

Андрогенный скрининг у мужчин старше 50 лет с заболеваниями предстательной железы

А.А. Камалов¹, Р.П. Василевский², Д.А. Охоботов¹, Е.А. Неплохов³

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

²ГБУЗ «Городская поликлиника №134» ДЗМ

³ОГАУЗ ОПЦ имени И.Д. Евтушенко, г. Томск

Сведения об авторах:

Камалов А.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru
 Kamalov A.A. – Dr. Sc., professor, academician of RAS, Head of Urology and Andrology Department, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Director of Moscow Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru
 Охоботов Д.А. – к.м.н., врач уролог, старший научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, ученый секретарь Российского Общества «Мужское здоровье»; e-mail: 14032007m@gmail.com
 Okhobotov D.A. – PhD, urologist, senior researcher at the Scientific Department of Urology and Andrology, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, scientific secretary of the Russian Society "Men's Health"; e-mail: 14032007m@gmail.com
 Василевский Р.П. – врач уролог, заведующий урологическим отделением ГП №134; e-mail: urolog-rv@yandex.ru
 Vasilevsky R.P. – urologist, chief urologist in municipal polyclinic №134; e-mail: urolog-rv@yandex.ru
 Неплохов Е.А. – к.м.н., врач уролог отдела ВРТ Томского ОГАУЗ ОПЦ имени И.Д. Евтушенко; e-mail: md.neplov@mail.ru
 Neplovkhov E.A. – PhD, urologist of the Department of ART of the Regional State Autonomous Health Institution "Regional Perinatal Center I.D. Evtushenko"; e-mail: md.neplov@mail.ru

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное недостаточностью образования половых гормонов или нарушением их действия. Различают первичный, вторичный и возрастной гипогонадизм [1]. Возрастной гипогонадизм (ВГ), или возрастной андрогенный дефицит (ВАД) – биохимический синдром, развивающийся с возрастом, характеризующийся уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови и в ряде случаев сопровождающийся снижением рецепторной чувствительности к андрогенам. Синонимы ВАД – андропауза, мужской климакс и др. [2,3].

Отмечено, что начиная с 30-40-летнего возраста уровень тестостерона снижается примерно на 1-2% в год [4,5]. Кроме того, он неодинаков у мужчин одного возраста и зависит от многих факторов – образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, генетических и конституциональных особенностей [1,5].

У мужчин, страдающих хроническими сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) уровень тестостерона

на 10-15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста; при этом различия по скорости его снижения отсутствуют [6]. По данным литературы общая распространенность ВАД у мужчин в возрасте 45-85 лет – 38,7% [2].

Клинические проявления возрастного снижения уровня тестостерона разнообразны и зачастую малоспецифичны. Симптомы, характерные для клинической картины андрогенного дефицита, чаще всего встречаются у мужчин старше 50 лет, однако ожидать их появления следует уже после 30 лет [3,7]. Симптомы ВАД у мужчин развиваются постепенно, в силу чего не всегда проявляются ярко, закономерно сливаясь с общими признаками старости и потому не вызывая должной настороженности. На выраженные проявления ВАД жалуются только 20% мужчин [4,8].

Дефицит тестостерона приводит к ряду следующих расстройств, влияющих на все основные столпы мужского здоровья [8]:

1. Мочеполовые расстройства – снижение либидо, эректильная дисфункция, расстройства оргазма, снижение оплодотворяющей способности эякулята, учащенное мочеиспускание.;

2. Вегетососудистые расстройства – внезапное покраснение лица, шеи, верхней части туловища, чувство жара («приливы»), колебания уровня артериального давления, боли в сердце, головные боли, головокружение, чувство нехватки воздуха;

3. Психоэмоциональные расстройства – повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности;

4. Соматические расстройства – уменьшение мышечной массы и силы, снижение плотности костной ткани, увеличение грудных желез, повышение массы жировой ткани, уменьшение оволосения на голове, теле, лобке, истончение и атрофия кожи;

5. Лабораторные сдвиги – снижение уровня общего и биодоступного тестостерона, повышение уровня эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, анемия разной степени выраженности, повышение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Мы считаем, что андрогенный скрининг целесообразен у всех

мужчин старше 50 лет независимо от наличия жалоб, поскольку ранняя диагностика ВАД и своевременно начатое лечение предупреждают развитие серьезных заболеваний, из которых наиболее опасны сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.

К сожалению, верификация ВАД не всегда возможна из-за недостаточной компетентности специалистов как широкого (терапевты, врачи общей практики), так и узкого профиля (эндокринологи, урологи, кардиологи) и отсутствия должной материально-технической базы и стандартизированной системы диагностики.

Кроме того, ведение раннего гормонального скрининга, а тем более проведение в случае необходимости андрогенозаместительной терапии (АЗТ), неотъемлемо связано с контролем уровня простат-специфического антигена (ПСА) у мужчин, проходящих диспансеризацию с целью выявления заболеваний предстательной железы (ПЖ), преимущественно рака ПЖ (РПЖ). На сегодня, как показывают цифры годовых отчетов большинства городских поликлиник Москвы, первичная диагностика РПЖ в рамках скрининга недостаточно эффективна, несмотря на существенные финансовые и трудовые затраты на реализацию этой подпрограммы.

Проблема на наш взгляд заключается в отсутствии должной информационной поддержки и правильно выстроенной мотивации мужского населения города к онкологическому скринингу. По-видимому, среди целей скрининга следует указывать улучшение качества жизни, продление периода доброго здоровья, восстановление утраченной радости половой активности, достижение больших успехов во многих областях жизни, обеспечение независимости от окружающих.

Отметим сложности, с которыми сталкиваются урологи амбулаторной службы при проведении андрогенного скрининга. Исследование гормонального статуса в

условиях городской поликлиники подчас становится неразрешимой проблемой. Дело в том, что специализированная лаборатория окружного уровня, в которой выполняют, в том числе, и гормональные исследования, не определяет все необходимые показатели (например, содержание глобулина, связывающего половые гормоны, – ГСПГ). Количество выполняемых исследований регламентируется, как правило, выдчей ограниченного числа квот на одно лечебно-профилактическое учреждение Москвы. О каком скрининге при этом может идти речь?! Этих квот не хватает даже для пациентов с абсолютными показаниями к исследованию гормонального профиля. В связи с этим многие урологи стараются отказаться от изучения проблемы андрогенного дефицита на рабочем месте или вынуждены рекомендовать пациентам платные анализы и консультации в независимых медицинских клиниках, что вызывает недовольство неплатежеспособного населения.

Цель работы: разработать алгоритм скрининга гипогонадизма для мужчин, проходящих диспансеризацию по выявлению заболеваний предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводили с 2009 г. по настоящее время на базе трех городских поликлиник (№ 94, 68 и 37) Департамента здравоохранения города Москвы. Научной базой для реализации представленной работы послужила кафедра урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. На данном этапе в исследование включены 454 пациента. Критерии включения в исследование: возраст старше 50 лет, желание и готовность мужчин пройти данный скрининг вне системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Кроме того, в исследование включали и более молодых мужчин, если они имели нарушения эректильной или репродук-

тивной функций, а также при наличии избыточной массы тела.

Работа проведена в 3 этапа. На 1-м этапе путем опроса и анкетирования выявляли больных с симптомами ВАД. Проводили стандартное обследование: сбор общемедицинского и сексологического анамнеза (ответы на вопросы анкеты «Международный индекс эректильной функции» – МИЭФ); анкетирование по опроснику возрастных симптомов мужчины – AMS; IPSS-анкетирование; общий осмотр; измерение АД и окружности талии; клинические анализы крови и мочи; исследование гормонального и биохимического статуса крови, уровня ПСА (в случае его повышения – биопсия ПЖ); микроскопическое исследование секрета ПЖ; УЗИ органов малого таза.

На 2-м этапе верифицировали андрогенную недостаточность, оценивали общий статус мужского здоровья с применением доступных методов диагностики, изучали особенности клинического течения заболеваний ПЖ. Гипогонадизм диагностировали при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Показатель определяли на базе Научного центра молекулярно-генетических исследований «ДНК-диагностика» в городе Москве иммунохемилюминесцентным методом, а также измеряли значение свободного тестостерона по номограмме. При низких показателях свободного тестостерона (менее 225 пкмоль/л) также диагностировали гипогонадизм, даже в случаях уровня общего тестостерона выше 12 нмоль/л.

На 3-м этапе всех пациентов (n=454) распределяли на подгруппы по возрасту, определяли распределение частоты заболеваний в зависимости от диагностированного ВАД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов варьировал от 20 до 87 лет (в среднем – 62,5 года), подгруппы различались на 10 лет. ■

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Больше всего было пациентов в возрасте от 50 до 79 лет – 345 (76%). У каждого пациента определяли уровень общего тестостерона (нмоль/л) и уровень свободного тестостерона (пкмоль/л), рассчитывали по номограмме. Был проведен анализ различных возрастов распространенности ВАД в группах (табл. 2).

Исходя из указанных диагностических критериев, из всей группы больных отбирали пациентов с низким уровнем тестостерона. При этом ВАД диагностирован у 196 па-

циентов (43,2%), что близко к показателям зарубежной статистики. Столь высокая распространенность ВАД, а также явное его преобладание у мужчин в возрасте от 50 до 79 лет (84%), свидетельствуют в пользу необходимости проведения обязательного андрогенного скрининга у лиц старше 50 лет, а при наличии показаний – и раньше.

Помимо этого, проведен анализ наличия некоторых сопутствующих заболеваний (дислипидемия, гипергликемия, высокие значения ПСА и ГСПГ) у пациентов с ВАД (табл. 3). Выявлена достоверная корреляция между андроген-

ным дефицитом и этими состояниями ($r=0,675$, $p<0,05$).

В таблице 4 представлены данные, свидетельствующие о большей частоте заболеваний ПЖ у мужчин с ВАД по сравнению с мужчинами без ВАД. Следует обратить особое внимание на более чем трехкратное превышение частоты диагностированного РПЖ в группе больных гипогонадизмом ($p<0,05$).

В заключение приведем данные из наших наблюдений: число пациентов в группе с ВАД, получавших АЗТ, составило 39 человек (19,89%), т.е. лишь 1/5 всех нуждающихся в ней. Большая часть этих мужчин (исключая немногочисленные случаи противопоказаний) по экономическим соображениям не имеют возможности получать лечение препаратами тестостерона. Вопрос о доступности подобного лечения остается открытым.

Данное исследование является кросс-секционным и не может определить относительный риск или отношение шансов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании изучена эпидемиология ВАД в популяции, выявлена его высокая распространенность, определено преобладание частоты встречаемости ВАД в возрасте от 50 до 79 лет, продемонстрирована корреляция между ВАД и заболеваниями ПЖ. Доказана большая частота заболеваний предстательной железы (в том числе РПЖ) у мужчин с ВАД по сравнению с мужчинами без такового.

В будущем планируется проведение ретроспективного когортного исследования, которое сможет определить относительный риск развития РПЖ у пациентов с гипогонадизмом. ■

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным подгруппам

Число пациентов в подгруппе, абс. (%)	Возраст, годы						
	до 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	старше 80
Число	11 (2,4)	27 (5,9)	56 (13,5)	110 (24,2)	119 (26,2)	116 (25,5)	15 (3,3)

Таблица 2. Распространенность ВАД

Число пациентов в подгруппе, абс. (%)	Возраст, годы						
	до 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	старше 80
	0 (0)	8 (4,1)	16 (8,2)	49 (25,0)	48 (24,5)	68 (34,7)	7 (3,6)

Таблица 3. Наличие ряда сопутствующих заболеваний у пациентов (абс. %) без ВАД и с ВАД

Показатели	Все пациенты (n=454)	Пациенты без ВАД (n=258)	Пациенты с ВАД (n=196)
Гипергликемия	49 (10,8%)	19 (7,3%)	30* (15,3%)
Дислипидемия	191 (42%)	92 (35,7%)	99* (50,5%)
Повышенный уровень ГСПГ	51 (11,2%)	23 (8,9%)	28* (14,3%)
Повышенный уровень ПСА	77 (17%)	22 (8,5%)	55* (28%)

* $p < 0,05$ между пациентами с ВАД и без ВАД

Таблица 4. Частота различных заболеваний предстательной железы у пациентов (абс. %) без ВАД и с ВАД

Заболевание	Все пациенты (n=454)	Пациенты без ВАД (n=258)	Пациенты с ВАД (n=196)
Гиперплазия ПЖ	203 (44,7%)	98 (38%)	105 (53,6%)
Хронический простатит	114 (25,1%)	60 (23,2%)	54 (27,5%)
РПЖ	19 (4,2%)	5 (1,9%)	14* (7,1%)
ПИН*	16 (3,5%)	5 (1,9%)	11 (5,6%)

* ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
 $p < 0,05$ между пациентами с ВАД и без ВАД

Ключевые слова: скрининг, возрастной гипогонадизм, тестостерон, гормон, предстательная железа, мужчина, андрогенозаместительная терапия, урология.

Key words: screening, age-related hypogonadism, testosterone, hormone, prostate gland, male, androgen replacement therapy, urology.

Резюме:

Цель исследования: разработать алгоритм скрининга гипогонадизма для мужчин, проходящих диспансеризацию по выявлению заболеваний предстательной железы.

Материалы и методы: в исследовании участвовало 454 пациента с различными заболеваниями предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, рак предстательной железы), отобранных случайно во время амбулаторного приема. Всем проведено комплексное урологическое обследование; гипогонадизм определяли при концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л.

Результаты и обсуждение: гипогонадизм диагностирован у 196 пациентов (43,2%), что близко к показателям зарубежной статистики. Столь высокая распространенность возрастного андрогенного дефицита (ВАД), а также явное его преобладание у мужчин от 50 до 79 лет (у 165 – 84%) больных с гипогонадизмом, свидетельствуют в пользу необходимости проведения обязательного андрогенного скрининга после 50 лет. У пациентов с андрогенным дефицитом также достоверно чаще встречаются рак предстательной железы.

Выводы: скрининг на возрастной андрогенный дефицит после 50 лет должен быть рутинной процедурой в связи с тем, что гипогонадизм – отягчающий фактор течения заболеваний предстательной железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Androgenic screening in men after 50 years with prostate diseases

A.A. Kamalov, R.P. Vasilevsky, D.A. Okhobotov, E.A. Neplokhov

Introduction. The Metabolic Syndrome (MS) is the modern pandemic both developed, and developing countries. The MS acts as risk factor of development of cardiovascular accidents, insulin resistance and an hypogonadism.

Research objective: searching of correlations of a metabolic syndrome with a syndrome of chronic pelvic pain and violation of a miktion at men.

Objective: to develop an algorithm for screening hypogonadism for men undergoing medical examination to detect diseases of the prostate.

Materials and methods: the study involved 454 people with various diseases of the prostate gland (benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, prostate cancer), which are randomly selected for the study during an outpatient admission. In the future, patients underwent a comprehensive urological examination. Hypogonadism was defined as testosterone concentration <12 nmol/l.

Results and discussion: hypogonadism was diagnosed in 196 (43.2%) patients, which is close to the indicators of foreign statistics. Such a high prevalence of VAD, as well as its apparent prevalence in men from 50 to 79 years (165 – 84%) of patients with hypogonadism, suggest the need for mandatory androgen screening in men after 50 years. In patients with androgen deficiency prostate cancer is also significantly more common.

Conclusions: screening for age-related androgen deficiency should be routine after 50 years, as hypogonadism is an aggravating factor in the course of prostate diseases.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под редакцией Э. Нишлаг, Г.М. Бере. М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2005 г. 554 с.
2. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации №8. М.: Правительство Москвы. Департамент Здравоохранения, 2012 г. 38 с.
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;28(3):125-127. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x
4. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С., Смыкова О.В. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;2:6-13.
5. Верткин А.Л., Калинин С.Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов. *Медицинская газета* 2006;17:2-3.
6. Гончаров Н.П. и соавт. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;3:32-38.
7. Гамидов С.И. Современная урология может обеспечить высокое качество жизни пациентов с возрастным гипогонадизмом. Интервью. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2012;1:3-6.
8. Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Метаболический синдром в урологии/ М.: Инсайт Полиграфик, 2010 г. 200 с.

REFERENCES (6, 10, 11, 13, 14)

1. Andrologiya. Muzhskoye zdorov'ye i disfunktsiya reproduktivnoy sistemy. Pod redaktsiyey E. Nishlag, G.M. Bere. M.: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo (MIA), 2005 g. 554 s (In Russian)
2. Vozrastnoy androgenny defitsit v obshchesomaticheskoy praktike: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika, lecheniye. Metodicheskiye rekomendatsii №8. M.: Pravitel'stvo Moskvy. Departament Zdravookhraneniya, 2012 g. 38 s. (In Russian)
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;Jun;28(3):125-127. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x (In Russian)
4. Alyayev YU.G., Chalyy M.Ye., Pronin V.S., Smykova O.V. Korrektsiya voznrastnogo androgennogo defitsita i yeye vliyaniye na funktsional'noye sostoyaniye muzhskogo organizma. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2006;2:6-13. (In Russian)
5. Vertkin A.L., Kalinchenko S.YU. Priobretennyy voznrastnoy defitsit androgenov. *Meditsinskaya gazeta* 2006;17:2-3. (In Russian)
6. Goncharov N.P. i soavt. Svobodnyy testosteron v slyune kak diagnosticheskiy marker androgennogo statusa muzhchin. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2006;3:32-38. (In Russian)
7. Gamidov S.I. Sovremennaya urologiya mozhet obespechit' vysokoye kachestvo zhizni patsiyentov s voznrastnym gipogonadizmom. Interv'y. Effektivnaya farmakoterapiya. *Urologiya i nefrologiya* 2012;1:3-6. (In Russian)
8. Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Metabolicheskiy sindrom v urologii / M.: Insayt Poligrafik, 2010 g. 200 s. (In Russian)