

© И.А.Корнеев, С.Ю.Глазнева, 2008
УДК 616.62-008.22-02:612.35.014.467-053

И.А. Корнеев¹, С.Ю. Глазнева¹

ВОЗРАСТНОЙ ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

I.A. Korneev, S.U. Glasneva

THE AGE ANDROGEN DEFICIENCY AND DISORDERS OF URINATION: CLINICAL PARALLELS

¹ Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ связей между клиническими и биохимическими признаками андрогенной насыщенности и показателями, характеризующими состояние предстательной железы и мочеиспускание у мужчин старшего возраста. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 55 мужчин в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст 61,1±1,3 год) с расстройствами мочеиспускания на фоне ДГПЖ 43 (78%) и хронического простатита 12 (22%). Наряду с общеклиническими методами исследования, всем пациентам было выполнено измерение уровней простатического специфического антигена, а также общего и свободного тестостерона крови, а также ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы, урофлоуметрия. Пациенты заполнили анкеты IPSS и AMS, позволяющие дать количественную оценку жалоб на расстройства мочеиспускания и симптомов возрастного андрогендефицита. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Биохимические признаки андрогендефицитного состояния были выявлены у 46 (83%) мужчин при оценке общего тестостерона крови и у 19 (35%) пациентов – при анализе уровня свободного тестостерона. В соответствии с результатами опроса по анкете AMS симптомы возрастного дефицита андрогенов обнаружены в 46 (84%) случаях. Чувствительность анкеты AMS по выявлению больных с дефицитом андрогенов составила 87%, специфичность – 11%. Более высоким значениям тестостерона крови соответствовали больший возраст больных, объем предстательной железы ($r=0,32$; $p=0,035$), большая продолжительность акта мочеиспускания ($r=0,35$; $p=0,041$), больший объем остаточной мочи ($r=0,31$; $p=0,041$), большая частота уретропиелоектазии ($r=0,28$; $p=0,068$) и хронической почечной недостаточности ($r=0,49$; $p=0,001$). Низкий уровень тестостерона крови чаще наблюдали у больных с группой крови АВ(IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), хроническим простатитом ($r=0,26$; $p=0,095$), со склерозом предстательной железы ($r=0,25$; $p=0,096$), а также при наличии признаков воспаления в мочевых путях – примесей лейкоцитов, слизи и белка ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ и $t=2,59$; $p=0,015$ соответственно). Достоверность связей между показателями концентрации андрогенов в крови и числом баллов анкет IPSS и AMS оказалась ниже пороговой величины ($p>0,1$), однако, симптомы накопления оказались более выраженными у мужчин с дефицитом тестостерона ($t=2,40$; $p=0,020$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в соответствии с полученными нами данными, существует тесная связь между андрогенной насыщенностью организма и показателями, характеризующими акт мочеиспускания, при этом ключевую роль играет состояние предстательной железы.

Ключевые слова: возрастной андрогендефицит, расстройства мочеиспускания.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation: to analyze the connection between clinical and biomechanical characters of androgen saturation and values, characterizing the state of prostate gland and urination in older age males. **PATIENTS AND METHODS.** 55 males of the age from 40 to 80 years old (mean age 61,1 ± 1,3 years) with urination disorders, with BHPG 43 patients (78%) and chronic prostatitis 12 (22%). Besides basic clinical methods, to all patients an evaluation of the prostatic specific antigen, total and free blood testosterone, ultrasound investigation of kidneys, urinary bladder and prostate gland, urofloumetry was performed. Patients filled out the IPSS and AMS questionnaire, which allowed to give a quantative evaluation of the complaints on the urinary disorders and of the age androgen deficiency syndrome. **RESULTS.** The biochemical signs of the state of androgen deficiency were noted in 46 (83%) of the patents in the evaluation of the total blood testosterone and in 19 (35%) patents in the analysis of the free testosterone level. In accordance with the AMS questionnaire results the symptoms of the androgen age deficiency were noted in 46 (84%) cases. The sensitivity of the AMS questionnaire on the exposure of the patients with androgen deficiency was 87%, and the specificity – 11%. With the higher values of testosterone level correlated higher age of the patients, volume of the prostate gland ($r=0,32$; $p=0,035$), higher duration of urinary act ($r=0,35$; $p=0,041$), higher volume of residual urine ($r=0,31$; $p=0,041$), higher frequency of uretheropyeloectasy ($r=0,28$; $p=0,068$) and chronic renal insufficiency ($r=0,49$; $p=0,001$). The low level of blood testosterone is more frequently noted in patients with the blood group AB (IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), chronic prostatitis ($r=0,26$; $p=0,095$), with sclerosis of prostate gland ($r=0,25$; $p=0,096$), and also with the presence of the inflammation signs at the urinary tract – leucocytes, mucosa and proteins ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ and $t=2,59$; $p=0,015$ accordingly). The reliability of the

Корнеев И.А. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8, кафедра урологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». Тел. (812)234-01-61, e-mail: korneev@spmu.rssi.ru

connections between the values of androgen blood concentration and the score amount of the IPSS and AMS questionnaire was lower than the base value ($p > 0,1$), however, the accumulation symptoms were more expressed in men with testosterone deficiency ($t=2,40$; $p=0,020$). **CONCLUSION.** So in accordance with received data, there is a close connection between androgen saturation of the organism and the values, characterizing the urination act, where the prostate gland plays the key role.

Key words: age androgen deficiency, urination disorders.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно возрос интерес специалистов к проблеме возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Доказано, что это патологическое состояние широко распространено, приводит к копулятивным расстройствам и снижению качества жизни, а также тесно связано с другими заболеваниями: сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом и др [1]. Кроме того, его в основном наблюдают у мужчин старшего возраста, при котором часто встречаются вызывающие нарушение мочеиспускания заболевания предстательной железы: доброкачественная гиперплазия, рак, хронический простатит. Известно, что тестостерон обеспечивает развитие и увеличение размеров предстательной железы в пубертатном периоде [2], однако, мнения специалистов о роли андрогенов в патогенезе болезней этого органа у мужчин противоречивы [3, 4, 5]. Влияние мужских половых гормонов на мочеиспускание также изучено недостаточно полно [4]. В связи с этим представляет интерес анализ связей между клиническими и биохимическими признаками андрогенной насыщенности и показателями, характеризующими состояние предстательной железы и мочеиспускание у мужчин старшего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены материалы обследования 55 мужчин, обратившихся в клинику урологии по поводу расстройств мочеиспускания и планового обследования состояния предстательной железы. Возраст колебался от 40 до 80 лет и в среднем составил $61,1 \pm 1,3$ год. Всем пациентам было выполнено клиническое обследование: сбор анамнеза и сведений о сопутствующих заболеваниях, оценку объективного статуса, комплексное клиничко-лабораторное обследование, включая измерение уровней простатического специфического антигена, а также общего и свободного тестостерона крови, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы, урофлоуметрию. Кроме того, пациенты заполнили анкеты IPSS [6] и AMS [7], позволяющие произвести количественную оценку нарушений мочеиспускания и возрастных симптомов дефицита андрогенов. В систему оценки состояния больных также была введена переменная «наличие биохимичес-

кого подтверждения синдрома дефицита тестостерона», имеющая два значения – «есть» и «нет». Для интерпретации результатов клиничко-лабораторного обследования при диагностике возрастного дефицита андрогенов были использованы рекомендации Европейской ассоциации урологов [8], а также рекомендации лаборатории, в соответствии с которыми нижней границей нормальных значений уровня свободного тестостерона крови считали 225 пмоль/л [9].

Достоверность связей между признаками анализировали при помощи t-теста Стьюдента, χ^2 -теста, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обратившихся для обследования мужчин предъявляли жалобы на расстройства мочеиспускания, сумма баллов по шкале IPSS в среднем составила $14,9 \pm 1,0$. Несмотря на то, что возрастные симптомы не были причиной обращения, слабую, умеренную и тяжелую симптоматику андрогенодефицита мы наблюдали у 15 (27%), 19 (35%) и 12 (22%) больных соответственно.

21 (38%) больных имели избыточный вес – индекс массы тела варьировал от 18 до 34 и в среднем составил $25,1 \pm 0,5$, а также сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь, стенокардию и постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, заболевания сосудов нижних конечностей, хроническую обструктивную болезнь легких, хронические заболевания билиарной системы, сахарный диабет I и II типов и хронический гепатит – 40 (73%), 25 (46%) и 11 (20%), 11 (20%), 22 (40%), 8 (15%), 6 (11%), 1 (2%) и 5 (10%) и 3 (6%) соответственно.

У 42 (76%) пациентов была диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), у 18 (33%) – хронический абактериальный простатит, в том числе у 6 (11%) мужчин – со склерозом шейки мочевого пузыря. Объемы предстательной железы и остаточной мочи после мочеиспускания в среднем составили $40,9 \pm 3,2$ и $82,9 \pm 18,1$ см³ соответственно; максимальная и средняя скорости мочеиспускания, а также время мочеиспускания были равны $14,7 \pm 1,0$ и $9,0 \pm 0,8$ см/с, а также $34,9 \pm 1,8$ с соответственно. Средние значения концентрации общего и свобод-

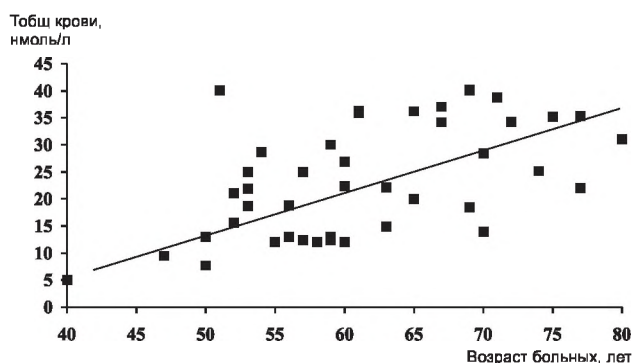


Рисунок. Зависимость между уровнем общего тестостерона крови и возрастом обследованных больных.

ного тестостерона крови, глобулина, связывающего половые стероиды и простатического специфического антигена были равны $22,9 \pm 1,5$ нмоль/л и $0,44 \pm 0,03$ ммоль/л, $48,9 \pm 4,0$ и $2,9 \pm 0,5$ нмоль/мл.

Биохимические признаки андрогендефицитного состояния были выявлены у 46 (83%) мужчин при оценке общего тестостерона крови и у 19 (35%) пациентов – при анализе уровня свободного тестостерона. В соответствии с результатами опроса по анкете AMS симптомы возрастного дефицита андрогенов обнаружены в 46 (84%) случаях. Чувствительность анкеты AMS по выявлению больных с дефицитом андрогенов составила 87%, специфичность – 11%.

Более высоким значениям тестостерона крови соответствовали больший возраст больных (рисунок), объем предстательной железы ($r=0,32$; $p=0,035$), большая продолжительность акта мочеиспускания ($r=0,35$; $p=0,041$), больший объем остаточной мочи ($r=0,31$; $p=0,041$), большая частота уретеропиелозктазии ($r=0,28$; $p=0,068$) и хронической почечной недостаточности ($r=0,49$; $p=0,001$). При помощи регрессионного анализа установлено, что зависимость между возрастом и уровнем общего тестостерона крови может быть представлена следующим ($R^2=0,3$; $F=20,2$; $p<0,001$) выражением:

$$T_o = 6,56 + 0,005 \times V \quad (1),$$

где

T_o – уровень общего тестостерона крови нмоль/л,

V – возраст больных, лет

Низкий уровень тестостерона крови чаще наблюдали у больных с группой крови АВ(IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), хроническим простатитом ($r=0,26$; $p=0,095$), со склерозом предстательной железы ($r=0,25$; $p=0,096$), а также при наличии признаков воспаления в мочевых путях – примесей лейкоцитов, слизи и белка ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ и $t=2,59$; $p=0,015$ соответственно). Достоверность связей между показателями concentra-

ции андрогенов в крови и числом баллов анкет IPSS и AMS оказалась ниже пороговой величины ($p>0,1$), однако, симптомы накопления оказались более выраженными у мужчин с дефицитом тестостерона ($t=2,40$; $p=0,020$).

Обнаружена тесная связь между возрастными симптомами, выраженными суммой баллов по шкале AMS и симптомами нижних мочевых путей, оцененных в соответствии со шкалой IPSS ($r=0,51$; $p<0,001$), достоверность оказалась высокой для симптомов накопления и опорожнения ($r=0,52$; $p<0,001$ и $r=0,41$; $p<0,001$ соответственно). Кроме того, возрастные симптомы были более выражены у мужчин, имеющих биохимические признаки дефицита тестостерона ($r=0,29$; $p=0,037$), страдающих ИБС и стенокардией ($r=0,28$; $p=0,048$), с более высоким содержанием в крови палочкоядерных лейкоцитов ($r=0,32$; $p=0,011$), билирубина ($r=0,27$; $p=0,031$), липопротеидов низкой ($r=0,90$; $p=0,015$) и очень низкой ($r=0,90$; $p=0,014$) плотности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Урологические аспекты проблемы возрастного дефицита андрогенов у мужчин стали широко обсуждать сравнительно недавно, после того, как ряду исследовательских коллективов удалось убедительно продемонстрировать тенденцию к уменьшению выработки тестостерона у мужчин после 30-летнего возраста [1, 2, 5], сопровождающемуся появлению характерных симптомов [5]. Появление в арсенале специалистов высокоэффективных лекарственных средств, позволяющих удерживать показатели тестостерона крови в границах нормальных значений, открыло перспективы повышающей качество жизни заместительной гормональной терапии для мужчин старшего возраста [8].

Диагностика возрастного дефицита андрогенов должна быть основана на комплексной оценке клинических симптомов болезни и биохимическом подтверждении низкого уровня тестостерона крови [2], однако, подходы к оценке жалоб больных в настоящее время не стандартизированы, а точность лабораторной диагностики стероидных гормонов зависит от большого количества параметров, которые не всегда удается принять во внимание [3]. Кроме того, многие авторы отмечают парадоксально низкую достоверность связей между выраженностью симптомов и уровнем тестостерона крови. Отражения этих противоречий мы наблюдали и в нашей работе.

Так, несмотря на сравнительно высокую чувствительность, специфичность рекомендованной для выявления мужчин с андрогенным дефицитом

анкеты AMS составила лишь 11%. Это значительно ниже аналогичного показателя в работе J.E. Morley и соавт. (2006) [10], что, очевидно, можно, с одной стороны, связать с особенностями анкеты, а, с другой стороны, объяснить различиями обследованных больных. Анкета AMS была создана для оценки возрастных симптомов и содержит вопросы, характеризующие соматические, психологические и сексологические аспекты жизни. Попытка использовать эту анкету для выявления возрастного дефицита андрогенов зарубежными авторами оказалась успешной: чувствительность и специфичность диагностики позволили широко рекомендовать применение шкалы AMS в клинической практике [8]. Большинство обследованных нами пациентов имело избыточный вес и страдало от сопутствующих заболеваний, кроме того, они могли иметь не связанные с дефицитом тестостерона причины нарушения психологического и сексологического компонентов, например, обусловленные расстройствами мочеиспускания. При этих условиях анкетирование неизбежно привело к большому числу ложноположительных результатов, что могло быть следствием специфики заболеваемости обследованных нами пациентов, так и отражением особенностей больных с расстройствами мочеиспускания в целом. Кроме того, достоверность связей между величиной суммарного показателя вопросника АМС и уровнями общего и свободного тестостерона оказалась ниже порогового значения ($p > 0,1$), его удалось преодолеть только при использовании упрощенного показателя «наличие биохимического подтверждения синдрома дефицита тестостерона» ($t=2,20$; $p=0,032$). Следует продолжить наблюдения, чтобы установить целесообразность применения анкеты АМС у мужчин с расстройствами мочеиспускания, а также наметить пути повышения специфичности анкетирования у этого специфического контингента больных.

Интерпретация лабораторных показателей общего и свободного тестостерона крови с позиций современных рекомендаций диагностики возрастного дефицита андрогенов в нашем исследовании нередко оказывалась противоречивой. На основании накопленного опыта в клинической практике, наряду с определением свободного тестостерона иммуноферментным методом, мы рассчитываем уровень свободного тестостерона крови по номограмме Vermeulen и соавт. (1999) [9]. При наличии симптомов гипогонадизма и низких нормальных значений уровня тестостерона крови мы обсуждаем с пациентами возможность применения заместительной гормональной терапии.

Несмотря на то, что поводом для обращения к врачу-урологу у обследованных нами мужчин являлись расстройства мочеиспускания и стремление выполнить контрольное обследование состояния предстательной железы, более трети из них имели снижение уровня тестостерона крови, сопровождающееся соответствующими симптомами. Это подтверждает мнение специалистов о том, что мужчины, как правило, не воспринимают возрастную дефицит андрогенов как самостоятельное заболевание и считают, что жалобы обусловлены возрастом [2]. Болезнь оставалась бы нераспознанной, если бы врач не инициировал соответствующую беседу и не назначил бы обследование. В нашем исследовании, как и в большинстве работ других авторов, отмечена тесная связь между дефицитом тестостерона, сахарным диабетом II типа, ожирением, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Очевидно, что междисциплинарный подход и осведомленность врачей различных специальностей о методах диагностики и лечения больных с возрастным дефицитом андрогенов позволят оказать пациентам необходимую помощь.

В соответствии с полученными нами данными, существует тесная связь между андрогенной насыщенностью организма и показателями, характеризующими акт мочеиспускания, при этом ключевую роль играет состояние предстательной железы. У обследованных мужчин, большинство из которых страдали ДГПЖ, большим значениям уровня тестостерона крови соответствовали большие размеры простаты, и, следовательно, клинические признаки обструкции мочевых путей. Наша работа добавляет аргументы в пользу сторонников осторожного использования андрогенов у мужчин с ДГПЖ и рассматривающих обструкцию нижних мочевых путей на фоне этого заболевания как противопоказание к заместительной гормональной терапии тестостероном.

Низкому уровню тестостерона соответствовали меньшие размеры предстательной железы, а также асептическое воспаление этого органа, в том числе и с исходом в склероз шейки мочевого пузыря, сопровождающееся характерными изменениями в моче. Эти наблюдения укладываются в современные представления о гормональной регуляции простаты, согласно которым гипогонадизм может служить фоновым процессом для развития воспаления с последующей дисплазией, простатической интраэпителиальной неоплазией и злокачественной трансформацией [11]. Коррекция дефицита андрогенов у этой категории пациентов представляется оправданной со многих позиций, возможно,

что она также позволит снизить тяжесть ирритативных симптомов нижних мочевых путей, вызванных воспалением простаты или непосредственно гипогонадизмом [1,2].

Любопытным наблюдением, идущим вразрез с существующими представлениями о возрастном дефиците андрогенов, является увеличение концентрации тестостерона крови с возрастом мужчин. Вероятным объяснением этого является преобладание среди обследованных пациентов ДГПЖ, а также положительные достоверные корреляции между размерами простаты, возрастом больных и уровнем тестостерона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей работе были исследованы особенности диагностики и клинической картины возрастного дефицита андрогенов у мужчин с расстройствами мочеиспускания. Принимая во внимание, что такие пациенты составляют большинство обращающихся для планового обследования к урологу, следует учитывать выявленные особенности в клинической практике.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность к.м.н. Козлову В.В. за помощь в статистической обработке материалов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Корнеев ИА. Сексуальная функция у мужчин с сопутствующими урологическими заболеваниями. *Урология* 2005; (3): 18-22
2. Дедов ИИ, Калинченко СЮ. *Возрастной андрогенный дефицит у мужчин*. Практическая медицина, М., 2006; 239
3. Корнеев ИА. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007; (2): 6-9
4. Лоран ОБ, Вишневский ЕЛ, Вишневский АЕ. *Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами*. Медицина, М, 1998; 124
5. Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005; 47(1): 80-85
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 48(5):1549-1557
7. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel CA. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male* 1999; 2: 105-114
8. Neischlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48(1): 1-4
9. Vermeulen A, Verdonik L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672
10. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; 54(3): 305-306
11. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220

Поступила в редакцию 3.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.