

© И.А.Корнеев, С.Ю.Глазнева, Р.Д.Зассеев, А.А.Люблинская, 2011
УДК 616.62-008.22:612.467]-055.1-07

И.А. Корнеев¹, С.Ю. Глазнева¹, Р.Д. Зассеев¹, А.А. Люблинская¹

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

I.A. Korneev, S.Yu. Glazneva, R.D. Zasseev, A.A. Lyublinskaya

ALGORITHM FOR DIAGNOSIS OF AGE ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH URINATION DISORDERS

¹Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. На основании комплексной оценки зависимостей между клиническими и биохимическими критериями андрогенной насыщенности мужского организма разработать алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин с расстройствами мочеиспускания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу работы положены результаты исследования 100 мужчин с расстройствами мочеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим абактериальным простатитом и их сочетанием [64 (64%), 20 (20%) и 16 (16%) пациентов соответственно]. Средний возраст больных составил $58,5 \pm 1,2$ года. Всем больным выполняли комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, анкетирование по вопроснику AMS, определение в крови уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На основании оценки ответов анкеты AMS было установлено, что наиболее выраженными оказались жалобы на снижение частоты и способности сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций и повышенную потливость. Уровень свободного тестостерона наиболее точно соответствовал клиническим симптомам андрогенодефицита, однако достоверность связи между концентрацией тестостерона и суммой баллов AMS оказалась ниже порогового значения. Чувствительность и специфичность анкеты AMS в диагностике ВАД, подтвержденного измерением уровня свободного тестостерона крови, составили 88 и 19% соответственно. Были обнаружены достоверные связи между концентрацией тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на четыре вопроса анкеты. На основании проведенного обследования и полученных данных разработан алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у больных с расстройствами мочеиспускания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предложенный алгоритм позволяет улучшить диагностику и уточнить показания к проведению заместительной гормональной терапии у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

Ключевые слова: возрастной андрогенодефицит, расстройства мочеиспускания.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to develop a diagnostic algorithm of the age androgen deficiency (VAD) in men with disorders of urination based on the complex relationships between clinical and biochemical criteria of androgen saturation of the male body. **PATIENTS AND METHODS.** The study is based on the results of the study 100 men with urinary disorders caused by benign prostatic hyperplasia, prostatitis and chronic abacterial their combination (64 (64%), 20 (20%) and 16 (16%) patients, respectively). The average age of patients was $58,5 \pm 1,2$ years. All patients underwent complex clinical, laboratory and instrumental methods of examination, questioning the questionnaire AMS, determination of blood levels of total testosterone binding globulin sex steroids, the calculation of free and bioavailable testosterone. **RESULTS.** It was found based on the evaluation of responses AMS survey that most complaints have been expressed to reduce the frequency and power of sexual relations, reducing the number of morning erections, and increased sweating. The level of free testosterone most closely match the clinical symptoms of androgen deficiency, but the reliability of the relationship between testosterone concentration and the amount of AMS score was below the threshold. Sensitivity and specificity of the questionnaire in the diagnosis of AMS LOH confirmed by measuring blood levels of free testosterone were 88% and 19% respectively. There was found significant correlation between testosterone concentration of the blood and the number of points obtained in the responses to four survey questions. It was developed an algorithm for diagnosis of age-androgen deficiency in patients with disorders of urination based on the survey and clinical findings. **CONCLUSION.** The proposed algorithm can improve the diagnosis and to clarify the indications for hormone replacement therapy in men with androgen deficiency age.

Key words: age androgenodeficiency, urination disorders.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных изучению синдро-

ма возрастного андрогенного дефицита (ВАД). По мнению большинства исследователей, ВАД – это клинический и биохимический синдром, который развивается у 30–70% мужчин в возрасте 40–70 лет и сопровождается разнообразными, снижающими качество жизни и относящимися к компетен-

Корнеев И. А. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 234-01-61, E-mail: korneyev@spmu.rssi.ru

ции многих специалистов, симптомами [1, 3]. Отсутствие специфических проявлений синдрома во многом определяет низкую обращаемость пациентов за помощью и низкую распознаваемость его врачами-урологами [4]. Несмотря на неоднократные попытки разработать универсальный способ, позволяющий количественно оценить клинические симптомы андрогенного дефицита, ни один из предложенных методов не был рекомендован к практическому применению. Наличие свободной и связанных форм тестостерона в крови, естественная вариабельность его показателей в течение суток, погрешность лабораторной диагностики и индивидуальные особенности андрогеновых рецепторов еще больше затрудняют диагностику [5]. Кроме того, у пожилых мужчин часто наблюдаются расстройства мочеиспускания, механизмы развития которых могут зависеть не только от гемодинамики детрузора и уродинамических показателей мочевых путей, но и от уровня мужских половых гормонов [6]. В связи с тем, что симптомы нижних мочевых путей тесно связаны с симптомами ВАД, а также принимая во внимание высокую вероятность снижения выработки тестостерона у мужчин, обратившихся к урологу по поводу расстройств мочеиспускания, представляет интерес поиск оптимального подхода к диагностике ВАД у этой многочисленной категории пациентов. С этой целью было проведено исследование зависимостей между клиническими и биохимическими критериями оценки андрогенной насыщенности мужского организма

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты исследования 100 мужчин в возрасте от 41 до 80 лет (средний возраст $58,5 \pm 1,2$ года) с расстройствами мочеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) – 64(64%) пациента и хроническим абактериальным простатитом (ХАП) – 20(20%) пациентов, у 16(16%) больных диагностировано сочетание ДГПЖ и ХАП. Больные ранее не получали лечение в связи с дизурией и последовательно проходили обследование в плановом порядке. У 89(89%) человек были выявлены сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых оказались гипертоническая болезнь [47(47%) мужчин] и ожирение [27(27%) мужчин].

Всем больным, помимо общеклинических исследований, выполняли комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования с целью определения полной клинической картины, характера течения и степени тяжести основного забо-

левания. Для симптомов ВАД выполняли анкетирование по вопроснику AMS [7], в соответствии с которым пациенты по пятибалльной шкале оценивали свои жалобы на ухудшение общего самочувствия и общего состояния, боли в суставах и мышечные боли, повышенную потливость, проблемы со сном, повышенную потребность в сне, частое ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, физическое истощение и упадок жизненных сил, снижение мышечной силы, депрессию, ощущение, что жизненный пик пройден, опустошенность, ощущение «дошел до ручки», уменьшение роста бороды, снижение способности и частоты сексуальных отношений, количества утренних эрекций, сексуального желания.

Лабораторная диагностика заключалась в определении уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Chem Well Combi. Уровень свободного и биодоступного тестостерона определяли по формуле A. Vermuelen [8], доступной в виде онлайн-калькулятора.

Клиническими признаками, указывающими на ВАД, считали сумму баллов анкеты AMS, превышающую 26 (симптоматика легкой, умеренной и тяжелой степени – 27–36 баллов, 37–49 баллов и свыше 50 баллов соответственно), а биохимическим подтверждением андрогенодефицита – уменьшение уровня общего, свободного или биодоступного тестостерона плазмы крови ниже 8 нмоль/л, 0,25 нмоль/л или 3,8 нмоль/л соответственно. По-

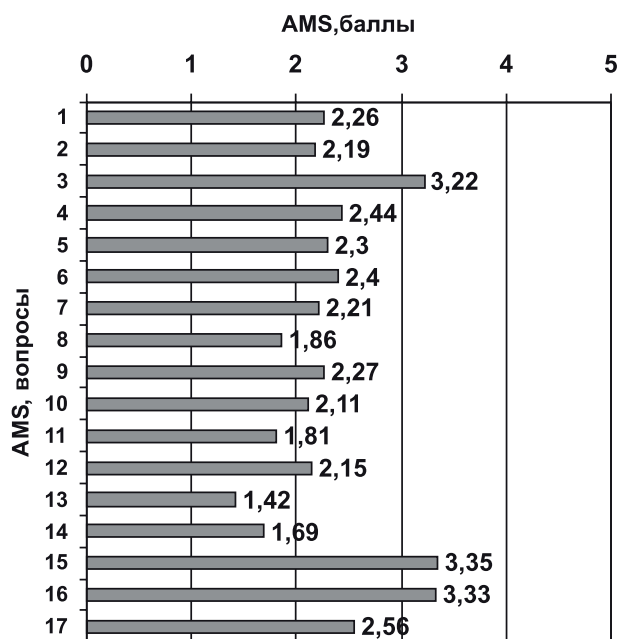


Рис. 1. Средние значения балльной оценки симптомов согласно шкале AMS.

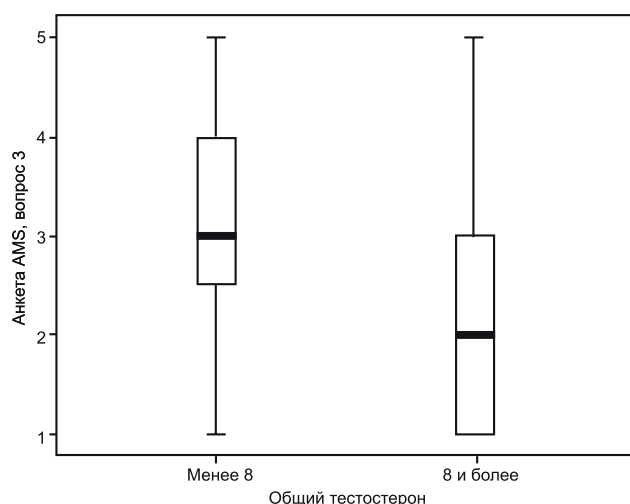


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и количества баллов, полученных при ответе на вопрос №3 анкеты AMS (повышенная половитость).

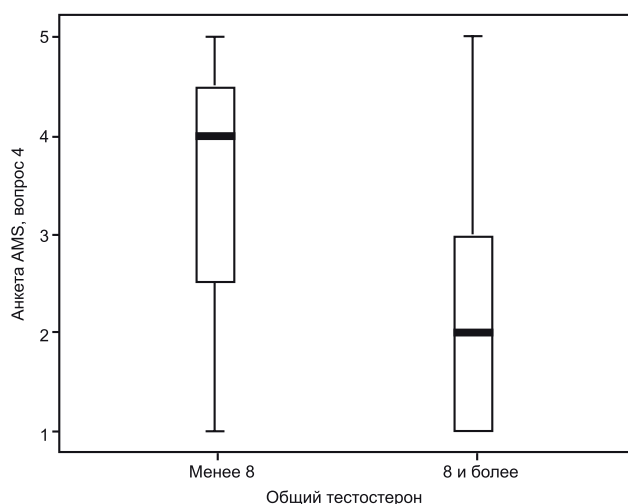


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и количества баллов, полученных при ответе на вопрос №4 анкеты AMS (проблемы со сном).

лученные данные обследования больных были подвергнуты статистической обработке с целью выявления взаимосвязей между клиническими и биохимическими показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сумма баллов анкеты AMS у обследованных мужчин варьировала от 17 до 69 и в среднем составила $35,7 \pm 1,1$. Средние значения балльной оценки вопросов анкеты AMS приведены на рис. 1, из которого следует, что наиболее выраженными оказались жалобы на снижение частоты и способности сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций и повышенную потливость. При этом оказалось, что у подавляющего большинства мужчин [87 (87%) человек] имеются симптомы

андрогенного дефицита, легкой, умеренной и тяжелой степени у 40 (40%), 32 (32%) и 15 (15%) пациентов соответственно.

Уровни общего, свободного и биодоступного тестостерона в среднем составили $13,7 \pm 5,4$ нмоль/л, 201 ± 120 нмоль/л и $4,7 \pm 2,8$ нмоль/л соответственно. Среди не имеющих симптомов ВАД мужчин (сумма баллов анкеты AMS ≤ 26) низкие уровни общего, свободного и биодоступного тестостерона крови были выявлены у 3 (23%), 10 (77%) и 4 (31%) пациентов соответственно, а при выраженной симптоматике ВАД (сумма баллов анкеты AMS > 26) они были обнаружены у 20 (23%), 77 (85%) и 31 (36%) больного. Таким образом, было установлено, что по сравнению с концентрацией общего и биодоступного тестостерона уровень свободного тестостерона наиболее точно соответствует клиническим симптомам ВАД, оцененным при помощи анкеты AMS. При этом достоверность связей между суммарным показателем балльной оценки симптомов андрогенного дефицита согласно анкете AMS и концентрациями всех форм тестостерона крови оказалась ниже порогового значения ($p > 0,5$). Чувствительность и специфичность анкеты AMS в диагностике ВАД, подтвержденного измерением уровня свободного тестостерона крови, составили 88 и 19% соответственно.

При отсутствии достоверных связей между биохимическими признаками ВАД и его совокупной оценкой при помощи вопросника AMS были обнаружены зависимости между уровнем общего тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на 3-, 4-й и 17-й вопросы анкеты – наличии повышенной потливости ($r=0,48$; $p=0,025$), проблем со сном ($r=0,42$; $p=0,049$) и нарушения либидо ($r=0,38$; $p=0,080$) соответственно. Распределение обследованных больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и числа баллов, полученных при ответах на вопросы 3 и 4 анкеты AMS, представлены на рис. 2–3. Менее достоверными оказались связи между концентрацией биодоступного тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на 3-, 8-й и 17-й вопросы анкеты – наличии повышенной потливости ($r=0,42$; $p=0,064$), тревожности ($r=0,43$; $p=0,061$) и нарушения либидо ($r=0,40$; $p=0,084$) соответственно.

Свидетельствующие о возможном наличии андрогенодефицита высокие значения анкеты AMS мы наблюдали у мужчин с более выраженными симптомами нижних мочевых путей ($t=3,07$; $p=0,003$), имеющих большее число палочкоядерных лейкоцитов крови ($t=3,09$; $p=0,003$).

Уровень тестостерона крови был меньше у

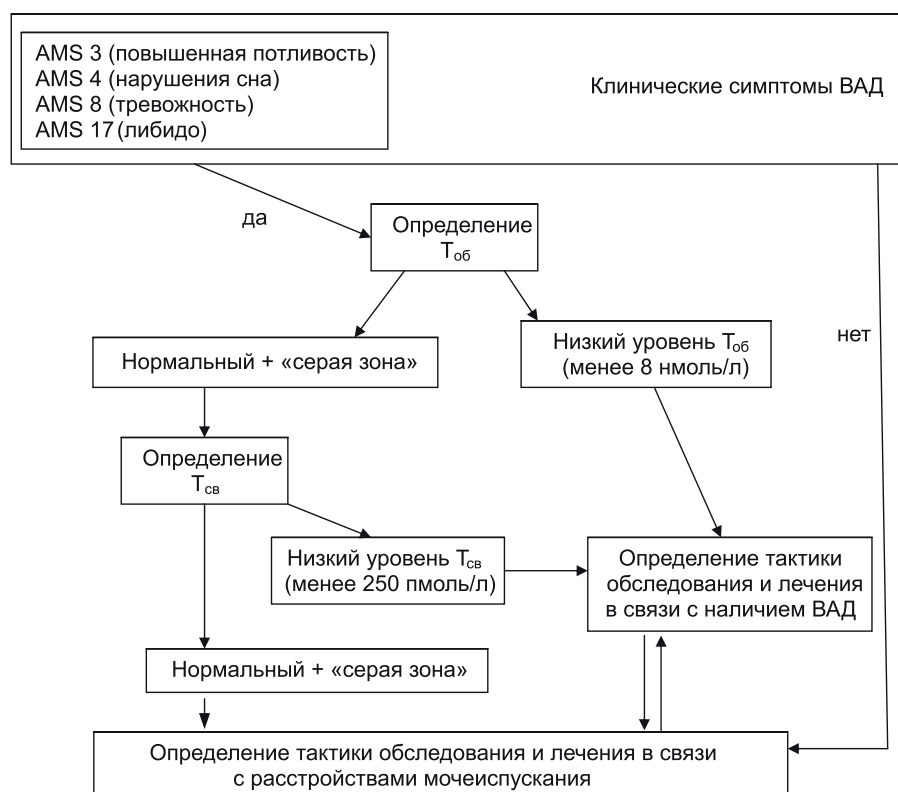


Рис.4. Алгоритм диагностики ВАД у больных с расстройствами мочеиспускания.

мужчин менее высокого роста ($r=0,29$; $p=0,063$), большей массы тела ($r=0,26$; $p=0,099$), имеющих большее значение индекса массы тела ($r=0,32$; $p=0,036$) и наличие переломов костей в анамнезе ($r=0,38$; $p=0,015$) в более молодом возрасте ($r=0,38$; $p=0,013$). Более низкий уровень тестостерона был также характерен для мужчин, у которых ранее был диагностирован хронический абактериальный простатит ($r=0,26$; $p=0,095$), а при проведенном обследовании выявлен склероз предстательной железы ($r=0,30$; $p=0,056$) и лейкоциты в третьей порции мочи ($r=0,27$; $p=0,083$).

В нашей работе мы также предприняли попытку интерпретации оценки андрогенной насыщенности организма при помощи совокупного показателя, основанного на определении принадлежности пациента к подгруппе наличия или отсутствия андрогенного дефицита, исходя из недостаточности концентрации уровня хотя бы одного из трёх показателей: общего, свободного или биодоступного тестостерона. Наличие установленной таким образом андрогенной недостаточности у мужчин чаще выявляли при жалобах на трудности воздержаться от мочеиспускания ($t=2,41$; $p=0,020$), с высоким диастолическим давлением крови ($t=2,71$; $p=0,010$), наличием стенокардии напряжения I–II функционального класса ($t=1,76$; $p=0,082$), большим содержанием палочкоядерных лейкоцитов крови ($t=1,82$; $p=0,076$) и более выраженными возрастными

ми симптомами по шкале AMS ($t=2,14$; $p=0,037$). Выделив в этой группе мужчин подгруппу пациентов, набравших более 26 баллов по анкете AMS и сопоставив их с оставшимися мужчинами по всем проанализированным показателям, мы обнаружили, что у этих страдающих от клинических и биохимических проявлений андрогенодефицита мужчин были выявлены более высокое систолическое ($t=2,22$; $p=0,030$) и диастолическое ($t=2,83$; $p=0,006$) артериальное давление, меньший цветовой показатель крови ($t=3,03$; $p=0,004$), чаще встречалась ИБС со стенокардией напряжения ($t=1,72$; $p=0,085$), а также ирритативные ($t=2,08$; $p=0,04$) и обструктивные ($t=1,81$; $p=0,075$) симптомы нижних

мочевых путей, склероз простаты ($t=8,47$; $p=0,016$) и хроническая почечная недостаточность ($t=2,02$; $p=0,044$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе нам удалось доказать тесную взаимосвязь между возрастными симптомами у мужчин, характерным для дефицита андрогенов уровнем тестостерона крови, расстройствами мочеиспускания и сопутствующими заболеваниями, приводящими к метаболическим нарушениям. Эти данные согласуются с современными представлениями о патогенетической роли гипогонадизма в развитии метаболического синдрома у мужчин, а также подтверждают обнаруженную специалистами [9] связь этих компонентов и регуляции мочеиспускания.

Согласно определению, ВАД представляет собой связанный со старением клинический и биохимический синдром, характеризующийся типичными симптомами хронической недостаточности системного действия тестостерона и проявляющийся нарушением функции различных органов и систем, а также снижением качества жизни. В связи с этим в настоящее время диагностика ВАД базируется на совокупной интерпретации клинической и биохимической составляющих. До настоящего времени нет единого мнения об оптимальном методе, позволяющем установить дефицит андрогенов у

мужчин и определить показания к лечению. По мнению ряда авторов [10], диагностика гипогонадизма у мужчин при помощи анкетирования имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, а наиболее точным методом оценки андрогенной насыщенности организма является определение уровня свободного тестостерона крови на основании расчётов, основанных на сведениях о концентрации общего тестостерона крови и глобулина, связывающего половые стероиды.

Большинство страдающих андрогенным дефицитом мужчин относятся к возрастной группе, в которой часто выявляют расстройства мочеиспускания и, следовательно, симптомы гипогонадизма, равно как и симптомы нижних мочевых путей представляют собой взаимосвязанный комплекс, который обуславливает клинические проявления, снижающие качество жизни пациентов и являющиеся поводом для обращения за медицинской помощью. Эти взаимосвязи должны быть учтены при диагностике ВАД у мужчин с расстройствами мочеиспускания.

На основании проведённого обследования и полученных данных, мы можем предложить следующий алгоритм диагностики ВАД у этой категории больных (рис. 4): на первом этапе следует оценить клиническую симптоматику и предложить пациенту анкетирование по вопроснику AMS, при котором особое внимание должно уделяться ответам на вопросы №3, 4, 8 и 17. При отсутствии жалоб пациенту должно быть проведено комплексное обследование с целью определения других возможных причин нарушений мочеиспускания. При наличии жалоб по указанным вопросам необходимо проводить определение уровня общего тестостерона и при значениях менее 12 нмоль/л определить концентрацию свободного тестостерона. Низкие величины этих показателей – менее 8 нмоль/л и менее 250 пмоль/л соответственно при наличии характерной симптоматики позволяют подтвердить наличие ВАД и являются основаниями для проведения заместительной гормональной терапии тестостероном после соответствующего обсуждения и дополнительного обследования. Низкие нормальные значения и значения, относящиеся к так называемой «серой зоне» – для общего тестостерона крови от 8 до 12 нмоль/л и для свободного тестостерона крови – от 180 до 250 пмоль/л, являются основанием для обсуждения с больными возможности использования препаратов тестостерона при исключении других причин развития симп-

томов и противопоказаний. В остальных случаях этот этап следует миновать и продолжать обследование в связи с наличием симптомов нижних мочевых путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нам удалось подтвердить, что трудности, связанные с поиском оптимального способа диагностики ВАД, обусловлены наличием тестостерон-зависимых механизмов регуляции в организме, недостаток работы которых имеет многочисленные и неспецифические проявления. Еще больше осложняет работу в этом направлении совокупность сопутствующих заболеваний и наличие расстройств мочеиспускания у мужчин пожилого возраста, способные оказать влияние на комплексные системы оценки жалоб пациентов, в частности – на анкетирование посредством вопросника AMS. В то же время, обнаруженные в нашей работе закономерности дают возможность определить ориентиры в пути диагностического поиска у больных с ВАД и выбрать кандидатов для проведения заместительной гормональной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nieschlag 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: 1-4
2. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Baltimore longitudinal study of ageing. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86920:724-731
3. Feldman HA. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-598
4. Лоран ОБ, Сегал АС. *Климактерические расстройства у мужчин*. OGGI Production, М., 1998; 88
5. 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
6. Mearini L, Costantini E, Zucchi A et al. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int* 2008; 80(2): 134-140
7. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A. A new aging males symptoms (AMS) rating Scale. *Aging Male* 1999; 2(2): 105-114
8. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(3): 28-31
9. Верткин АЛ, Арипина ЕН, Моргунов ЛЮ и др. Метаболический синдром и гипогонадизм у мужчин: реальные взаимосвязи и подходы к фармакотерапии. *Терапевт* 2006; 11-12: 59-65
10. Kratzik C, Heinemann LA, Saad F et al. Composite screener for androgen deficiency related to the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male* 2005; 8(3-4): 157-161

Поступила в редакцию 22.12.2010 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.