

# Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция)

Профессор А.В. Древаль

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

В лекции рассмотрены изменения, возникающие в репродуктивной системе мужчин с увеличением возраста. Показано, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста встречается в очень небольшом проценте случаев и, согласно данным современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – несопоставимые явления. Освещены ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды (уровень тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, гонадотропинов и сперматогенез). Представлены последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона. Рассмотрено влияние препаратов тестостерона на половую функцию, минеральную плотность костной ткани, мышечную и жировую ткани, степень выраженности анемии и эритроцитоза, депрессию, когнитивную функцию и на метаболические и сердечно-сосудистые параметры. Приведены показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста. Показано, что схемы лечения и препараты тестостерона используются те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови на фоне лечения должно быть меньше, чем у молодых больных, с целью минимизации побочных эффектов.

**Ключевые слова:** репродуктивная система мужчин, гипогонадизм, тестостерон, сперматогенез, препараты тестостерона.

**Для цитирования:** Древаль А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция) // РМЖ. 2017. № 22. С. 1661–1664.

## ABSTRACT

Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture)

Dreval A.V.

Moscow Scientific Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

The lecture is devoted to the issues of changes occurring in the reproductive system of men with the age. It has been shown that low testosterone syndrome in middle-aged and older men occurs in a very small percentage of cases and according to the data of modern reproductive endocrinology, the mechanisms of menopause development in women and hypogonadism in adult men are incommensurable phenomena. Key indicators of the reproductive system of men in different age periods (level of testosterone, sex hormone binding globulin, gonadotropins and spermatogenesis) are highlighted. The consequences of an age-related decrease in testosterone secretion and the possibility of its elimination / prevention by testosterone drugs are presented. The author considers the influence of testosterone preparations on sexual function, bone mineral density, muscle and fat tissue, the severity of anemia and erythrocytosis, depression, cognitive function and on metabolic and cardiovascular parameters. Indications for the treatment with testosterone in older men are given. It is shown that the treatment regimens and testosterone preparations are the same as for hypogonadism of any other nature. In this case, on the background of treatment the target value of testosterone in the blood serum should be less than in young patients in order to minimize side effects.

**Key words:** male reproductive system, hypogonadism, testosterone, spermatogenesis, testosterone preparations.

**For citation:** Dreval A.V. Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture) // RMJ. 2017. № 22. P. 1661–1664.

## Введение

В случайной выборке 3369 мужчин в возрасте 40–80 лет, у которых не было ни патологии тестикул, ни поражения гипоталамо-гипофизарной системы, изучали распространенность гипогонадизма, связанного только с возрастом<sup>1</sup>. У 2,1% обследованных наблюдался низкий уровень сывороточного тестостерона (<317 мг/л (11 нмоль/л), и он сочетался с тремя симптомами, характерными для нарушения половой функции. При этом у них были выявлены пониженный уровень гемоглобина, низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), уменьшенный объем предплечья, снижена физиче-

ская сила. И чем более снижен был уровень тестостерона, тем более выраженными были клинические проявления гипогонадизма и его последствий. В результате был сделан вывод, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста как концепция имеет право на существование, но встречается в очень небольшом проценте случаев.

Несколько замечаний относительно терминологии, связанной со снижением с возрастом репродуктивной функции. Так как любая классификация – это, в определенной степени, упрощенное представление о наблюдаемом явлении, то всегда найдется то или иное из нее исключение, что часто является поводом для дискуссии о ее адекватности. Это особенно ярко проявилось в попытках унифицировать представление о снижении с

<sup>1</sup> Tajar A, Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97(5). P. 1508–1516.

возрастом репродуктивной функции у человека таким образом, чтобы оно было одновременно пригодно как для женщин («менопауза»), так и для мужчин («мужская менопауза», «андопауза»).

Вместе с тем у женщин, в отличие от мужчин, не сохраняется репродуктивная функция до старости, и, более того, у них есть критический возраст – около 50 лет, после которого репродуктивная функция полностью прекращается (менопауза). С другой стороны, у достаточно большого числа мужчин в пожилом возрасте уровень тестостерона в сыворотке оказывается сопоставимым с уровнем у молодых мужчин, а продукция сперматозоидов вообще мало меняется с возрастом.

Также следует отметить, что прекращение секреции эстрадиола яичниками напрямую связано с исчезновением в них гамет (яйцеклеток). В то время как у мужчин можно наблюдать исчезновение продукции сперматозоидов (гамет) без нарушения секреции тестостерона.

Таким образом, исходя из данных современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – абсолютно несопоставимые явления, даже если сравнивать менопаузу с гипогонадизмом, развивающимся у мужчин только после 50–60 лет. Следовательно, в определение гипогонадизма у взрослых мужчин, который развивается во второй половине жизни, не должны включаться какие бы то ни было элементы из определения менопаузы (например, «андропауза», «мужская менопауза» и т. п.), т. к. это, по сути, дезориентирующие «уточнения» причины гипогонадизма у мужчин старшего возраста.

Определенным компромиссом между сторонниками термина «андропауза» («мужская менопауза») и теми, кто считает недопустимым смешивать представления о менопаузе и гипогонадизме у взрослых мужчин, является термин «возрастной гипогонадизм». В такой комбинации «возраст + гипогонадизм» неявно присутствует утверждение, что менопаузу у женщин и гипогонадизм у мужчин второй половины жизни объединяет возрастная зависимость, при отсутствии каких-либо других причин гипогонадизма. Но, с моей точки зрения, и такое определение гипогонадизма у взрослых мужчин имеет существенный недостаток.

Что есть возраст? Некоторый временной интервал от дня рождения до какой-то даты календаря. Почему возраст связывается с определенными болезнями? Потому что статистически установлено, что чем больше возраст человека, тем в большей степени он склонен к заболеваниям и, более того, можно даже указать, к каким именно. Например, атеросклероз (ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет, артериальная гипертензия, опухоли и др. Но очевидно, что не сама по себе длительность жизни, абсолютно нематериальный объект, вызывает болезни. В основе любых болезней, которые чаще появляются с возрастом, лежат определенные материальные причины (патогенетические механизмы), как правило, генетически детерминированные. Следовательно, добавление к названию болезни такой характеристики, как «возраст», с содержательной точки зрения (направление обследования, выбор лечения и других аспектов медицинской помощи) бессмысленно. Скорее всего, оно отражает архаические представления, когда объем знаний о болезни не позволял увидеть за ними ничего, кроме связи ее с возрастом. Отсюда наблюдается в современной медицине тенденция отказы-

ваться при многих нозологиях от ранее включенного в их определение параметра «возраст». Например, сахарный диабет долгое время разделялся на юношеский (молодых) и пожилых (взрослых), но теперь это сахарный диабет 1-го и 2-го типов. И более того, даже те заболевания, которые только и проявляются во второй половине жизни, теперь не доопределяют термином «возрастной». Сочетания «возрастной атеросклероз», «возрастная ишемическая болезнь сердца» или «возрастной рак желудка» выглядят на сегодня по крайней мере некорректно, хотя все это болезни второй половины жизни.

Полагаю, и название «возрастной гипогонадизм» тоже вскоре должно исчезнуть. Что взамен? Может быть, для начала целесообразно использовать менее однозначные, чем «возрастной гипогонадизм», определения, которые и сейчас можно встретить в научной литературе: «дефицит секреции тестостерона у мужчин старшего возраста» или «андрогенодефицит позднего возраста». Очевидно, что практически все такого рода болезни в недалеком будущем распадутся, скорее всего, на спектр генетических дефектов.

### **Ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды**

В различных исследованиях было показано, что с возрастом у мужчин в крови снижается концентрация тестостерона, в т. ч. и свободного, повышается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Но следует заметить, что большинство промышленно производимых наборов для исследования общего и свободного тестостерона (или рассчитанного по формуле) имеют существенные технические и теоретические ограничения, которые не позволяют в клинических условиях на основании полученных с их помощью результатов надежно диагностировать гипогонадизм у конкретного пожилого мужчины.

#### *Тестостерон в сыворотке*

Снижение уровня общего тестостерона в сыворотке с возрастом установлено в целом ряде исследований, но оказалось относительно небольшим: на 100 нг% (3,5 нмоль/л) в возрасте от 20 до 80 лет. В возрасте от 40 до 80 лет уровень общего тестостерона в сыворотке снижается на 0,4% в год, а свободного – на 1,3% в год. Вариабельность уровня тестостерона в сыворотке у молодых мужчин выше, чем у пожилых. Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 20, 30 и 50% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

Концентрация свободного тестостерона снижается с возрастом в большей степени, чем общего (2,8% в год). Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 40, 70 и 90% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

#### *Глобулин, связывающий половые гормоны в сыворотке*

С возрастом концентрация в сыворотке ГСПГ постепенно повышается. Так как ГСПГ очень активно связывает тестостерон, то именно по этой причине все меньше в крови с возрастом циркулирует свободного тестостерона.

#### *Сперматогенез*

Продукция спермы с возрастом мало меняется. Средний объем тестикул у пожилых несколько меньше (20,6 мл), чем у

молодых (29,7мл). Если сопоставить показатели спермы у мужчин в возрасте 45–48 лет и 56–80 лет, то в среднем отличий не наблюдают. Плотность спермы у 20 мужчин в возрасте 24–37 лет была сопоставима с плотностью спермы их отцов в возрасте 60–88 лет.

#### Гонадотропины

С возрастом концентрации в крови гонадотропинов повышаются, в большей степени ФСГ (3,1% в год), чем ЛГ (0,9% в год), но не в такой степени, как следовало бы ожидать с учетом степени падения с возрастом концентрации тестостерона. Отсюда можно сделать вывод, что падение в сыворотке концентрации тестостерона с возрастом может быть следствием комбинации первичного и вторичного гипогонадизма.

#### Последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона

Следует отметить, что нет абсолютно точно установленных данных о связи между снижением уровня сывороточного тестостерона с возрастом и клиническими последствиями этого снижения. Есть лишь некоторые параллели между симптомами гипогонадизма и процессами старения, что позволяет предполагать участие в них снижения секреции тестостерона с возрастом.

Что касается заместительной терапии тестостероном у пожилых с низким уровнем сывороточного тестостерона, то на сегодня ее влияние на устранение симптомов гипогонадизма недостаточно ясно. В ряде специальных исследований не удалось получить какого-либо улучшения состояния на фоне заместительной терапии тестостероном. Эту точку зрения разделяет и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration (FDA)), которое в 2015 г. рекомендовало производителям препаратов тестостерона указывать в инструкции, что он предназначен только для мужчин, у которых причина низкого уровня тестостерона известна (возраст к такой причине не относится!).

Международное общество эндокринологов дает в руководстве следующие рекомендации по заместительной терапии гипогонадизма у пожилых:

- В случае отсутствия болезней гипофиза или тестикул рекомендуется терапия тестостероном только в тех случаях, когда уровень сывороточного тестостерона был снижен более чем в одном исследовании крови, а также при этом имеются клинические признаки дефицита тестостерона.

- Целевое значение концентрации сывороточного тестостерона у пожилых мужчин должно быть ниже, чем у молодых, например 300–400 мг% (10,4–13,9 нмоль/л), а не 500–600 мг% (17,4–20,8 нмоль/л), для снижения риска развития потенциальных побочных эффектов.

В целом заместительная терапия тестостероном у мужчин старшего возраста положительно, но в умеренной степени влияет на сексуальную функцию, переносимость физической нагрузки, настроение, симптомы депрессии и МПК. Но при этом лечение тестостероном не влияет на качество жизни или когнитивные способности и увеличивает размер атеросклеротических бляшек коронарных сосудов. Лечение тестостероном не повышало риск сердечно-сосудистых событий, рака простаты и частоты ночного апноэ.

Но необходимы более обширные и длительные исследования для получения более надежных результатов.

#### Половая функция

Половая функция, которая измеряется по частоте оргазма или половых актов, или сексуальному удовлетворению, у пожилых ниже, чем у молодых. В исследовании мужчин в возрасте от 40 до 80 лет было установлено, что только при концентрации тестостерона в сыворотке ниже 320 нг% (11,1 нмоль/л) развиваются три симптома сексуальной дисфункции: слабая утренняя эрекция, сниженное половое влечение и эректильная дисфункция.

Заместительная терапия тестостероном у пожилых не влияла на качество жизни, оказывала умеренное влияние на сексуальную функцию. Только в случае очень низкого исходного уровня тестостерона наблюдалось повышение либидо, но без влияния на эректильную функцию и сексуальное удовлетворение.

#### Минеральная плотность костной ткани

С возрастом МПК снижается, и, соответственно, повышается риск переломов. В проспективном исследовании, проведенном среди мужчин старше 65 лет, было установлено, что риск невертебральных переломов повышается только у тех лиц, у которых была снижена концентрация свободного эстрадиола или повышен уровень ГСПГ, но не у тех, у кого был снижен только уровень свободного тестостерона. Риск переломов составил 3,4 у тех пожилых мужчин, у которых был низкий уровень свободного эстрадиола в комбинации с низким уровнем свободного тестостерона и ГСПГ.

Хотя на фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых и наблюдается повышение МПК позвонков (на 9–10%) и бедра (на 2–3%), но в исследованиях не изучалась частота переломов и поэтому неизвестно, насколько такое лечение снижает риск переломов.

#### Мышечная и жировая ткани

У мужчин в возрасте 60–80 лет мышечная сила меньше, чем в возрасте 20–40 лет. У молодых мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия трансдермальным тестостероном не приводит к повышению мышечной силы. Исходя из этих данных, нельзя ожидать положительного результата от такого лечения и в пожилом возрасте.

На фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых увеличивалась масса мышечной ткани (на 3 кг) и снижалась масса жировой ткани (на 2 кг), но при этом масса тела существенно не изменялась. Также не изменялись параметры физической силы.

#### Анемия и эритроцитоз

Анемия часто наблюдается у пожилых мужчин. Анемия характерна также для лиц с гипогонадизмом, и она корректируется назначением заместительной терапии. Назначение тестостерона пожилым мужчинам повышало уровень гемоглобина по сравнению с плацебо, но не устраняло анемию.

Лечение длительно действующими эфирами тестостерона у пожилых вызывало эритроцитоз (с частотой до 24%), а также повышение гематокрита.

#### Депрессия

Если уровень тестостерона находится близко к нижней границе нормы, то риск развития депрессии повышается

по сравнению с таковым у мужчин, у которых уровень тестостерона ближе к верхней границе нормы. Заместительная терапия тестостероном у пожилых улучшает настроение и способствует ремиссии депрессии.

#### *Когнитивная функция*

Среди обследованных мужчин в возрасте 50–90 лет когнитивные функции (вербальная, визуальная память и др.) были существенно снижены у лиц с пониженным (характерным для гипогонадизма) уровнем сывороточного тестостерона. Заместительная терапия тестостероном не влияет на когнитивную функцию.

#### *Метаболические сердечно-сосудистые параметры*

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкий уровень сывороточного тестостерона ассоциируется с развитием центрального ожирения, более высокой концентрацией инсулина, метаболическим синдромом, диабетом, повышенной активностью С-реактивного протеина и повышенной смертностью. Но что здесь первично, а что вторично – неизвестно, и нет данных, относящихся к пожилому возрасту.

Заместительная терапия тестостероном увеличивает размер атеросклеротических бляшек у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом. Эти данные следует учитывать при обосновании необходимости лечения тестостероном у пожилых.

#### **Показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста**

Пока нет согласия между экспертами относительно того, какие целевые значения сывороточного тестостерона должны быть у мужчин старшего возраста: одни предлагают не превышать уровень 300 нг% (10,4 нмоль/л), а другие – 200 нг% (6,9 нмоль/л). Но в любом случае результаты исследования утреннего содержания сывороточного тестостерона должны многократно перепроверяться и сопоставляться с признаками и симптомами гипогонадизма, прежде чем будет назначена заместительная терапия тестостероном.

Больной также должен быть проинформирован о возможных рисках такого лечения, включая эритроцитоз, рак простаты, гиперплазию простаты и сердечно-сосудистый риск.

Если у мужчины старшего возраста обнаруживают симптомы, которые встречаются при гипогонадизме, но при этом уровень тестостерона лишь субнормальный, в т. ч. и при повторных исследованиях, то лечение тестостероном не рекомендуется, т. к. его положительные эффекты при этом сомнительны, а риски осложнений вполне реальны. Кандидатами для лечения тестостероном могут быть мужчины старшего возраста, у которых выявлены ниже следующие клинические показатели:

- Если у больного имеются симптомы гипогонадизма, такие как снижение либидо, активности и настроения, а также остеопороз или анемия, то рекомендуется исследовать сы-

вороточный общий тестостерон в утренние часы (8:00–10:00. Если его уровень менее 300 нг% (10,4 нмоль/л), то это исследование необходимо дважды повторить, т. к. концентрация тестостерона в крови сильно колеблется.

- Свободный тестостерон целесообразно исследовать (специальным методом) или вычислять (по результатам исследования общего тестостерона и концентрации ГСПГ) только у мужчин с ожирением.

- Если уровень общего тестостерона оказался ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л), то рекомендуется исключить болезни, сопровождаемые гипогонадизмом. Если не выявлено болезней гипоталамо-гипофизарной области или тестикул, приведших к гипогонадизму, то целесообразность заместительной терапии тестостероном обсуждается с больным только в том случае, если уровень сывороточного общего тестостерона ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л). Больной должен быть предупрежден обо всех потенциальных рисках такого лечения.

Схемы лечения и препараты тестостерона те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови должно быть меньше, чем у молодых больных, и составлять 300–400 нг% (10,4–13,9 нмоль/л) для минимизации побочных эффектов.

Если на фоне назначенного лечения симптомы или патологические состояния, потенциально связанные с гипогонадизмом, не исчезают в ожидаемый период времени (нет повышения физической силы, либидо или гемоглобина в течение нескольких месяцев или повышения МПК в течение 2 лет, например), то нужно обсудить с больным целесообразность продолжения лечения.

На фоне лечения тестостероном рекомендуется регулярное исследование состояния простаты:

- Перед началом лечения тестостероном рекомендуются пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА). Рекомендуется обстоятельное урологическое обследование до назначения лечения тестостероном у мужчин, у которых выявлены:

- узел простаты;
- уровень ПСА более 4,0 нг/мл, но нет факторов риска рака простаты;
- уровень ПСА 3–4 нг/мл и есть факторы риска развития рака простаты (рак простаты у родственников, например).

- Через 3 мес. после начала заместительной терапии тестостероном проводятся пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня ПСА. Если за это время развился узел простаты или уровень ПСА повысился более чем на 1,4 нг/мл от исходного, то необходимо специальное урологическое дообследование. В дальнейшем пальцевое исследование простаты и определение уровня ПСА проводятся ежегодно у всех мужчин. Повышение уровня ПСА более чем на 0,4 нг/мл в год, подтвержденное в повторном исследовании, требует консультации уролога.