

# *Гипогонадизм*



- **Гипогонадизм** – синдром, сопровождающийся недостаточностью функций половых желез и нарушением синтеза половых гормонов. Гипогонадизм, как правило, сопровождается недоразвитием наружных или внутренних половых органов, вторичных половых признаков, расстройством жирового и белкового обмена (ожирением или кахексией, изменениями костной системы, сердечно-сосудистыми нарушениями).
- Различают мужской и женский гипогонадизм.

- Клинически выделяют два вида гипогонадизма: первичный и вторичный.
- Первичный обусловлен патологией половой железы (яичек) в результате воздействия инфекций (эпидемический паротит), травм, операций, радиационных и других повреждений, приводящих к нарушению выработки андрогенов.
- Причины вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма намного шире: от внутриутробного недостатка андрогенов до повреждения высших корковых центров, регулирующих выработку гипоталамусом релизинг-гормонов. Последние стимулируют в гипофизе продукцию гонадотропинов (лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующий гормон (FSH)), определяющих синтез андрогенов в яичке.

# Что провоцирует / Причины Гипогонадизма:

*К гипогонадизму относятся состояния, обусловленные патологией собственно яичек или регулирующей их функцию гипоталамо-гипофизарной системы, либо недостаточной продукцией андрогенов в эмбриогенезе, ведущей к нарушению дифференцировки пола, а также состояния, возникшие коррелятивно в результате первичной патологии других желез внутренней секреции и органов, участвующих в обмене андрогенов.*

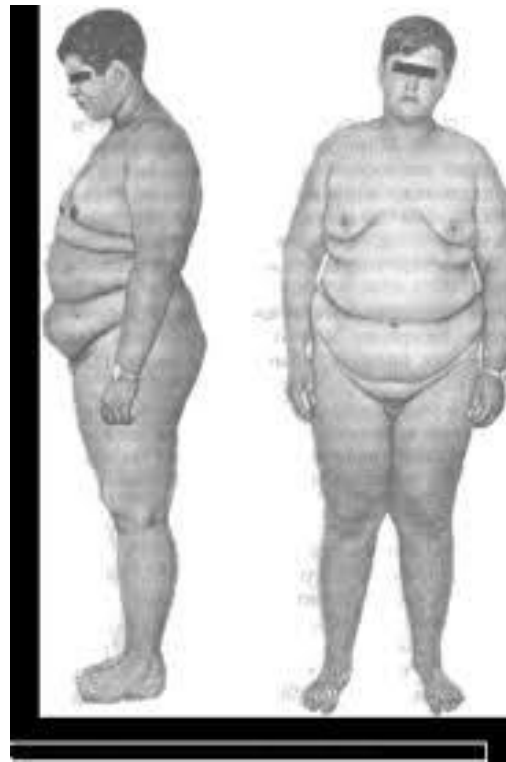
- ▣ **Андрогенная недостаточность**, лежащая в основе гипогонадизма, является результатом, как количественного снижения секреции андрогенов, так и нарушения его биосинтеза.
- ▣ Если патология начинается с поражения тканей яичка, ее относят к первичному гипогонадизму, если с нарушения структуры и функции гипофиза или регулирующих его деятельность гипоталамических центров - ко вторичному.

- Первичный и вторичный гипогонадизм может быть врожденным и приобретенным.



- ▣ *Различают также гипогонадотропный, гипергонадотропный и нормогонадотропный гипогонадизм.*
- ▣ *Гипергонадотропный гипогонадизм* проявляется первичным поражением тестикулярной ткани яичек в сочетании с повышенным уровнем гонадотропных гормонов гипофиза.
- ▣ *Гипогонадотропный и нормогонадотропный гипогонадизм* возникают при поражении гипоталамо-гипофизарной системы.
- ▣ *Гипогонадотропный гипогонадизм* связан со снижением секреции гонадотропинов, в результате чего уменьшается выработка андрогенов тестикулярной тканью яичек.
- ▣ *Нормогонадотропный гипогонадизм* вызван гиперпролактинемией, проявляется нормальным уровнем гонадотропинов и сниженной тестикулярной функцией яичек.

# ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН





- Недостаток андрогенов при гипергонадотропном (первичном) гипогонадизме вызван нарушением функций яичек, как основного органа, синтезирующего андрогены. На недостаточность половых гормонов, по принципу обратной связи, гипофиз реагирует повышенным синтезом гормонов ЛГ и ФСГ, так называемых гонадотропных гормонов. Они ответственны за регулирование выработки андрогенов яичками, т.е. чем больше ЛГ и ФСГ будет произведено, тем больше в ответ на эту реакцию будет произведено андрогенов и сперматозоидов тестикулами. Но так как функция яичек нарушена, гипоталамус производит эти гормоны «в холостую», поэтому их уровень всегда повышен в крови пациента с первичным гипогонадизмом.
- Различают врожденный и приобретенный первичный гипогонадизм.

# ВРОЖДЕННЫЕ ПАТОЛОГИИ ЯИЧЕК

Патология и ее частота	Гормональная характеристика	Клинические признаки
<p><b>Анорхизм</b> – проявляется полным отсутствием яичек в мошонке, недоразвитостью полового члена и мошонки. Редкая патология, встречается примерно 1: 20 000</p>	<p>Тестостерон снижен, уровень ФСГ, ЛГ высокий, СССГ повышен</p>	<p>Евнухоидизм, нарушением половой функции, отсутствие вторичных половых признаков, ожирение</p>
<p><b>Монорхизм</b> – проявляется врожденным отсутствием одного яичка. Частота патологии 0,001%</p>	<p>При нормальной функции единственного яичка уровень тестостерона находится в пределах нормы. В редких случаях может встречаться пониженный тестостерон, с повышенным уровнем гонадотропных гормонов</p>	<p>При нормальном функционировании единственного яичка отклонений не выявлено</p>

**Крипторхизм** – отсутствие одного и двух яичек в мошонке по причине их неопущения. При крипторхизме тестикулы присутствуют чаще всего в брюшной области или паховом канале. Наиболее частая патология яичек, встречающаяся у 2-4% доношенных и 15-30% недоношенных детей, а также у 1% мальчиков до 1 года.

В зависимости от удаленности яичка (яичек) от мошонки может наблюдаться нарушение и сохранение функций синтеза половых гормонов и сперматогенеза. При сохранении функций тестикул, уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ находится в пределах нормы.

Нарушение сперматогенеза и синтеза половых гормонов вследствие повышенного температурного воздействия.

**Гипоплазия яичек** – недоразвитость одного или двух тестикул, размеры которых значительно отклонены от нормы. Часто гипоплазия сочетается с крипторхизмом.

В зависимости от формы: односторонняя гипоплазия – признаков андрогенной недостаточности, как правило, нет; двухсторонняя – явные признаки андрогенной недостаточности.

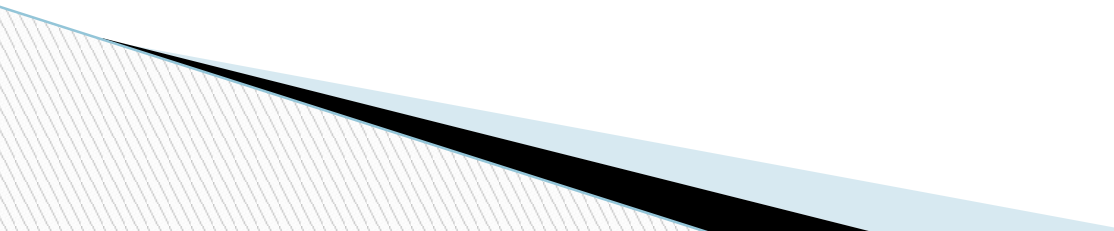
В зависимости от формы: односторонняя гипоплазия – признаков андрогенной недостаточности, как правило, нет; двухсторонняя – явные признаки андрогенной недостаточности.

# ХРОМОСОМНЫЕ ПАТОЛОГИИ

Патология и ее частота	Гормональная характеристика	Клинические признаки
<p><b>Синдром Клайнфельтера</b> – генетическое заболевание, проявляющееся одной или несколькими лишними женскими хромосомами X в мужском кариотипе XY. Является одной из самых распространенных причин первичного гипогонадизма. Распространенность: 1:500-700 или 0,2% мужской популяции</p>	<p>ФСГ, ЛГ повышен, тестостерон снижен</p>	<p>Высокий рост, длинные ноги, <b>гинекомастия</b>, абдоминальное ожирение, бесплодие, когнитивные нарушения, признаки недостатка андрогенов у мужчин</p>

<p><b>Синдром XX у мужчин или синдром де ля Шапеля.</b> Кариотип пациента 46XX вместо 46XY. Несмотря на женский кариотип (46XX) фенотип пациента мужской, т.к. одна или две хромосомы X содержат нормальный мужской ген SRY– ген, отвечающий за развитие организма по мужскому типу. Распространенность: 4-5 на 100 000.</p>	<p>ФСГ, ЛГ повышен, тестостерон снижен</p>	<p>Клинические симптомы схожи с симптомами синдрома Клайнфельтера с некоторыми отличиями (более низкий рост, нормальные пропорции тела (в большинстве случаев), реже проявление нарушений умственных способностей). Бесплодие пациента не поддается лечению</p>
<p><b>XYU-синдром.</b> Кариотип пациента 47XYU вместо 46XY.</p>	<p>ФСГ, ЛГ повышен, тестостерон может быть снижен незначительно</p>	<p>В большинстве случаев симптомы клинического гипогонадизма не обнаружены</p>

## ▣ ЭТИОЛОГИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ГИПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА:

- ▣ Заболевания и травмы яичка (орхит, перекрут яичка, инфаркт яичка);
  - ▣ Эндокринные заболевания (метаболический синдром и ожирение, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы и надпочечников);
  - ▣ Заболевания печени, почек, легких, ЖКТ;
  - ▣ Воздействие ядов, токсинов, медикаментов, алкоголя, наркотиков;
  - ▣ Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, ВИЧ, паротит).
- 

## ❑ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

- ❑ Основной формой диагностики является осмотр пациента на определение выраженности первичных и вторичных половых признаков, а также лабораторный анализ, указывающий на повышенный уровень гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и сниженный тестостерон.
- ❑ Лечение гипергонадотропного гипогонадизма осуществляется заместительными препаратами тестостерона. Одним из стандартных препаратов инъекционной формы является тестостерон ундеканоат под торговым названием Небидо. Преимущества Небидо перед другими гормональными препаратами заключается в длительности действия (одна инъекция в 10-14 недель) и его постепенном высвобождении в кровь пациента, без скачкообразных изменений уровня тестостерона.



# ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

- **Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм** характеризуется нарушением гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушения обусловлены:
  - Выпадением функций гипоталамуса, по выработке гонадотропин-рилизин-гормона (ГнРГ), ответственного за стимуляцию функции гипофиза по выработке гонадотропных гормонов.
  - Выпадением гонадотропной функции гипофиза, ответственной за выработку гонадотропных гормонов. Под гонадотропными гормонами принимают лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Они ответственны за стимуляцию яичка к производству половых гормонов и сперматозоидов.
  - Одним из верных признаков гипогонадотропного гипогонадизма является сниженный уровень ЛГ и ФСГ. Нарушение выработки гонадотропных гормонов неизбежно приводит к снижению уровня тестостерона и нарушению сперматогенеза. В зависимости от степени поражения различают врожденный и приобретенный гипогонадизм.

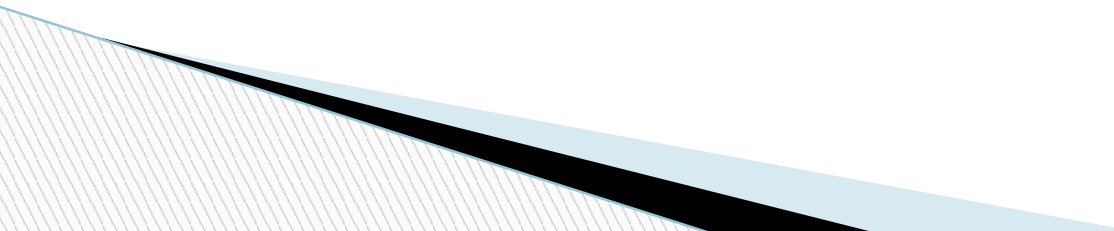


## ЭТИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Патология	Гормональная характеристика	Клинические признаки
<b>Изолированный (идиопатический) гипогонадизм</b> – форма гипогонадизма, при котором поражена только половая система. Чаще всего, причиной заболевания являются токсикозы беременности матери.	ЛГ сильно понижен, ФСГ может быть понижен незначительно или находится в пределах нормы, тестостерон низкий. Проба хорионическим гонадотропином (ХГ) положительная: после трехдневной инъекции ХГ в дозе 1500-2000 Ед/м <sup>2</sup> наблюдается увеличение уровня тестостерона на 30-50%	Недоразвитость половых органов, евнухоидизм, отсутствие вторичных половых признаков, <u>гинекомастия</u> , отложение жира по женскому типу

<p>Изолированный дефицит ЛГ – патология гипофиза, при которой нарушена выработка лютеинизирующего гормона</p>	<p>ЛГ низкий, ФСГ – в пределах нормы, тестостерон понижен</p>	<p>Аналогично идиопатическому гипогонадизму</p>
<p><b>Изолированный дефицит ФСГ</b> – патология гипофиза, при которой нарушена выработка фолликулостимулирующего гормона</p>	<p>норме, ФСГ – низкий, тестостерон в пределах или ниже нормы</p>	<p>Наблюдается нормальное половое развитие, основная жалоба – бесплодие и снижение эректильной функции</p>
<p><b>Синдром Каллмена</b> – сочетание гипогонадизма с нарушением обоняния (аносмия). Недостаточная выработка гонадотропных гормонов обусловлена недостаточной секрецией ГнРГ. Частота заболевания 1: 100 000</p>	<p>ЛГ, ФСГ, тестостерон – низкий. Многократное введение ГнРГ увеличивает уровень гонадотропных гормонов</p>	<p>Отсутствие обоняния (аносмия) наряду с клиническими признаками нехватки андрогенов являются главными признаками заболевания. Наряду с этим у многих пациентов может проявляться снижение слуха, дальтонизм, крипторхизм, различные соматические патологии (заячья губа, волчья пасть, шестипалость, асимметрия лица, короткая уздечка языка и др.)</p>

# ЭТИОЛОГИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

- Последствия травм, операций (гипофизэктомия);
  - Поражение энцефалитами;
  - Опухолевые процессы;
  - Системные заболевания (сердечно-сосудистые, почечные, эндокринные, заболевания соединительной ткани);
  - Сосудистая недостаточность головного мозга.
- 

## □ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

- Диагностика осуществляется с первичного осмотра пациента. Выраженность недостатка андрогенов определяется по наличию вторичных половых признаков, степени развития половых органов и т.п. Показания выраженности вторичных признаков неоднозначно указывает на допубертатную и постпубертатную форму гипогонадизма. Лабораторный анализ крови включает определение уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ, ГнРГ, эстрадиола.
- Если проба хорионическим гонадотропином (ХГ) успешна, тогда желательным лечением должна выступать терапия инъекциями ХГ, приводящая к стимуляции секреции собственного тестостерона и сперматогенеза, в то время как терапия экзогенными препаратами тестостерона не восстанавливает сперматогенез пациента. При врожденных формах вторичного гипогонадизма терапия носит пожизненный характер.



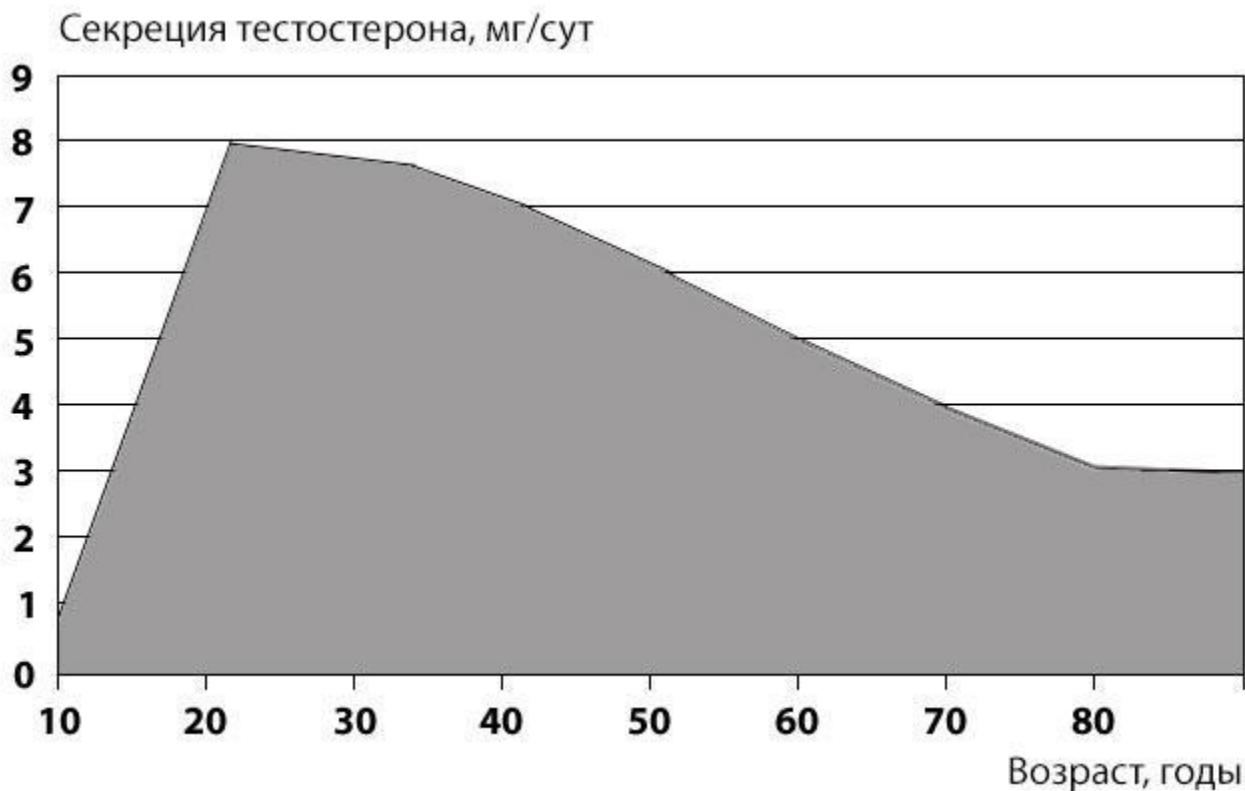
- **Возрастной андрогенный дефицит (ВАД, мужской климакс, возрастной гипогонадизм, синдром PADAM, ADAM)** — синдром, обусловленный возрастным снижением содержания тестостерона в крови.
- Выделяют следующие формы ВАД:
- **Относительный ВАД** — уровень андрогенов находится в пределах нормы (более 12 нмоль/л). ВАД обусловлен снижением уровня андрогенов относительно предыдущих лет.
- **Абсолютный ВАД** — уровень половых гормонов меньше нормальных показателей и составляет менее 12 нмоль/л.



## ▣ ЧАСТОТА ПАТОЛОГИИ

- ▣ По данным некоторых авторов, частота выраженного андрогенного дефицита у мужчин старше 30 лет варьируется от 7% до 30%. Процент пациентов с ВАД сильно зависит от возрастной группы, к которой принадлежит мужчина. Например, мужчины возрастом 40-49 лет, страдают ВАД в два раза чаще, чем мужчины возрастной группы 30-39 лет.

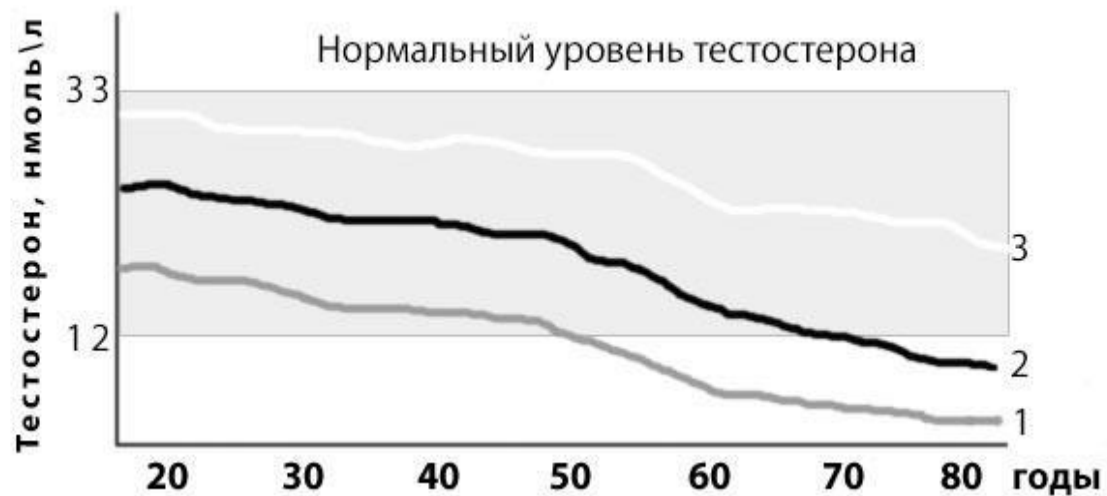
*Рис. 1 —  
Возрастная  
динамика  
секреции  
тестостерона у  
мужчин.*



## □ СРОКИ НАСТУПЛЕНИЯ ВАД

- В мужском климаксе, в отличие от женского, нет резко выраженного снижения продукции андрогенов, и поэтому возраст диагностирования ВАД может варьироваться от 35 до 70 лет. Почему имеет место такой сильный разброс? Первостепенно это связывают с исходным уровнем гормона в возрасте его пиковой продукции (20-25 лет), с так называемой половой конституцией мужчины

*Рис.2 — Индивидуальные сроки наступления возрастного андрогенного дефицита в зависимости от половой конституции (уровня тестостерона в 20 лет) 1 — мужчина со слабой половой конституцией, 2 — мужчина со средней половой конституцией, 3 — мужчина с сильной половой конституцией.*



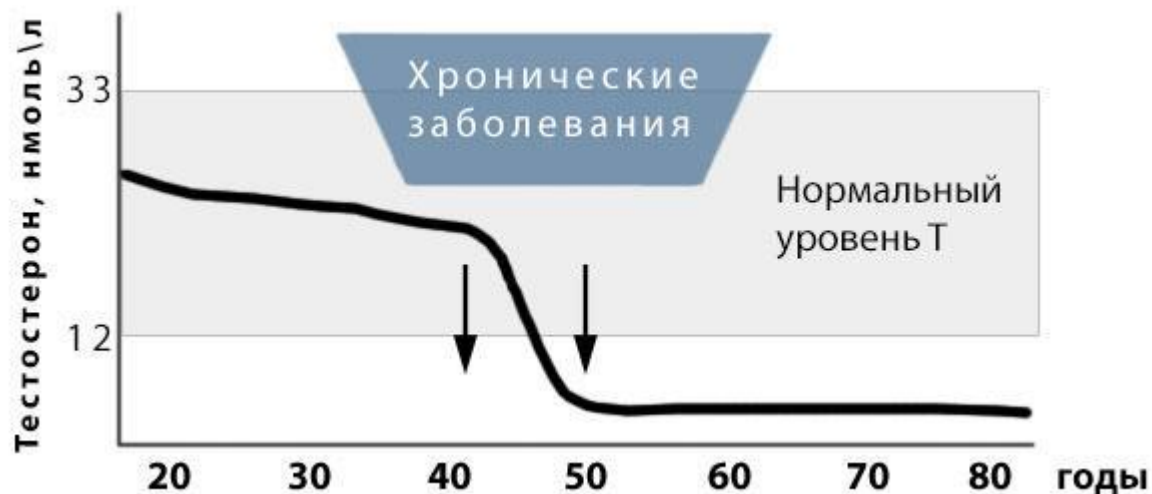
- Мужчины, чей уровень гормонов в пиковый период их секреции находится ближе к верхнему уровню (33 нмоль/л), имеют более сильную половую конституцию, и при снижении продукции тестостерона (1% в год после 30 лет), они позже отмечают симптомы ВАД, и в последствие, могут иметь только относительную форму андрогенного дефицита.
- Мужчины, обладающие низкой половой конституцией, гораздо быстрее отмечают последствия естественного снижения андрогенов. Более того, у таких мужчин гораздо чаще и раньше диагностируется абсолютная форма возрастного гипогонадизма.
- Снижение уровня андрогенов происходит у всех мужчин без исключения. Получается, что относительный ВАД ждет рано или поздно каждого мужчину, но не у всех будет наблюдаться абсолютный ВАД.





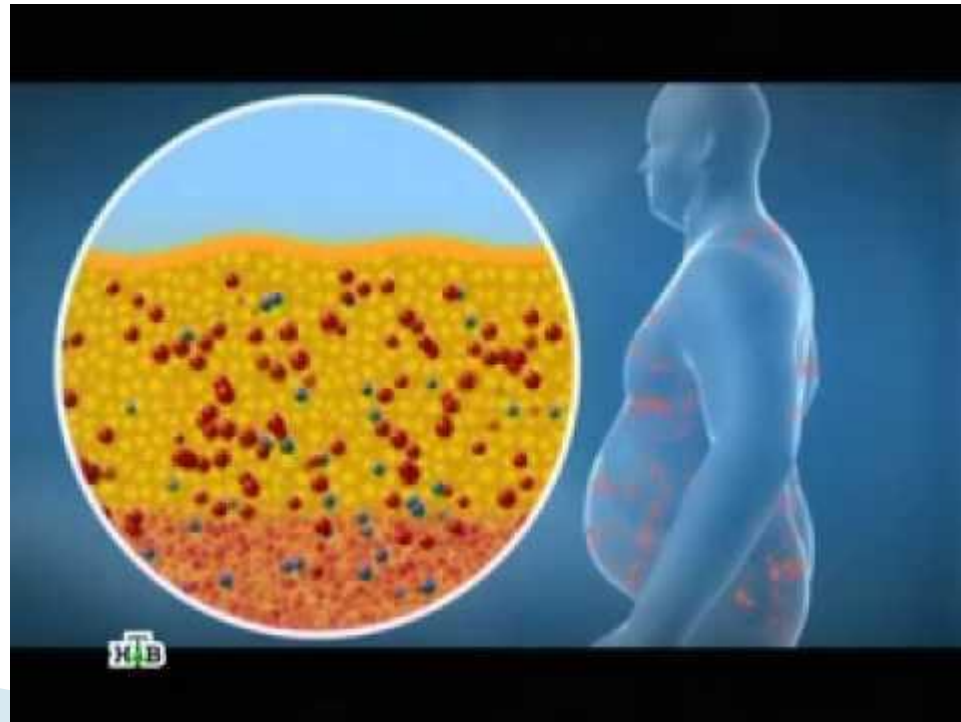
- Таким образом, у мужчин наблюдается сильный индивидуальный показатель наступления андрогенного дефицита, обусловленный его половой конституцией.
- Помимо половой конституции мужчины к раннему андрогенному дефициту могут приводить следующие хронические заболевания:
  - сахарный диабет;
  - гипертоническая болезнь;
  - ишемическая болезнь сердца;
  - гиперхолестеринемия.

- У мужчин с данными хроническими заболеваниями наблюдается снижение уровня тестостерона на 10-15% по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста, что приближает сроки снижения секреции половых гормонов в среднем на 5-7 лет (рис. 3). Но при этом, снижение уровня андрогенов происходит с той же скоростью, что и у здоровых мужчин.



## ❑ ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ВАД

- ❑ Причинами возрастного снижения андрогенов являются:
- ❑ уменьшение кол-ва клеток Лейдига находящихся в тестикулах и ответственных за синтез половых гормонов;
- ❑ снижение плотности рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ);
- ❑ уменьшение ферментов метаболического пути синтеза тестостерона;
- ❑ дисрегуляция в системе гипоталамус-гипофиз;
- ❑ генетическая предрасположенность, связанная с количеством GAG-повтор в гене рецептора к андрогенам.



ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
Эндокринные нарушения	снижение уровня половых гормонов ожирение возрастная <u>гинекомастия</u> снижение полового влечения
Кожа, волосы	сухость и дряблость кожи появление морщин выпадение волос на теле, конечностях, голове
ЦНС	ухудшение настроения, депрессии снижение памяти и способности к концентрации внимания ухудшение мыслительных способностей расстройства сна

Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"><li>- боли с левой половины груди</li><li>- сердцебиение</li></ul>
Опорно-двигательная система	<ul style="list-style-type: none"><li>- снижение силы и выносливости</li><li>- снижение мышечной массы и ее - недостаточный (неадекватный нагрузке) прирост</li><li>- боли в костях</li><li>- остеопения и остеопороз</li></ul>
Мочеполовая система и сексуальная функция	<ul style="list-style-type: none"><li>- учащенное мочеиспускание</li><li>- снижение потенции</li><li>- эректильная дисфункция</li></ul>

## □ ДИАГНОСТИКА ВАД

- Сбор анамнеза. Наличие характерных жалоб в течение нескольких лет, заполнение самоопросников ВАД;
- Физикальное обследование. Диагностирование симптомов недостатка андрогенов, таких как обвисание кожи, потеря ее упругости, увеличение жировой ткани преимущественно в верхней части туловища, уменьшение объема мышечной массы и дряблость мышц, гинекомастия, уменьшение волосяного покрова на теле и конечностях
- Лабораторная диагностика. Уровень общего тестостерона меньше 12 нмоль/л, а показатели ГСПС повышены.
- Инструментальное обследование. Диагностирование остеопении и остеопороза — снижение плотности костной ткани.
- Диагноз ВАД подтверждается только при наличии у пациента симптомов гипогонадизма при низком содержании тестостерона в крови.

	ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	СТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
Применение	Может применяться при любых формах андрогенной недостаточности ( <u>первичном или вторичном гипогонадизме</u> )	Применяется только при лечении <u>вторичных форм гипогонадизма</u> , когда функция яичек сохранена
Влияние на синтез половых гормонов	Экзогенное введение андрогенов может угнетать выработку собственных половых гормонов	Стимуляция синтеза андрогенов
Влияние на сперматогенез	Обратимое угнетение сперматогенеза во время терапии	Не угнетает сперматогенез
Влияние на размер тестикул	Обратимое уменьшение яичек во время терапии инъекционными формами препарата	Не вызывает уменьшение тестикул при применении, более того, может приводить к нормализации исходного размера уменьшенных тестикул, после применения инъекционных форм препарата
Препараты	Андриол Сустанол-250 Небидо Андрогель	Прегнил Хорионический гонадотропин Овитрель

## ▣ ВЫБОР МЕТОДА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- ▣ Как видно из табл. 2 заместительная и стимулирующая терапии имеют свои преимущества и недостатки.
- ▣ Терапия препаратами ХГ является новой формой гормональной терапии, и имеет существенное преимущество: стимуляция выработки собственных половых гормонов и сперматогенеза. Для выявления возможности использования ХГ в лечении делают ХГ-пробу: после трехдневной инъекции препарата в дозе 1500 ЕД у пациента на следующий день должно быть зафиксировано повышение тестостерона минимум на 50%. Препарат имеет только инъекционную форму. Частота инъекции составляет 2-3 раза в неделю, начиная с 1500 ЕД и проводится курсами по одному месяцу, после чего следует месяц перерыва.
- ▣ Заместительная терапия является проверенным и популярным методом терапии андрогенного дефицита. Основные достоинства заместительной терапии заключаются, во-первых, в разнообразии форм введения препаратов (см. [гормональные препараты для мужчин](#)), во-вторых, в удобстве терапии (благодаря инъекционному препарату Небидо, терапевтического эффекта которого хватает на 10-14 недель), в-третьих, заместительная терапия будет эффективна в не зависимости от причин, вызвавших низкий уровень андрогенов.



- **НУЖНО ЛИ ПРИБЕГАТЬ К ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ?**
- Современная медицина располагает новейшими препаратами, отвечающими строгим условиям, а также большим опытом их применения. Несмотря на это, остаются вопросы по поводу влияния заместительной терапии на некоторые системы мужского организма. Самые большие споры вызывает применение андрогенов при раке предстательной железы. Хотя нет ни одного исследования, доказывающего четкую взаимосвязь патологического влияния андрогенов на простату, на сегодняшний день рак простаты является абсолютным противопоказанием к применению андрогенов и стимулирующей терапии.
- С другой стороны есть точные данные о позитивном влиянии андрогенов на:
  - либидо;
  - минерализацию костей;
  - мышечную массу и силу;
  - жировую ткань;
  - половую функцию.
- В итоге, применяя терапию андрогенами, мужчины старших возрастов могут избежать характерных для данного периода заболеваний и существенно повысить качество жизни.