

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Возрастной андрогенный дефицит у мужчин»

Выполнила: ординатор 2-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2023

Оглавление

Введение	3
Этиология	3
Таблица 1. Формы и причины гипогонадизма.....	4
Клиническая картина.....	6
Диагностика.....	7
Лечение	9
Таблица 2. Особенности терапии хорионическим гонадотропином человека и экзогенными андрогенами	11
Таблица 3. Заместительная гормональная терапия у мужчин	11
Дальнейшее введение	13
Таблица 4. Мониторинг безопасности при тестостерон – заместительной терапии.....	13
Приложение	14
Таблица 5. Опросник оценки андрогенного статуса AMS (Aging Males' Symptoms).....	14
Таблица 6. Оценка опросника AMS (определение общего балла по компонентам)	15
Таблица 7. Оценка результатов опроса	16
Таблица 8. Опросник выявления андрогенного дефицита	16
Таблица 9. Оценка результатов опроса	17
Список использованной литературы	17

Введение

До недавнего времени наиболее корректным считали термин «частичная андрогенная недостаточность у пожилых мужчин», или «PADAM-синдром» (Partial Androgen Deficiency of Aging Male). В 2003 г. был предложен термин «поздно начавшийся гипогонадизм», или «LOH-синдром» (Late-Onset Hypogonadism), который в настоящее время наиболее распространен. В последнее время также используют термины: «синдром дефицита тестостерона», или «TDS-синдром» (Testosterone Deficiency Syndrome), «синдром андрогенодефицита у мужчин старшей возрастной группы», или «ADSOM-синдром» (Androgen Deficiency Syndrome of the Older Male).

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин – биохимический синдром, развивающийся с возрастом и характеризующийся уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови, в ряде случаев сопровождающийся снижением рецепторной чувствительности к андрогенам. Эти биохимические изменения могут приводить к значительному ухудшению качества жизни и негативно влиять на функции многих органов и систем (определение Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин IS – SAM – International Society for the Study of the Aging Male).

Этиология

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин – продуцирующей функции гипофиза, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо – гипофизарногонадной цепи. Кроме того, клиническая картина гипогонадизма может развиваться и при нормальном или повышенном уровне тестостерона, но нечувствительности андрогенных рецепторов.

Мужской гипогонадизм можно классифицировать в зависимости от уровня нарушений:

- яички (первичный гипогонадизм);
- гипоталамус и гипофиз (вторичный гипогонадизм);

- гипоталамус/гипофиз и яички (смешанный гипогонадизм), типичен для возрастного гипогонадизма;
- органы-мишени для действия андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

Формы и причины гипогонадизма представлены в таблице 1.

Таблица 1. Формы и причины гипогонадизма

Первичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
С-м Клайнфельтера (XXY-синдром)	Генетический дефект, обуславливающий нарушение синтеза тестостерона
Не опущение или эктопия яичек	Нарушение процесса опущения яичек в 85% случаев является идиопатическим
Орхит	Вирусное или бактериальное воспаление яичек
Приобретенная анорхия	Хирургическое удаление
Повреждения яичек	Травма, опухоль, перекрут, воспаление, облучение
Вторичная тестикулярная дисфункция	Различные лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания, аутоиммунные причины
«Идиопатическая» атрофия яичек	Не установлены
Врожденная анорхия (двухсторонняя встречается с частотой 1:20000 мальчиков, односторонняя – в 4 раза чаще)	Наиболее распространенная причина – амниотические перетяжки
Нарушение полового созревания при кариотипе 46 XY	Нарушение синтеза тестостерона вследствие дефектов ферментных систем, отвечающих за биосинтез стероидов (дефект 17,20-десмолазы, 17 α -гидрокостероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе XY, может быть вызвана мутацией различных генов
Синдром маскулинизации при кариотипе 46 XX (частота 1:10000-20000)	Мужчины имеют генетическую информацию Y-хромосомы после транслокации сегмента ДНК от Y-

	хромосомы к X-хромосоме в период мейоза родительских гамет
Синдром Нунан (частота от 1:1000 до 1:5000)	Генетическое происхождение
Мутации, инактивирующие рецепторы ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (частота 1:1000000 – 1:20000)	Отсутствие развития клеток Лейдига вследствие мутации
Вторичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГнРГ, изолированный дефицит ЛГ
Гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией (частота 1:10000)	Генетический детерминированный дефицит ГнРГ с аносмией
Синдром Прадера-Вилли (синдром Прадера-Лабхарта-Вилли) (частота 1:10000)	Врожденное нарушение секреции ГнРГ
Вторичный дефицит ГнРГ	Лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания
Опухоли гипофиза, гипопитуитаризм	Гормонально активные и «неактивные» аденомы гипофиза, метастазы в гипофиз, опухоли кармана Ратке, радиотерапия, травма, инфекции, гемохроматоз, сосудистая недостаточность, врожденный дефект, инфильтративные заболевания, в частности гистиоцитоз X
Гиперпролактинемия	Пролактинсекретирующая аденома гипофиза (пролактинома) или прием определенных лекарственных препаратов
Врожденная гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (частота 1:12500)	Заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, в большинстве случаев обусловлено мутациями гена DAX1
Смешанный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Возрастной гипогонадизм	Уменьшение числа клеток Лейдига и их чувствительности к гонадотропинам, уменьшение выброса ЛГ, увеличение активности ароматазы,

	уменьшение скорости кровотока в яичках
Гипогонадизм на фоне ожирения, метаболического синдрома	Повышение активности ароматазы, ишемические тестикулярные изменения
Нечувствительность/резистентность к андрогенам	Причины
Синдром тестикулярной феминизации	Мутации генов андрогенных рецепторов
Синдром Рейфенштейна	
Дефект 5 α -редуктазы	Мутации ферментных генов

Первичную и вторичную формы гипогонадизма следует отличать друг от друга (по уровням ЛГ), поскольку это имеет значение для диагностики и лечения пациента с точки зрения реабилитации репродуктивной функции (возможна при вторичном гипогонадизме). Кроме представленных выше форм гипогонадизма, в настоящее время обсуждается существование различных фенотипов нечувствительности к андрогенам, обусловленной главным образом мутациями генов андрогенных рецепторов (синдром тестикулярной феминизации, синдром Рейфенштейна, дефект 5 α -редуктазы).

Клиническая картина

Клинические проявления возрастного андрогенного дефицита разнообразны, так как недостаток тестостерона отражается на многих физиологических функциях и метаболических процессах в организме. Основные изменения происходят в ЦНС, сердечнососудистой, мочеполовой и опорно-двигательной системах, а также в коже.

Симптомы недостаточности андрогенов:

- вегетососудистые проявления – внезапная гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, чувство жара (приливы), повышенная потливость, колебания АД, сердцебиения, боли в сердце, головокружение, чувство нехватки воздуха;
- психоэмоциональные нарушения (встречаются наиболее часто) – быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессиям, повышенная раздражительность, нарушение памяти и способности к

длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна;

- трофические нарушения – сухость и дряблость кожи, появление морщин, выпадение волос, снижение мышечной массы, увеличение количества жировой ткани, остеопения;
- нарушения деятельности мочеполовой системы – ослабление или исчезновение спонтанных и/или адекватных эрекций (эректильная дисфункция) на фоне снижения либидо, учащенное мочеиспускание, не связанное с аденомой предстательной железы, а также ослабление струи мочи, ночные мочеиспускания, связанные со снижением резервной функции мочевого пузыря, уменьшение концентрации тестостерона в плазме крови у пожилых мужчин (сопровождается не только снижением либидо и сексуального возбуждения, но и ведет к снижению частоты сексуальных фантазий);
- эндокринные нарушения – возрастная гинекомастия, метаболический синдром, ожирение, снижение полового влечения и половой функции.

Дефицит тестостерона может приводить к развитию анемического синдрома: чаще всего развивается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная угнетением синтеза эритропоэтина в почках и процессов кроветворения в костном мозге.

Существует взаимосвязь между нарушением липидного обмена и снижением концентрации тестостерона, недостаточность андрогенов – фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Снижение концентрации тестостерона сопровождается увеличением количества маркеров воспаления.

Диагностика

Диагноз возрастного андрогенного дефицита можно поставить только в случае наличия у пациента тех или иных симптомов гипогонадизма и снижения содержания тестостерона в крови.

Анамнез

Для возрастного андрогенного дефицита характерны:

- появление жалоб в течение нескольких лет;
- размытое начало заболевания.

Большую помощь в оценке клинической картины оказывают различные опросники по выявлению андрогенного статуса мужчины.

Физикальное обследование

При осмотре выявляют:

- атонию кожи, в том числе в области мошонки;
- увеличенное количество жировой ткани, преимущественно в верхней части туловища;
- снижение тургора кожи;
- дряблость мышц;
- увеличение грудных желез (гинекомастию);
- дряблость яичек;
- уменьшение оволосения на туловище, конечностях, лобке.

Лабораторные исследования

На возрастной андрогенный дефицит указывают:

- снижение концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л;
- повышение концентрации ГСПГ при нормальной концентрации общего тестостерона.

Определение концентрации ЛГ и ФСГ для диагностики возрастного андрогенного дефицита неинформативно.

Инструментальные исследования

При рентгенографии выявляют снижение плотности костной ткани – остеопению или остеопороз.

Дифференциальная диагностика

Возрастное снижение концентрации тестостерона у мужчин дифференцируют с наиболее частыми заболеваниями, приводящими к развитию гипогонадизма в постпубертатном периоде. Секреторная функция

яичек может быть нарушена при различных системных (заболеваниях печени, спинного мозга, гемохроматозе, ХПН), в том числе эндокринных (гипотиреозе, гиперпролактинемии, тиреотоксикозе, синдроме Иценко – Кушинга) заболеваниях, а также при приеме целого ряда ЛС, влияющих на секрецию тестостерона.

Лечение

Цели:

- уменьшить выраженность клинических симптомов;
- нормализовать половую функцию – восстановить половое влечение, улучшить эрекцию и эякуляцию;
- улучшить настроение и общее самочувствие;
- уменьшить выраженность или нивелировать проявления вегетососудистых и психических расстройств;
- увеличить мышечную массу и силу мышц;
- провести профилактику или лечение остеопороза;
- компенсировать состояние сердечно-сосудистой системы (уменьшить выраженность дислипидемии, нормализовать показатели АД);
- снизить концентрацию ЛПНП, не влияя на ЛПВП;
- уменьшить степень висцерального ожирения.

Вышеперечисленных результатов можно достичь при восстановлении нормальной концентрации тестостерона в крови – 10 – 35 нмоль/л. Назначение андрогенов пациентам с нормальным липидным профилем не ведет к повышению концентрации холестерина и триглицеридов, как считалось ранее. Более того, назначение андрогенов пациентам с дислипидемией приводит не только к улучшению липидного спектра, но и улучшает микроциркуляцию.

Медикаментозное лечение

Подходы к патогенетической терапии:

- терапия экзогенными андрогенами;

- стимулирующая терапия ХГЧ, направленная на усиление синтеза эндогенного тестостерона.

Терапия андрогенами должна носить постоянный характер. Дозу препарата подбирают индивидуально, под контролем концентрации тестостерона в сыворотке крови.

Заместительная терапия андрогенами. Учитывая невысокую эффективность простого тестостерона для приема внутрь, целесообразно назначать его только в случаях начальных и минимальных проявлений возрастного андрогенного дефицита. Суточная доза препарата составляет 120 – 200 мг в зависимости от степени андрогенного дефицита. Капсулы следует принимать утром, только после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Среди инъекционных форм тестостерона доступен препарат с длительным действием, содержащий ундеканат тестостерона в виде масляного раствора. Это препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества, инъекции которого делают 1 раз в 3 мес., то есть всего 4 раза в год.

К трансдермальным андрогенным препаратам, зарегистрированным в нашей стране, относят водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Препарат обеспечивает постоянное трансдермальное поступление тестостерона в течение 24 ч. после однократного нанесения на неповрежденную, чистую сухую кожу надплечья, плеча или живота. Применяют в дозе 25 – 50 мг ежедневно. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении андрогенных препаратов внутрь, а также не вызывает увеличения концентрации тестостерона выше физиологической, как это происходит при внутримышечном введении препаратов смеси эфиров тестостерона.

Стимулирующая терапия с применением хорионического гонадотропина. Для стимуляции эндогенного синтеза тестостерона

применяют препараты хорионического гонадотропина. Их используют для стимуляции сперматогенеза и синтеза эндогенного тестостерона при сохранении такой способности яичками. Дозу ХГЧ подбирают строго индивидуально под контролем концентрации тестостерона в крови, обычно она составляет 1000 – 3000 ЕД внутримышечно 1 раз в 4 – 5 дней в зависимости от степени андрогенного дефицита.

Особенности терапии ХГЧ и экзогенными андрогенами представлены в таблице 2.

Таблица 2. Особенности терапии хорионическим гонадотропином человека и экзогенными андрогенами

	ХГЧ	Экзогенные андрогены
Показания	Только вторичный гипогонадизм	Первичный и вторичный гипогонадизм
Влияние на синтез половых гормонов	Стимулирует синтез эндогенных андрогенов и эстрогенов	Для внутримышечных инъекций характерны супрафизиологические пики подъема концентрации, не отмечаемые при приеме внутрь и наружном применении
Влияние на сперматогенез	Не угнетает сперматогенез	Обратимо угнетают сперматогенез во время приема
Влияние на половые железы	Не приводит к уменьшению половых желез	Возможно уменьшение объема половых желез при использовании инъекций

Таблица 3. Заместительная гормональная терапия у мужчин

Период полувыведения	Стартовая дозировка	Преимущества	Недостатки
Пероральные			
Тестостерона ундеканонат			
4 часа	120 – 240 мг 2-3 р\сут	Уменьшение первого эффекта прохождения через печень. Удобство приема. Титруемая доза	Непредсказуемая абсорбция в зависимости от употребления жирной пищи. Необходимо

			принимать во время еды
Местеролон			
12 часов	50 – 100 мг 2-3 р\сут	Удобство приема. Титруема доза. Эффективен при гинекомастии	Не ароматизируется
Парентеральные			
Смесь эфиров тестостерона: Пропионат 30 мг, фенилпропионат 60 мг, изокапроат 60 мг, деканоат 100 мг «Сустанон-250», «Омандрен-250»			
4 – 5 дней	250 мг каждые 3 недели	Низкая стоимость. Препараты короткого действия. Позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Относительный риск полицитемии
Тестостерона ундеканат в касторовом масле «Небидо»			
34 дня	1000 мг каждые 10 – 14 недель *750 мг каждые 10 недель	Стабильный уровень тестостерона без колебаний. Препараты длительного действия. Реже вводится	Боль в месте введения. Не позволяет быстро отменить терапию при развитии побочных эффектов
Трансдермальные			
Гель с 1 – 2% тестостероном «Андрогель»			
6 часов	50 – 100 мг\сут	Через 24 – 48 час после прекращения терапии уровень тестостерона возвращается к исходному	Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение

Дальнейшее введение

Первое контрольное обследование целесообразно проводить через 2 мес. после начала гормональной терапии. Необходимо определить, эффективна, адекватна и безопасна ли подобранная доза. Проводят следующие исследования:

- определение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови (если пациент получает инъекционные формы эфиров тестостерона, то исследование необходимо проводить перед очередным введением);
- определение концентрации гемоглобина и показателя гематокрита (повышение гематокрита более 52% требует снижения дозы тестостерона);
- определение концентрации простатспецифического антигена у мужчин старше 40 лет (при повышении >4 нг/мл необходимо направить пациента к урологу);
- ректальное пальцевое обследование (для выполнения необходимо направить пациента к урологу или андрологу);
- биохимический анализ крови для оценки функции печени.

В дальнейшем мониторинг, включающий вышеперечисленные исследования, необходимо проводить 1 раз в 6 мес.

Таблица 4. Мониторинг безопасности при тестостерон – заместительной терапии

Исследуемые показатели	Исходно	3–6 мес.	12 мес.	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	+	+	+	6 – 12 мес.
ЛГ	+			
Гематокрит/гемоглобин	+	+	+	6 – 12 мес.
ПСА	+	+	+	6 – 12 мес.
ПРИ	+	+	+	12 мес.

ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ПСА – простатспецифический антиген.

**Опросник оценки андрогенного статуса AMS
(Aging Males' Symptoms)**

Ф.И.О. _____ Дата заполнения _____

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого из симптомов. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «нет».

**Таблица 5. Опросник оценки андрогенного статуса AMS
(Aging Males' Symptoms)**

Симптомы	Нет	Слабые	Умеренные	Выраженные	Ярко выраженные
	Баллы				
	1	2	3	4	5
1. Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)					
2. Боли в суставах и мышечные боли (в нижней части спины, в суставах, в пояснице, по всей спине)					
3. Повышенная потливость (неожиданные или внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)					
4. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, сна, раннее пробуждение, чувство усталости, плохой сон, бессонница)					
5. Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости					
6. Раздражительность (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние)					
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)					

8. Тревожность (приступы паники)					
9. Физическое истощение или упадок жизненных сил (снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)					
10. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)					
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)					
12. Ощущение, что жизненный пик пройден					
13. Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»					
14. Уменьшение роста волос на лице					
15. Снижение способности к сексуальным отношениям и их частоты					
16. Снижение количества утренних эрекций					
17. Снижение сексуального желания и либидо (отсутствие удовольствия от секса, желания сексуальных контактов)					
Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы?		Да		Нет	
Если да, опишите					

Таблица 6. Оценка опросника AMS (определение общего балла по компонентам)

№	Баллы	Шкала		
		психологическая	соматическая	сексологическая
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				

13			
14			
15			
16			
17			

Сумма баллов в шкалах:

Общая сумма баллов в шкалах (общий балл):

Таблица 7. Оценка результатов опроса

Баллы	Выраженность симптомов
17 – 26	Не выражены
27 – 36	Слабовыражены
37 – 49	Средней выраженности
>50	Резко выражены

Опросник выявления андрогенного дефицита

В таблице напротив каждого признака ставьте галочку в ячейке в соответствии со степенью проявления. Подсчитайте количество галочек в каждой колонке и умножьте получившуюся сумму на соответствующий для каждой колонки индекс. Сложите получившиеся числа и смотрите результат.

Таблица 8. Опросник выявления андрогенного дефицита

Симптомы	Степень выраженности андрогенного дефицита				
	Отсутствуют	Небольшая	Умеренная	Среднетяжелая	Тяжелая
Повышенная утомляемость					
Снижение настроения					
Раздражительность					
Беспокойство					
Ухудшение памяти и/или концентрации					
Увеличение массы тела					
Нарушение эрекции					

Нарушение эякуляции					
Чрезмерное потоотделение					
Боли в суставах и/или мышцах					
Нарушение мочеиспускания					
Недостаток физической силы					
Количество галочек в каждой колонке					
Умножьте количество галочек в колонке на:	-	1	2	3	4
Итого для каждой колонки					
ВСЕГО:					

Таблица 9. Оценка результатов опроса

Баллы	Андрогенный дефицит
<8	Маловероятен
8 – 12	Возможен
13 – 17	Вероятен
>17	Определенно присутствует

Список использованной литературы

1. Гарднер Д., Шобек Д. базисная и клиническая эндокринология. Книга 2/ Пер. с англ. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2023. – 696 стр.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
3. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. – 2-е издание, дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА", 2020. – 336 с. – (Мужское здоровье). – ISBN 978-5-98811-587-8. – EDN PMWPJD.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,

Осетровой Натальи Борисовны

(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности «Эндокринология»

Гаманюк Полины Александровны

(ФИО ординатора)

Тема реферата: «Возрастной андрогенный дефицит у мужчин».

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5 / 100%

Дата: 10 май 2023 год

Подпись рецензента



(подпись)

Осетрова Наталья Борисовна
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора



(подпись)

Гаманюк Полина Александровна
(ФИО ординатора)