. Поэтому индивидуально может быть ситуация, когда уровень тестостерона высокий, а биологическое действие вследствие поломки рецепторного аппарата не проявляется, например синдром резистентности к андрогенам.

В принципе возможно выявить группу лиц с дефицитом тестостерона. В этом случае при повторных определениях тестостерона в крови его уровень должен быть ниже 4 нг/мл. Параллельно будет регистрироваться постоянно повышенный уровень лютеинизирующего гормона. Однако, строго говоря, мы не можем на основании только гормональных параметров относить эту группу лиц к категории страдающих старческим гипогонадизмом, так как нельзя охарактеризовать их биологические эффекты на уровне органов и тканей-мишеней у каждого конкретного человека.

Необходимо помнить также, что с возрастом снижается не только продукция андрогенов. В настоящее время четко доказано возрастное снижение синтеза гормона роста. причем его секреция падает на 1.4% в год, снижается также частота его импульсного выброса. Параллельно понижается секреция гипоталамического рилизинг гормона, который активирует синтез гормона роста в аденогипофизе. С возрастом снижается и уровень его медиатора - инсулиноподобного фактора роста - 1. В результате происходит уменьшение мышечной массы и ее силы, нарастание ожирения, особенно висцерального, и увеличение индекса массы тела. Введение гормона роста пожилым людям сопровождается анаболическим эффектом, увеличением плотности костной ткани, улучшением мышечной силы и уменьшением жировой ткани. Однако, в настоящее время мы ничего не знаем о возможных побочных эффектах такой заместительной терапии.

Сейчас известно, также об уменьшении секреции мелатонина у пожилых мужчин с нарушением его суточного ритма. Это сопровождается ухудшением настроения, памяти и нарушением сна.

**Диагностика гипогонадизма**

Дефицит тестостерона характеризуется снижением либидо, снижением уровня сексуальных фантазий и утренних эрекций, плохим настроением, сопровождающимися уменьшением физической и интеллектуальной активности, раздражительностью и повышенной утомляемости. Уменьшение мышечной массы и силы дополняет клиническую картину дефицита андрогенов.

Один из важнейших симптомов продолжающегося гипогонадизма у молодых мужчин - уменьшение объема предстательной железы, которое точно может быть определено ультразвуковым исследованием. Уменьшение объема эякулята также свидетельствует о малом объеме предстательной железы и семенных пузырьков. Давно известно также. что гипогонадизм формирует остеопороз и поэтому является фактором риска при переломах. Объективно степень уменьшения костной массы может быть оценена на денситометре, поэтому проведение денситометрии необходимо для оценки выраженности остеопороза. Как известно. возраст значительно влияет на формирование остеопороза как у мужчин, так и у женщин. В настоящее время в странах, где женщины широко применяют постменопаузальную заместительную терапию удалось замедлить развитие остепорозов и тем самым снизить частоту переломов. У мужчин же к настоящему времени не можем точно сказать о зависимости степени выраженности остеопороза от возрастного гипогонадизма. Однако, в исследованиях in vitro с костной тканью показано положительное влияние андрогенов на пролиферацию остеобластов, которое реализуется, очевидно. через андрогеновые рецепторы. Наличие в клетках остеобластов двух ферментов - ароматазы и 5-а-редуктазы, которые превращают тестостерон в эстрогены и 5-а-дигидротестостерон, так же свидетельствует о возможной их роли в поддержании баланса метаболизма костной ткани в мужском организме. Описаны клинические случаи, когда низкий уровень эстрогенов и низкий вес были ассоциированы у пожилых мужчин с остеопорозом. При этом на протяжении продолжительного времени у них также регистрировался и низкий уровень тестостерона. Как было сказано, тестостерон положительно влияет на эритропоэз, поэтому мужчины с гипогонадизмом имеют слабо выраженную анемию, которую у пожилых мужчин нужно дифференцировать от анемий, обусловленных другими причинами. Для правильной адекватной диагностики гипогонадизма совершенно необходимо определение гормонов. В этом случае ключевым гормоном, как известно, является тестостерон. Если его концентрация в утренней плазме крови ниже 12 нмоль/л (< 4 нг/мл), то это свидетельствует о снижении его продукции клетками Лейдига семенников. Повторное определение тестостерона необходимо. Если повторно определяется также низкий уровень гормона, то этим самым подтверждается диагноз гипогонадизма. В случае сильного ожирения и у стары мужчин необходимо определение и специфического транспортного глобулина, связывающего половые стероиды. Это поможет в интерпретации результатов определения тестостерона. Так как известно, что при выраженном ожирении и с возрастом происходит увеличение емкости этого транспортного белка, что приводит к снижению уровня биологически активного тестостерона. Для адекватной дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определение уровня гонадотропинов - лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. При первичном варианте гонадотропины будут повышены, а в случае вторичного гипогонадизма - снижены. В случае последнего варианта необходимо провести функциональный тест с гипоталамическим рилизинг-гормоном - люлиберином или с его аналогом, с тем. чтобы оценить резервы гонадотрофов аденогипофиза. Если окажется, что при низкой секреции гонадотропинов зафиксировано их повышение, то это будет основанием для лечения данной формы гипогонадизма, обусловленной поломкой комплекса гипоталамус- гипофиз, импульсным введением люлиберина. Обычно, это показано при так называемых идиопатических формах гипогонадотропного гипогонадизма.

**Заместительная терапия при гипогонадизме**

Ряд препаратов, производных тестостерона доступны для проведения заместительной терапии.

В большинстве стран в случае гипогонадизма наиболее приемлемыми и наиболее распространенными являются препараты тестостерона для парантерального введения. Для этой цели в настоящее время как правило используется тестостерон энантат. В США также используется и тестостерон ципионат. Являясь эфирами тестостерона, они имеют сходную фармакодинамику. Максимальная концентрация тестостерона регистрируется на 3-й день введения препарата, значительно превышая верхний диапазон физиологической его концентрации. И это является одним из отрицательных свойств препаратов. В оптимальном варианте уровень тестостерона не должен выходить за пределы его физиологического колебания. Обычно через 2 недели после введения тестостерона этантата, содержание тестостерона опускается до гипогонадального уровня. Режим введения препарата должен быть индивидуальным, в зависимости от характера фармакокинетики. В ряде случаев его можно вводить каждые 3 недели.

Многообещающим препаратом является тестостерон буциклат, который обеспечивает уровень тестостерона в пределах его нормальных колебаний в течение 12 недель при однократном внутримышечном введении в дозе 1000 мг. Препарат не обладает гепатотоксическим действием.

Вторым эфиром тестостерона является тестостерон андеканоат для инъекции. Он по своим фармакокинетическим параметрам находится в промежутке между тестостероном энантатом и тестостероном буциклатом. В ближайшее время ожидаются результаты его широких клинических испытаний.

В настоящее время в качестве альтернативного варианта появился пластырь (пленка), содержащий кристаллический тестостерон в количестве 10 или 15 мг. Ежедневное накожное использование такой пленки поддерживает нормальный уровень тестостерона в крови пациента. Даже при применении его в течение 10 лет не отмечено значимых побочных эффектов. Правильное регулярное использование пластыря обеспечивает уровень тестостерона у гипогонадальных взрослых мужчин в пределах его нормальных колебаний. Принципиальным преимуществом такой формы является возможность его применения самим пациентом. Применение пластыря может быть сразу же прекращено, в отличие от препаратов тестостерона для инъекций. А это важно при выявлении у конкретного пациента заболеваний предстательной железы, особенно рака простаты. Место закрепления пластыря на кожу спины, бедра или на кожу мошонки выбирается индивидуально, учитывается возможность появления кожной аллергической реакции. Кристаллический тестостерон для подкожной имплантации не получил широкого применения. хотя и обеспечивает нужный гормональный эффект на протяжении 6 месяцев. Прежде всего это связано с необходимостью небольшого оперативного вмешательства, а также со сложностью его удаления в случае, например, выявления у пациента рака предстательной железы. Проведение заместительной терапии андрогенами при раке предстательной железы противопоказано.

В самое последнее время получены интересные и обнадеживающие результаты о возможности заместительной терапии при развивающемся гипогонадизме у стареющих мужчин с помощью андростендиона, который в организме легко превращается в активный андроген - тестостерон. Андростендион, как известно, является непосредственным предшественником в синтезе тестостерона в семенниках. Особенно хорошая фармакокинетика тестостерона обеспечивается интраназальным введением андростендиона.

Мониторинг при проведении терапии тестостероном у взрослых мужчин включает:

Клинические параметры:

физическая активность, интеллектуальная деятельность и память, настроение, половая функция (либидо, количество эрекций, половая активность).

Соматические параметры:

масса тела. его пропорции, индекс массы тела. мышечная масса и ее сила.

Лабораторные параметры:

уровень гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). тестостерона, 5а - дигидротестостерона и эстрадиола, а также эритропоэз (гемоглобин, гематокрит).

Предстательная железа:

объем эйякулята, размер простаты, ее структура с использованием пальпации и трансректальной сонографии, простатический специфический антиген в сыворотке, скорость тока мочи при мочеиспускании.

Костная ткань:

денситометрическое определение плотности костной ткани, лучше брать позвонки поясничного отдела.

Оценка половой функции, ее активность и настроение проводятся с помощью унифицированного, стандартизированного опросника.

**Антиандрогены**

Естественным антагонистом андрогенов является прогестерон, некоторые его производные имеют еще более выраженное влияние. Антиандрогены, конкурируя за связь с андрогеновыми рецепторами, противодействуют эффектам тестостерона и дигидротестостерона в тканях-мишенях. Наиболее активным антиандрогеном является ципротеронацетат. Он применяется для лечения гирсутизма, некоторых маскулинизирующих синдромов. а также для лечения аденомы и рака предстательной железы. К более слабым антиандрогенам относится спиронолактон и препарат нестероидной природы флутамид. В последнее время синтезирован и получил распространение в клинике антиандроген, специфический блокатор 5а-редуктазы, финастерид, или ПРОСКАР. Препарат, являясь производный стероидов андростанового ряда, избирательно блокирует 5а-редуктазную активность и тем самым снижает образование дигидротестостерона из тестостерона. Он практически не связывает андрогеновыми рецепторами. Успешно применяется для лечения гиперплазии предстательной железы. Терапия требует ежедневного применения ПРОСКАРА в дозе 5 мг, в течение 6-8 месяцев размеры железы существенно уменьшаются. Использование препарата особенно важно в случае серьезных противопоказаний для хирургического удаления простаты.

**Список литературы**

Николай ГОНЧАРОВ, профессор. Возраст и гормональная функция половых желез у мужчин