

Арина
Екатерина Николаевна

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА УНДЕКАНОАТА НА КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ И ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У МУЖЧИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

14.00.25 – «фармакология, клиническая фармакология»
14.00.03 – «эндокринология»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Государственном учреждении «Эндокринологический научный центр РАМН»

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор Верткин Аркадий Львович

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ ЭНЦ РАМН
Калинченко Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Защита состоится «__» _____ 2007 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по адресу: 127473 г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО МГМСУ по адресу: г. Москва, ул. Вучетича, д. 10.

Автореферат разослан «__» _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Балуда М.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ПСА – простатспецифический антиген

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭД – эректильная дисфункция

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место среди основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. В России за последние 15 лет смертность от ССЗ увеличилась на 30% (Чазов Е.И., 2006). Анализ структуры смертности, как в целом, так и в отдельных многопрофильных стационарах РФ, демонстрирует, что первое место – в среднем более 56% – занимают сердечно-сосудистые заболевания (Зайратьянц О.В., Верткин А.Л., Вовк Е.И., 2006). Наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, мужской пол. Заболеваемость и смертность от ССЗ среди мужчин в 3-5 раз выше, чем среди женщин (Goodman-Gruen and Barrett-Connor, 1996), у которых до наступления менопаузы реализуется антисклеротическое действие эстрогенов (Sullivan J.M., 1996). Таким образом, налицо взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, в доступной литературе исследований, посвященных распространенности андрогенного дефицита у мужчин с ССЗ, на сегодняшний день нет.

По данным Массачусетского Исследования Старения Мужчин (Massachusetts Male Aging Study - MMAS), концентрация общего тестостерона снижается с 30-35-летнего возраста на 0,8%, а биодоступного тестостерона – на 2-3% в год, что, **по мнению** _____, приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях, сопровождается снижением качества жизни (Vermeulen A., Kaufman J.M., 2002).

Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между сниженным уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и кардиоваскулярной патологией (Phillips et al., 1994; English et al, 2000; Sieminska L. et al., 2003). При наличии артериальной гипертензии, ожирения, ишемической болезни сердца уровень тестостерона на 10-15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста (Gray A. et al., 1991; Allan C.A. et al, 2006). В ряде крупных исследований показана тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и метаболического синдрома у мужчин (Simon D. et al, 1997; Chen RY et al, 2006).

В работе *Phillips et al. (1994)* была получена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степени окклюзии коронарных артерий. Sieminska L. et al. (2003) доказали, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом, а в исследовании Muller M. et al (**год**) было выявлено,

что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о механизмах развития атеросклероза, при этом центральная роль в инициировании и прогрессировании данного процесса отводится воспалению (Libby et al, 2002; Ikonomidis et al, 1999; Tommasi et al, 1999).

Цитокины вызывают локальную воспалительную реакцию в стенке артерии, что, в свою очередь, приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, деградации фибрина и разрыву бляшки. Кроме того, было показано, что индекс массы тела, содержание триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и глюкозы независимо взаимосвязаны с уровнями воспалительных маркеров (Aronson D., 2004; Florez H. et al, 2006). За период с 1991 по 2002 гг. проведен ряд исследований (Araneo et al, 1991; Li et al, 1993; Chao et al, 1995; Kanda et al, 1996; Dalal et al, 1997; D Agostino et al, 1999; Gornstein et al, 1999; Hatakeyama et al, 2002) на лабораторных животных, выявивших снижение уровней воспалительных маркеров (фактора некроза опухолей-альфа – TNF- α , интерлейкинов: IL-6, IL-1, γ -интерферона) в крови при введении андрогенов.

Таким образом, поскольку приведенные данные указывают на тесную взаимосвязь между снижением уровня тестостерона и прогрессированием атеросклероза, можно ожидать, что коррекция синдрома дефицита андрогенов повлияет на . Это и определило цель настоящего исследования.

Цель работы

Изучить влияние коррекции андрогенного дефицита на качество жизни и *основные* факторы кардиоваскулярного риска у мужчин.

Задачи исследования

1. Оценить андрогенный статус у мужчин с ССЗ
2. Оценить влияние терапии тестостерона ундеканоатом на клинические проявления андрогенного дефицита, эректильную функцию и качество жизни мужчин с метаболическим синдромом;
3. Изучить влияние заместительной терапии тестостерона ундеканоатом на степень висцерального ожирения, выраженность дислипидемии и уровень воспалительных цитокинов;
4. Оценить переносимость и безопасность терапии тестостерона ундеканоатом у мужчин с метаболическим синдромом.

Научная новизна

Впервые изучена распространенность андрогенного дефицита у мужчин с сердечно-сосудистой патологией.

Показано, что в той или иной степени андрогенный дефицит имеет место у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, ожирением, а при их сочетании гипогонадизм выявляется в 55,3-96,8% случаев. У данной категории пациентов не выявлено корреляции возраста и уровня тестостерона.

Выявлено, что клинические симптомы гипогонадизма достоверно более выражены, а уровень тестостерона значимо ниже у мужчин с ССЗ, чем у здоровых, сопоставимых по возрасту.

Впервые в отечественной практике продемонстрирована негативная взаимосвязь сниженного уровня тестостерона и основных факторов кардиоваскулярного риска – висцерального ожирения и дислипидемии.

Впервые проведено исследование заместительной терапии тестостерона ундеканоатом у мужчин с метаболическим синдромом.

Впервые изучено влияние коррекции андрогенного дефицита пролонгированным препаратом тестостерона на качество жизни мужчин с использованием опросника SF-36.

Впервые изучено влияние тестостерона ундеканоата на уровень маркеров воспаления у мужчин с метаболическим синдромом.

Практическая значимость

Выявлено, что независимо от возраста сочетание артериальной гипертензии, висцерального ожирения и/или сахарного диабета сопровождается дефицитом тестостерона в 96,8 % случаев.

Доказана тесная взаимосвязь андрогенного статуса и качества жизни мужчин, при этом заместительная гормональная терапия способствует уменьшению клинических проявлений синдрома дефицита андрогенов, улучшению эректильной функции.

Продемонстрировано, что нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению выраженности висцерального ожирения, вносит существенный вклад в нормализацию липидного спектра.

Показано, что гипогонадизм у мужчин ассоциирован с дислипидемией и повышением уровня воспалительных цитокинов как патогенетических факторов развития атеросклероза.

Личный вклад

Соискателем проводилась самостоятельное клиническое обследование пациентов, результаты исследования фиксировались в специально разработанном протоколе, кроме того, исследователем проводилась интерпретация клинических, биохимических и гормональных показателей, а также статистическая обработка полученных данных.

Впервые отечественным автором проведена работа по изучению влияния пролонгированного препарата тестостерона на факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе на процесс воспаления. Все основные результаты, полученные лично автором, представлены в работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Взаимосвязь андрогенного дефицита и сердечно-сосудистой патологии у мужчин;
2. Влияние коррекции гипогонадизма на основные факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин с метаболическим синдромом.

Внедрение в практику

Результаты диссертации внедрены в работу терапевтических, кардиологических отделений ГКБ №50 Департамента здравоохранения г. Москвы, в практику Эндокринологического Научного центра РАМН, а также в учебно-педагогический процесс со студентами и слушателями ФПДО на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ.

Апробация работы

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на Научно-образовательном форуме «Кардиология-2006», «Кардиология-2007» (Москва, 2006, 2007), на 5-м международном конгрессе «The Aging Male» (Зальцбург, 2006), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2006), 3-м Российском научном форуме «Мир людей с ограниченными возможностями» (Москва, 2006), 1-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2006), на V Всероссийском форуме «Мужское здоровье и долголетие» (Москва, 2007), на XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), на XXIX Итоговой конференции молодых ученых МГМСУ (14.03.07), а также на совместной межклинической конференции сотрудников кафедр

клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ и отделения андрологии эндокринологического научного центра РАМН (Москва, __мая 2007 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, а также библиографии, содержащей __ отечественных и __ зарубежных источников. Диссертация изложена на ___ страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами, 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Первым этапом работы был скрининг андрогенного статуса у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями в двух многопрофильных стационарах Москвы, а также на базе ЭНЦ РАМН. Критериями включения в исследование были: возраст от 35 лет и старше, документированное ССЗ, информированное согласие на обследование. Критериями исключения являлись: врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом (анорхизм, монорхизм, синдром Клайнфельтера, синдром Каллманна, пангипопитуитаризм), приобретенный первичный гипогонадизм (травмы, облучение), лекарственно-обусловленное снижение секреции тестостерона (глюкокортикоиды, антиандрогены, эстрогены) а также известные заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона (гипотиреоз, гиперпролактинемия, опухоли гипофиза), операции на органах малого таза, анатомические изменения наружных половых органов, сахарный диабет 1 типа, декомпенсация СД 2 типа с кетоацидозом, острый инфаркт миокарда, клинически выраженная сердечная недостаточность, онкопатология.

Было осмотрено 400 мужчин, среди которых – ИБС диагностирована в 18,5% случаев (74 больных), АГ – в 69% (276 пациентов), СД 2 типа – в 41% (164 пациента), ожирение – в 50% (200 больных), в том числе различные сочетания этих заболеваний – в 60% случаев (240 пациентов). У 102 больных (25,5%) выявлены сочетания сердечно-сосудистой патологии с ХОБЛ, желудочно-кишечными заболеваниями, онкопатологией, алкогольной висцеропатией. Эти пациенты в дальнейшем не анализировались ввиду сложности оценки влияния сопутствующей патологии на андрогенный статус.

Таким образом, группа пациентов с ИБС, АГ, СД 2 типа и сочетаниями этих заболеваний составила 298 пациентов (табл.1) от 35 до 75 лет (Ме; 25-75% – 54; 47-62).

Подавляющее большинство больных (290 мужчин, 97,3% от числа включенных в анализ) получали стандартную лекарственную терапию по поводу соматической патологии, в том числе регулярно 248 человек (85,5%), периодически - 42 больных (14,5%). 50 пациентов (17,2%) получали монотерапию; 240 пациентов (82,8%) получали комбинированную терапию (два и более препарата).

148 больных СД 2 типа (90,2%) регулярно применяли ПССП, 18 пациентов (11%) - комбинировали их с инсулином.

Контрольную группу составили 40 (сопоставимых по возрасту, социальному статусу и стажу курения) мужчин без хронических соматических заболеваний (реконвалесценты после острого бронхита, внебольничной пневмонии, сотрудники, признанные здоровыми по результатам диспансерных осмотров).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Нозологическая форма	Число больных		Средний возраст (Ме;[25-75%])
	абс.	%	
АГ	28	7	49,6 [43-58]
СД 2 типа	22	5,5	50,8 [47-53]
АГ+ожирение	76	19	49,7 [42-57]
АГ+СД 2 типа	20	5	53,0 [47-57,5]
АГ+ожирение+СД 2	78	19,5	55,6 [51-64]
ИБС+АГ	16	4	66,0 [60-73]
ИБС+АГ+ожирение	14	3,5	60,4 [56-67]
ИБС+АГ+СД 2 типа	12	3	62,2 [56-68]
ИБС+АГ+СД 2+ОЖ	32	8	59 [56,0-63,5]
Всего	298	74,5	54 [47-62]
Сочетания ССЗ с патологией других органов	102	25,5	54,6 [44-64]

Вся информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием ФИО, возраста, адреса, телефона, профессии и места работы, анамнестических данных. Регистрировались также результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общеклиническое исследование включало: сбор жалоб, анамнеза основного заболевания, вид проводимой терапии, физикальный осмотр с

определением массы тела, индекса массы тела (ИМТ); общий клинический анализ и биохимический анализы крови с обязательным определением уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, регистрация ЭКГ.

Исследование андрогенного статуса включало клиническую оценку дефицита андрогенов с использованием стандартной международной анкеты «Опросник симптомов старения мужчины» (AMS – Aging Males' Symptoms), результаты которого оценивались по балльной шкале. Вопросы анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные проблемы пациента. Симптомы дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, легкими – от 27 до 36 баллов, выраженными – от 37 до 49, тяжелыми – при сумме баллов более 50.

Степень нарушений эректильной функции у больных оценивалась с помощью опросника МИЭФ (Международный индекс эректильной функции, Rosen R.C. et al., 1997). Производился подсчет баллов только в 1, 2, 3, 4, 5 и 15 вопросах, если сумма составляла менее 26 баллов, диагностировали ЭД (при сумме баллов от 1-10 - тяжелую, 11-16 баллов – средней тяжести, 17-25 – легкую).

Специальное лабораторное обследование включало определение уровней в сыворотке крови общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (с целью исключить первичный гипогонадизм), а также глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории ГУ НЦ Эндокринологии РАМН. Для анализа использовалась проба крови, взятая в 8-11 ч. утра (время пика секреции половых гормонов).

Уровень свободного тестостерона определялся с помощью электронного калькулятора (на сайте <http://issam.ch/freetesto.htm>) в зависимости от уровней общего тестостерона, ГСПС и альбумина. Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона <12 нмоль/л и(или) уровне свободного тестостерона <250 (есть разные рекомендации, не знаю, какой уровень считать сниженным) пмоль/л при наличии клинических симптомов андрогенного дефицита.

Следующим этапом работы стало изучение влияния заместительной гормональной терапии тестостерона ундеканоатом (Небидо, Bayer Shering Pharma AG, Германия) на основные факторы кардиоваскулярного риска и качество жизни мужчин с андрогенным дефицитом. Для этого из числа мужчин с гипогонадизмом была выделена группа пациентов (n=50) с метаболическим синдромом, который устанавливался на основании

критериев International Diabetes Federation (2005): наличие висцерального ожирения (окружность талии >94 см), и как минимум двух из ниже перечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии)
- снижение уровня ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л (или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии)
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт ст или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами).
- повышение уровня глюкозы плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л, или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.

Обязательным критерием включения в исследование было наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения были: рак предстательной железы, рак грудной железы, опухоли печени в настоящее время или в анамнезе, острые или хронические заболевания печени, наличие заболевания почек с почечной недостаточностью, одновременное участие в другом клиническом исследовании, подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям, гиперчувствительность к активной субстанции.

Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшую небидо (30 человек) и плацебо (20 человек). На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным оцениваемым показателям (табл. 2).

Таблица 2. Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ЗГТ (Me[25-75%])

	небидо	плацебо	p (критерий Манна-Уитни)
Возраст	53,0 [42-56]	52,7 [48-59]	1,0
САД (M±SD)	151,3±15,2	149,5±15,8	0,68
ДАД (M±SD)	92±7,6	91±10,0	0,69
ОТ	116 [108-122]	117,6 [110-124]	1,0
ИМТ	34,2 [30,4-36,3]	34,8 [32,4-40,9]	1,0
ТГ	2,3 [1,45-2,7]	2,0 [1,35-2,71]	1,0
ЛПВП	1,07 [0,86-1,38]	1,1 [0,94-1,44]	1,0
глюкоза	6,0 [4,8-6,7]	6,5 [5,4-6,4]	1,0
Тобщ	7,8 [5,9-9,7]	7,1 [4,2-9,9]	1,0
Тсвоб	134,5 [108-168]	135,2 [59,2-199]	1,0

Тестостерона ундеканат (небидо) – препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества, применяемый в виде

внутримышечных инъекций по 1000 мг. Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям по применению препарата, интервал между 1й и 2й инъекциями составлял 6 недель, между последующими – 12 недель. Перед назначением терапии тестостероном, а также через 18 и 30 недель (соответственно перед 3й и 4й инъекциями) от начала лечения проводилась оценка следующих показателей: ИМТ, выраженность клинических проявлений андрогенного дефицита (опросник AMS), эректильная функция (опросник МИЭФ); определялся уровень общего тестостерона, ГСПС (по их значениям рассчитывался уровень свободного тестостерона), гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, глюкозы, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ.

Для оценки влияния ЗГТ тестостероном на качество жизни был использована методика «Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey» (опросник SF-36), до и через 42 недели от начала лечения.

Результаты опроса представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели: Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP), Интенсивность боли (Bodily pain - BP), Общее состояние здоровья (General Health - GH), Жизненная активность (Vitality - VT), Социальное функционирование (Social Functioning - SF), Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), Психическое здоровье (Mental Health - MH).

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» (Physical health – PHsum) и «психический компонент здоровья» (Mental Health – MHsum), которые рассчитывались с помощью электронного калькулятора на сайте <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

Уровень маркеров воспаления – С-реактивного протеина (С-РР), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухолей- α (TNF- α) – оценивался методом ИФА с помощью высокочувствительных реактивов Tina-quant-A CRP Lx (Roche, Швейцария) и Bender MedSystems (Австрия) до и через 30 недель от начала лечения. Хранение образцов до проведения анализа осуществлялось при $t -20^{\circ}\text{C}$. В исследование влияния тестостерона ундеканоата на цитокины не включались пациенты с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися

острой воспалительной реакцией (инфекции, пролиферативные заболевания, неоплазии).

С целью контроля безопасности перед назначением лечения и на 30й неделе от начала терапии все пациенты осматривались урологом – проводилось пальцевое ректальное исследование и УЗИ предстательной железы, исследовался уровень простатспецифического антигена (ПСА).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «STASTISTICA 6». Результаты исследований подвергнуты обработке методом вариационной статистики. Для описания данных, распределение которых не отличалось от нормального, использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), для выявления статистической значимости различий между группами данных применяли критерий Стьюдента. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me), минимального значения (min), максимального значения (max), 25-го квартиля (25%) и 75-го квартиля (75%).

Для выявления статистической значимости различий данных между несвязанными группами использовался коэффициент Манна-Уитни, между связанными – критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи количественных и/или порядковых признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена. «Нулевая гипотеза» об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

I. Оценка андрогенного статуса у мужчин с ССЗ

Согласно полученным данным андрогенный дефицит имеет место у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отличие от здоровых мужчин того же возраста (табл.3).

При этом сочетанная сосудистая патология ассоциирована со снижением уровня, как общего, так и свободного тестостерона независимо от возраста, а распространенность андрогенного дефицита и эректильной дисфункции у этой категории пациентов достоверно выше, чем у мужчин только с артериальной гипертонией, из которых гипогонадизм выявлен у 5(17,9%), а ЭД – у 9(32,1%).

При сочетании ИБС с артериальной гипертонией количество пациентов с андрогенным дефицитом было значимо выше – 68,8%, однако, скорее всего,

существенный вклад в развитие гипогонадизма у этих больных вносит возраст (Me [25-75%] – 66,0 [60-73] лет).

Следует подчеркнуть, что наличие висцерального ожирения при ССЗ, особенно в сочетании с СД 2 типа, ассоциировано с андрогенным дефицитом в 55,3-96,8% случаев, хотя средний возраст этой категории пациентов составил 59 лет.

Таблица 3. Андрогенный статус пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Нозологическая форма	Тобщ нмоль/л	Тсв пмоль/л	Кол-во пациентов с андрогено- дефицитом	Кол-во пациентов с ЭД
	Min-max; Me[25-75%]			
АГ	5,5-22,9 14,0[5,9-19,5]	127-532 322,6[223-434]	5 (17,9%)	9 (32,1%)
СД 2 типа	2,3-19,5 10,6 [5,7-17,2]	28-532 250,6 [144-336]	11 (50%)	9 (40,9%)
АГ+ожирение	3,2-22,9 9,6 [6,7-11,9]	108,0-579,0 256,0[134,5-344,5]	42 (55,3%)	32 (40,8%)
АГ+СД 2 типа	1,4-17,9 8,4[6,8-10,4]	17,0-603,0 235,9[135,0-286,0]	15 (75%)	13 (65%)
АГ+ожирение+СД 2	2,3-23,9 8,6 [4,9-10,4]	17,0-441,0 210,0 [122-301]	64 (82,1%)	70 (89,7%)
ИБС+АГ	3,2-18,7 9,1 [5,9-11,6]	92,5-504,0 263,5 [162,0-301,0]	11 (68,8%)	12 (75%)
ИБС+АГ+ожирение	5,1-22,9 12,0 [8,6-13,3]	115,0-434,0 309,0 [249,0-381,0]	10 (71,4%)	12 (85,7%)
ИБС+АГ+СД 2 типа	5,6-18,7 10,6 [7,3-11,7]	127,0-422,0 291,6 [242-379]	9 (75%)	10 (83,3%)
ИБС+АГ+ ОЖ +СД 2	1,3-22,9 7,9 [5,1-9,8]	25,0-287,0 137,9 [95,0-181,0]	31 (96,8%)	32 (100%)
всего			202 (67,8%)	199(66,8%)
Здоровые	4,4-25,4 14,9[11,7-16,6]	192,0-832,0 363,1[235,-467,0]	4 (10%)	5 (12,5%)

Как видно из таблицы 3, в группе больных с сочетанием ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения минимальные уровни общего и свободного тестостерона составили соответственно 1,3 нмоль/л и 25,0 пмоль/л, что в 10 раз меньше нормальных значений, что сопровождалось тяжелыми клиническими проявлениями гипогонадизма (медиана среднего балла по шкале AMS составила 57) и эректильной дисфункцией в 100% случаев.

В то же время у 90% обследованных нами здоровых мужчин содержание тестостерона соответствует норме, эректильная дисфункция легкой степени выявлена лишь у 5 (12,5%) человек.

При корреляционном анализе была выявлена умеренная отрицательная корреляция ИМТ и уровня свободного тестостерона ($r=-0,45$; $p=0,01$).

Таким образом, андрогенный дефицит и эректильная дисфункция независимо от возраста тесно взаимосвязаны с висцеральным ожирением, особенно в сочетании с артериальной гипертонией и сахарным диабетом, что, несомненно, ухудшает качество жизни мужчин и требует коррекции. Это и определило следующий этап нашего исследования.

II. Изучение эффективности и безопасности тестостерона ундеканата у мужчин с метаболическим синдромом

К 18-й неделе терапии уровень общего тестостерона в группе тестостерона ундеканата достоверно вырос с 8,1 [5,1-9,8] до 13,0 [8,8-15,8] нмоль/л, свободного – с 139,0 [97,4-174] до 224,0 [148,0-325,0] пмоль/л, а к 30-й неделе все пациенты, получавшие ЗГТ, достигли эугонадного состояния: концентрации общего и свободного тестостерона достигли нормальных значений, составив соответственно 13,7 [12,4-16,7] нмоль/л и 297,0 [264,0-448,0] пмоль/л (табл.4).

В группе плацебо содержание тестостерона достоверно не изменилось. Уровни ГСПС как в группе тестостерона, так и в группе плацебо, также не изменились, оставаясь в пределах нормы.

Таблица 4. Динамика уровней тестостерона и ГСПС (Ме [25%-75%])

группа	показатель	исходно	через 18 нед	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 недель)
плацебо	Тобщ (нмоль/л)	7,2 [4,2-9,9]	7,3 [4,9-7,5]	6,0 [2,9-7,8]	1,0
	Тсв (пмоль/л)	135,2 [59,2-199,0]	133,3 [93,2-145]	115,4 [73,4-145,0]	1,0
	ГСПС (нмоль/л)	45,2 [22,6-63,3]	39,0 [27,1-50,8]	31,3 [29,2-38,1]	0,6
тестостерон	Тобщ (нмоль/л)	8,1 [5,1-9,8]	13,0 [8,8-15,8]	13,7 [12,4-16,7]	0,0007
	Тсв (пмоль/л)	139,0 [97,4-174]	224,0 [148,0-325,0]	297,0 [264,0-448,0]	0,001
	ГСПС (нмоль/л)	33,9 [24,7-43,8]	38,8 [30,3-55,5]	29,8 [21,9-32,0]	0,8

Восстановление нормального уровня тестостерона сопровождалось уменьшением клинических проявлений андрогенного дефицита и

улучшением показателей эректильной функции в группе активной терапии (табл. 5). Так, медиана среднего балла по шкале AMS до лечения составила 41 (что соответствует выраженным клиническим проявлениям андрогенного дефицита), а через 30 нед. от начала лечения снизилась до 29 баллов («легкие» симптомы).

Таблица 5. Динамика выраженности клинических симптомов ЭД и андрогенного дефицита (Me [25%-75%])

группа	показатель	исходно	через 18 нед	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 недель)
плацебо	Балл AMS	40,0 [27,0-51,0]	38,0 [27,0-47,0]	39,0 [30,0-55,0]	1,0
	Балл МИЭФ	13,0 [7,0-21,0]	14,0 [11,0-21,0]	13,0 [8,0-18,0]	0,72
тестостерон	Балл AMS	41,0 [34,0-47,0]	30,0 [27,0-40,0]	29,0 [23,0-32,0]	0,00001
	Балл МИЭФ	15,0 [9,0-18,0]	19,0 [17,0-24,0]	23,0 [20,0-25,0]	0,00004

При этом число пациентов, у которых клинические симптомы гипогонадизма по шкале AMS отсутствовали, выросло в группе тестостерона ундеканоата с 6,7% до 50%, количество пациентов с умеренными проявлениями андрогенного дефицита, напротив, снизилось с 43,3% до 26,7%, а мужчин с тяжелыми симптомами выявлено не было (рис.1).

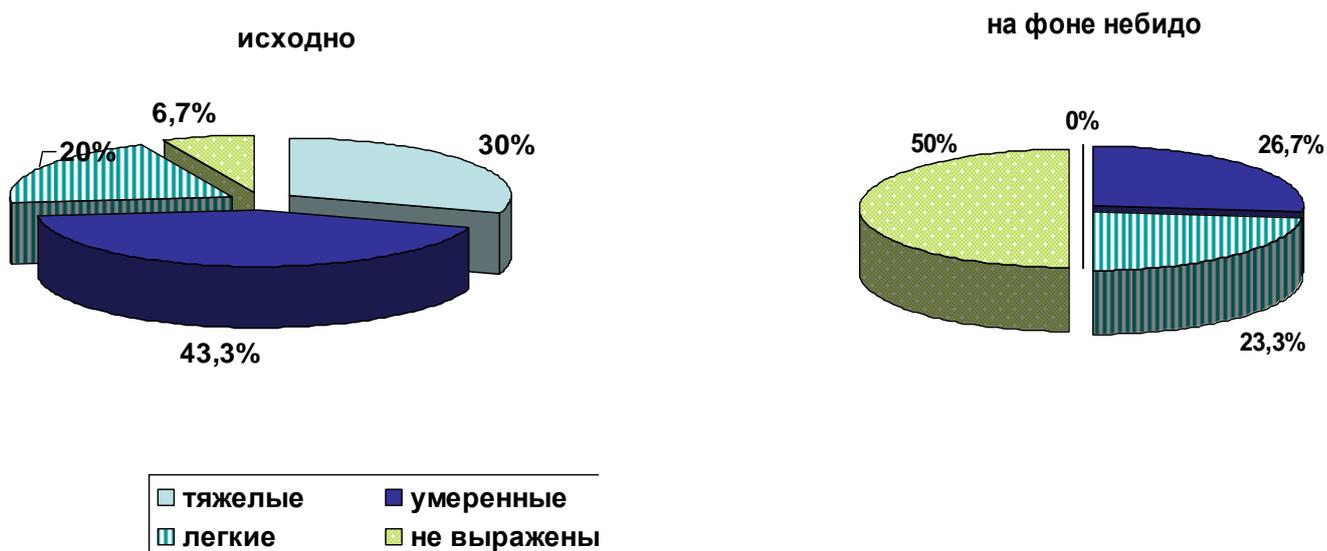


Рис. 1. Динамика симптомов андрогенного дефицита в группе тестостерона ундеканоата

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении эректильной функции на фоне ЗГТ тестостероном: медиана среднего балла по шкале МИЭФ статистически значимо увеличилась с 15 до 23, при этом число мужчин с тяжелыми проявлениями ЭД снизилось в группе небидо с 33,4% до 3,3%.

В группе плацебо показатели, характеризующие клинику андрогенного дефицита и ЭД, достоверно не изменились (табл. 5).

Следует отметить, что увеличение уровня тестостерона на фоне ЗГТ носило постепенный характер, в интервале между инъекциями сывороточные концентрации тестостерона оставались в пределах физиологической нормы, в результате обеспечивалась хорошая переносимость лечения.

Безусловно, нормальная эректильная функция и отсутствие клинических проявлений дефицита тестостерона являются одними из определяющих характеристик качества жизни мужчины. Однако на сегодняшний день для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике все большее значение приобретают специальные стандартизованные опросники качества жизни. В нашем исследовании был использован опросник SF-36, характеризующий психосоциальные и физические аспекты качества жизни.

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни (Me [25%-75%])

Показатель	небидо		p	плацебо		p
	исходно	через год		исходно	через год	
PF	80[60-80]	95[85-100]	0,02	□	□	
RP	50[0-75]	100[62,5-100]	0,2	□	□	
BP	41[41-51]	100[73-100]	0,02	□	□	
GH	40[30-47]	76[67-82]	0,01	□	□	
VT	45[40-50]	72,5[67,5-80]	0,01	□	□	
SF	50 [50,0-62,5]	93,5[75-100]	0,02	□	□	
RE	66 [33-66,6]	100[66,7-100]	0,01	□	□	
MH	56[40-64]	86[66-90]	0,07	□	□	
PHsum	48,7 [42,7-51,2]	55,9 [48-58,8]	0,04	□	□	
MHsum	35,3 [34,2-37,9]	54,0 [46,6-55,9]	0,01	□	□	

В то же время, суммарные индексы, отражающие физический и психический компоненты здоровья выросли достоверно.

Как отмечалось выше, была выявлена отрицательная корреляция ИМТ и уровня свободного тестостерона. Нормализация содержания тестостерона на фоне ЗГТ уже к 30 неделе от начала терапии приводила к достоверному уменьшению ОТ со 116,0 [107,5-122] до 111,0 [100,0-118,0] см ($p=0,001$), соотношения ОТ/ОБ с 0,99 [0,95-1,05] до 0,96 [0,91-1,01] ($p=0,01$), а также достоверному снижению ИМТ с 34,2 [30,2-37,5] до 32,9 [28,1-35,8] кг/м² ($p=0,0001$). При этом количество пациентов с ИМТ>30 в группе небидо уменьшилось с 23 до 17 (на 20%).

Таким образом, в нашем исследовании было подтверждено положительное влияние тестостерона в отношении выраженности висцерального ожирения – ключевого звена метаболического синдрома.

Дислипидемия наряду с избыточной массой тела является важнейшим фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании мы оценили динамику показателей липидного спектра на фоне терапии тестостерона ундеканоатом и плацебо.

Как видно из табл. 7, уровень общего холестерина в группе небидо уже к 18 неделе от начала лечения достоверно снизился с 6,2 [5,1-6,9] до 5,4 [4,8-6,2] ммоль/л ($p=0,03$), а через 30 недель – до 4,7 [4,0-5,6] ммоль/л ($p=0,002$), при этом у 12 (40%) пациентов (против 6,7% до начала терапии) был достигнут целевой уровень ОХ – 4,5 ммоль/л, при котором сердечно-сосудистый риск значительно снижается (ВНОК, 2005).

Таблица 7. Динамика показателей липидного спектра (Ме [25%-75%])

группа	показатель (ммоль/л)	исходно	через 18 недель	через 30 нед	р (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 недель)
плацебо	ОХ	6,4 [5,2-7,6]	6,1 [5,1-6,7]	6,5 [5,5-7,4]	1,0
	ЛПВП	1,0 [0,94-1,44]	1,1 [1,08-1,43]	1,2 [1,21-1,84]	0,6
	ЛПНП	4,3 [3,4-5,9]	4,4 [3,5-5,2]	5,1 [4,3-5,9]	1,0
	ТГ	2,0 [1,4-2,7]	1,7 [1,1-2,0]	1,8 [1,3-1,6]	0,6
тестосте дон	ОХ	6,5 [5,1-6,9]	5,6 [4,8-6,2]	4,7 [4,0-5,6]	0,002
	ЛПВП	1,0 [0,91-1,43]	1,2 [1,05-1,56]	1,32 [1,04-1,55]	0,016
	ЛПНП	4,2 [3,24-4,6]	3,6 [3,1-4,4]	3,2 [2,4-4,1]	0,75
	ТГ	1,9 [1,5-2,6]	1,5 [1,0-2,4]	1,3 [1,0-1,6]	0,0008

Высокий уровень триглицеридов является независимым неблагоприятным фактором кардиоваскулярного риска (Carlson L.A. et al, 1985; Steiner G. et al, 1987; Carlson L.A. et al, 1985). В настоящем исследовании было

продемонстрировано статистически значимое снижение ТГ у пациентов, получавших ЗГТ тестостероном, с 1,9 [1,5-2,6] до целевых значений – 1,5 [1,0-2,4] ммоль/л уже через 18 недель, и до 1,3 [1,0-1,6] моль/л ($p=0,0008$) – через 30 недель от начала лечения.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказана отрицательная взаимосвязь между ХС ЛПВП и развитием атеросклероза, т.е. их можно считать фактором антириска (Оганов Р.Г., 2006). Как показали результаты нашей работы, уровень ХС ЛПВП достоверно вырос только в группе небидо, составив 1,12[0,91-1,43] и 1,35[1,04-1,55] моль/л соответственно до начала лечения и через 30 недель ($p=0,016$). При этом количество пациентов с целевым уровнем ХС ЛПВП $>1,2$ ммоль/л, кардиоваскулярный риск при котором ниже, возросло на 20%.

Содержание ХС ЛПВП в группе небидо имело тенденцию к снижению, однако к 30-й неделе терапии статистической разницы показателей получено не было ($p=0,75$).

В группе плацебо показатели липидного спектра достоверно не изменились.

Таким образом, нормализация содержания тестостерона на фоне ЗГТ способствует улучшению липидного профиля, снижая, тем самым, степень сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время висцеральная жировая ткань рассматривается как самостоятельный орган, поскольку установлено, что в ней секретируется ряд гормонов и цитокинов, большинство из которых оказывают неблагоприятное действие на метаболические процессы (Hutley L, Prins JB., 2005). По данным многочисленных исследований, ожирение, метаболический синдром и процесс атеросклероза ассоциированы с хроническим воспалением (Kobayashi K, 2005; Raquot N, 2005; Recasens M, 2004; Staiger H, 2005; Wannamethee SG, 2005). Основными цитокинами, продуцируемыми адипоцитами, являются С-реактивный протеин (С-РР), фактор некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкины (IL-1, IL-6 и др.).

В настоящем исследовании впервые было изучено влияние ЗГТ тестостерона ундеcanoатом на уровни провоспалительных цитокинов – С-РР, IL-6 и TNF- α – у мужчин с метаболическим синдромом (табл.8).

На сегодняшний день не подвергается сомнению факт, что С-РР является независимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний. По данным Health Professionals Follow-up study концентрация С-РР выше 3 мг/л

ассоциировалась с увеличением риска ИБС в 1.79 раза (Jennifer P. et al, 2004; Malik S., 2005).

Таблица 8. Динамика воспалительных цитокинов (min-max, Me [25%-75%])

группа	показатель	исходно	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона)
плацебо	C-РР (мг/л)	0,6-13,3 4,0 [0,6-6,0]	0,5-8,8 4,9 [0,7-8,5]	1,0
	TNF- α (пг/мл)	11,1-15,7 13,2 [12,1-13,9]	10,1-14,5 12,0 [11,5-12,1]	0,45
	IL-6(пг/мл)	2,8-4,4 3,2 [2,8-3,2]	2,7-4,5 3,2 [2,7-3,3]	0,22
тестостерон	C-РР (мг/л)	0,4-11,1 3,8 [1,4-4,1]	0,1-4,9 1,8 [0,6-3,1]	0,04
	TNF- α (пг/мл)	11,9-24,7 13,7 [12,3-15,3]	10,1-17,1 11,2 [10,7-14,0]	0,005
	IL-6(пг/мл)	2,6-16 4,6 [3,0-3,8]	2,6-12,5 3,8 [2,8-3,0]	0,01

Как показали результаты нашего исследования, медианы исходных средних значений C-РР составляли 4,0 мг/л в группе плацебо и 3,8 мг/л в группе активной терапии ($p=1,0$ – критерий Манна-Уитни). Только лечение тестостерона ундеканоатом приводило к достоверному ($p=0,01$) снижению C-РР в 2 раза.

Согласно результатам широкомасштабного исследования Health, Aging, and Body Composition study (Health ABC Study), концентрация IL-6 $\geq 2,11$ пг/мл независимо от других факторов риска тесно взаимосвязана с развитием ИБС, инсульта и сердечной недостаточности (Cesari M. et al, 2003). Кроме того, по данным Tzoulaki J., уровень IL-6 $\geq 3,3$ пг/мл является значимым предиктором развития периферического атеросклероза в ближайшие 5 лет (Tzoulaki J. et al, 2005).

Как показали результаты нашей работы, исходные уровни IL-6 составили 3,2 [2,8-3,2] пг/мл и 4,6 [3,0-3,8] пг/мл соответственно в группе плацебо и активного лечения ($p=1,0$ – критерий Манна-Уитни). На фоне заместительной терапии тестостерона ундеканоатом уровень IL-6 достоверно снизился до 3,8 [2,8-3,0] пг/мл ($p=0,01$), чего не произошло в группе плацебо.

В Health ABC Study также выявлено возрастание риска кардиоваскулярных событий в 1.59 раза при увеличении TNF- α $\geq 3,5$ пг/мл. У пациентов в нашем исследовании исходные уровни TNF- α более чем в 4 раза превышали нормальные показатели и статистически значимо ($p=0,005$) снижались также только в группе ЗГТ.

Таким образом, можно констатировать, что тестостерон, являясь противовоспалительным гормоном, патогенетически влияет на процесс атеросклероза и кардиоваскулярный риск.

На сегодняшний день краеугольным камнем ЗГТ препаратами тестостерона является безопасность в отношении предстательной железы, а также функционального состояния печени и почек.

Таблица 9. Показатели, отражающие состояние предстательной железы, функции печени и почек (Ме [25-75%])

группа	показатель	исходно	через 30 недель	p (критерий Вилкоксона)
плацебо	ПСА	0,73 [0,38-1,13]	0,93 [0,5-1,4]	0,02
	Билирубин	13,5 [9,1-14,2]	14,3 [11,1-16,5]	0,29
	АсАТ	40,3 [18,6-55,5]	29,6 [20,6-35,1]	0,72
	АлАТ	43,3 [26,1-37,5]	32,6 [18,8-27,7]	0,29
	Креатинин	92,8 [67,5-107,5]	89,3 [71,0-104,0]	0,68
тестостерон	ПСА	0,8 [0,4-1,13]	0,9 [0,5-1,8]	0,07
	Билирубин	13,6 [11,1-18,7]	19,9 [9,8-35,3]	1,0
	АсАТ	26,0 [23,1-33,6]	21,8 [20,6-33,9]	1,0
	АлАТ	29,9 [20,9-40,6]	27,4 [23,6-38,1]	0,75
	Креатинин	82,0 [74,0-89,0]	80,0 [69,0-90,5]	0,47

Как показали результаты исследования, ЗГТ тестостерона ундеканоатом в течение 30 недель не сопровождалась статистически значимым увеличением уровня ПСА, билирубина, трансаминаз и креатинина (табл. 9).

В то же время, отмечалось достоверное увеличение уровня эритроцитов с $5,1 [4,9-5,4]$ до $5,4 [5,1-5,8] \times 10^{12}/л$ ($p=0,01$) и гемоглобина со $157 [145,5-162,5]$ до $159,5 [153,5-172,5]$ г/л ($p=0,02$) в группе ЗГТ, что объясняется стимулирующим влиянием тестостерона на эритропоэз. Однако ни в одном случае повышение гемоглобина не сопровождалось клиническими симптомами тромбоза.

У 5 (13,3%) пациентов в группе тестостерона и у 3 (15%) в группе плацебо отмечалась умеренная кратковременная болезненность в месте инъекции препарата, что можно объяснить масляной консистенцией раствора. У 1 пациента ЗГТ тестостерона ундеканоатом сопровождалась появлением единичных элементов акне на спине, что не потребовало отмены препарата.

Таким образом, наши данные подтверждают, что терапия тестостерона ундеканоатом является безопасной и хорошо переносимой.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с сердечно-сосудистой патологией клинические и лабораторные признаки андрогенного дефицита выявляются в 67,8% случаев. Чаще всего, более низкие уровни тестостерона определяются при сочетании сосудистых заболеваний с висцеральным ожирением (71,4%-96,8% случаев);
2. Терапия тестостерона ундеканоатом у пациентов с метаболическим синдромом через 30 недель приводит к восстановлению нормального уровня тестостерона в крови, что сопровождается уменьшением клинических проявлений андрогенного дефицита, улучшением эректильной функции и качества жизни;
3. Включение заместительной гормональной терапии тестостерона ундеканоатом в комплексное лечение пациентов с метаболическим синдромом через 30 недель от начала терапии приводит к уменьшению выраженности висцерального ожирения, снижению концентрации общего холестерина на 1,8 ммоль/л, триглицеридов – на 0,6 ммоль/л, повышению содержания ЛПВП – на 0,32 ммоль/л, **и достижению, в итоге, целевых уровней данных показателей.**
4. Терапия тестостерона ундеканоатом произошло достоверное снижение уровней воспалительных цитокинов в крови

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1.
- 2.
- 3.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хайбулина Э.Т., Ермачек Е.А., Полупанова Ю.С., Аринина Е.Н., Верткин А.Л., Дашдамиров А.Х. Роль дефицита половых гормонов у мужчин в патогенезе и лечении нарушений сексуальной функции. // Сборник трудов, посвященный 50-летию ГКБ №50 г. Москвы «Актуальные вопросы клинической медицины». – Москва, 2005. – Т.1. – С.133 – 139.

2. Верткин А.Л., Колосова Е.С., Полупанова Ю.С., Аринина Е.Н., Удовенко Е.В., Кондрашкина О.В. Информированность врачей различных специальностей об эректильной дисфункции, эпидемиология, методы коррекции в общесоматической практике. // Медицинский форум «Здоровый мир»: Сборник трудов. – Ростов-на-Дону, 2005. – С.51 – 52.
3. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Андрогенный дефицит у мужчин с терапевтической патологией. // Медицинский форум «Здоровый мир»: Сборник трудов. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 54.
4. Хайбуллина Э.Т., Полупанова Ю.С., Колосова Е.С., Аринина Е.Н. Роль дефицита андрогенов в патогенезе эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом. // Международный медицинский журнал. – 2005. – Т.11. - №4. – С. 38 – 41.
5. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Полупанова Ю.С., Моргунов Л.Ю. Возрастной гипогонадизм у пациентов в клинике внутренних болезней. // Андрология и генитальная хирургия. Тезисы научных трудов Международного конгресса по андрологии (приложение к журналу). - Сочи, 24-26 мая 2006г. – С.10 – 11.
6. Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Моргунов Л.Ю. Кардиоваскулярная патология и дефицит андрогенов. // Терапевт. – 2006. – №4. – С.53 – 60.
7. Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Кондрашкина О.В. Тестостерон и неэндокринная патология. // Терапевт. – 2006. - №6. – С. 69 – 74.
8. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Дефицит тестостерона и соматическая патология. // Лечащий врач. – 2006. – №10. – 34 – 41.
9. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю., Калинин С.Ю., Кривцова Е.В., Колосова Е.С. Метаболический синдром у мужчин: реальные взаимосвязи и рациональные подходы к фармакотерапии. // Фарматека. – 2006. - №17 (132). – С. 43 – 47.
10. Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Влияние тестостерона ундеканоата на факторы кардиоваскулярного риска и качество жизни у мужчин с андрогенным дефицитом. // Труды XXIX итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ. – Москва, 2007.- С. 19 – 21.
11. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю., Колосова Е.С., Полупанова Ю.С. Сексуальное здоровье кардиологического пациента: новые представления и реальная помощь. // Ремедиум. – 2007. - №

12. Vertkin A.L., Arinina E.N., Kolosova E.S., Polupanova Y.S. Clinical consequences of hypogonadism in non-gonadal disease (Клинические проявления гипогонадизма при неэндокринных заболеваниях). // The Aging Male. – 2006. – Vol.9. - №1. – P. 57.
13. Vertkin A.L., Arinina E.N., Miller A.M., Polupanova Yu.S. The influence of age, somatic pathology, and pharmacotherapy on the androgenic status in males. (Влияние возраста, соматической патологии и фармакотерапии на андрогенный статус мужчин) // The Abstracts of 4th International Conference «Androgens in Active Ageing», London, 2004. – P. 54.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН

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

Симптомы	нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
	1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	<input type="checkbox"/>				
2. Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли по всей спине)	<input type="checkbox"/>				
3. Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	<input type="checkbox"/>				
4. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница)	<input type="checkbox"/>				
5. Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости	<input type="checkbox"/>				
6. Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	<input type="checkbox"/>				
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	<input type="checkbox"/>				
8. Тревожность (приступы паники)	<input type="checkbox"/>				
9. Физическое истощение/ упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	<input type="checkbox"/>				
10. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	<input type="checkbox"/>				
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)	<input type="checkbox"/>				
12. Ощущение, что жизненный пик пройден	<input type="checkbox"/>				
13. Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»	<input type="checkbox"/>				
14. Уменьшение роста бороды	<input type="checkbox"/>				
15. Снижение способности и частоты сексуальных отношений	<input type="checkbox"/>				
16. Снижение количества утренних эрекций	<input type="checkbox"/>				
17. Снижение сексуального желания/ либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	<input type="checkbox"/>				

Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? Да

Если «да», опишите» _____