

Возрастной андрогенный дефицит и симптомы нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

С.П. Даренков¹, А.К. Чепуров¹, Е.А. Пронкин¹, В.В. Соловьев², П.Ю. Остроумова¹

¹Кафедра урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²Городская поликлиника № 170 Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Полина Юрьевна Остроумова afanru@gmail.com

В данной статье проводится анализ существующей литературы, посвященной проблеме возрастного андрогенного дефицита и его взаимосвязи с симптомами нижних мочевых путей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Рассмотрены аспекты современной терапии, ее эффективность. Проанализирована возможность применения препаратов тестостерона у мужчин с возрастным андрогенодефицитом и симптомами нижних мочевых путей. Оценена безопасность и эффективность заместительной гормональной терапии.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, возрастной андрогенный дефицит, заместительная гормональная терапия

Androgen deficiency and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia

S.P. Darenkov¹, A.K. Chepurov¹, Ye.A. Pronkin¹, V.V. Solovyev², P.Yu. Ostroumova¹

¹Department of Urology, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Polyclinic № 170 of the Department of Health in Moscow

This article analyzes the existing literature on late onset hypogonadism deficiency and its relationship with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Aspects of modern therapy and its effectiveness were considered. The possibility testosterone drugs use for men with late onset hypogonadism and lower urinary tract symptoms was analyzed. Evaluated the safety and efficacy of hormone replacement therapy.

Key words: lower urinary tract symptoms, androgen deficiency, hormonal replacement therapy

Социально-экономическая значимость и актуальность проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и связанных с ней симптомов нижних мочевых путей (СНМП) подчеркивается демографическими исследованиями ВОЗ, свидетельствующими о значительном росте населения планеты в возрасте старше 60 лет, темпы которого существенно опережают рост населения планеты в целом. Так, в экономически развитых странах Европы и Америки к 2020 г. прогнозируется рост числа людей в возрасте старше 60 лет на 60–200 % [1–4]. Указанная глобальная закономерность характерна и для нашей страны. Средняя величина обращаемости по поводу ДГПЖ в России составляет примерно 113–125 на 100 тыс. мужского населения.

История вопроса

Проблема гипертрофии предстательной железы была широко известна и ранее, так, L. Casper в учебнике по урологии 1905 г. описывает стадии заболевания, ре-

комендует консервативные методы лечения. Теплые ванны, строгая диета, исключение алкоголя и суппозитории из морфия или героина [5]. С целью повышения мышечного тонуса мочевого пузыря Р.М. Фронштейн в 1938 г. предлагал назначать больным внутрь или под кожу мышьяк и стрихнин [6]. В настоящее время некоторые из рекомендаций специфичны.

Во второй половине 1970-х годов применение альфа-адреноблокаторов изменило принципы лечения аденомы простаты во всем мире.

История влияния тестостерона на организм человека и методы коррекции гормонального статуса имеют более древние корни. Еще до нашей эры кастрация широко применялась в различных странах, правда, она не носила медицинского характера [7, 8]. В XIX веке экстракты из желез животных стали применять для лечения сексуальных расстройств; низкая эффективность лечения, а также морально-этические нормы и научные взгляды того времени мешали развитию нового направления в медицине. В 1912 и 1913 гг. в США проведены

первые успешные трансплантации яичек, по словам одного из врачей (Victor D. Lespinasse) — удалось восстановить сексуальную функцию пациентов. В 1920-х годах хирург русско-французского происхождения Serge Voronoff выполнил ряд трансплантаций яичек от обезьян мужчинам разного возраста [8–10].

Первым исследователем, который в 1935 г. извлек экстракт из яичек быков и назвал его тестостероном, был профессор фармакологии из Амстердама Ernst Laqueur [10]. В 1940 г. Н.В. Thomas и R.T. Hill сообщили об успешном лечении мужского климакса тестостерона пропионатом [11]. Исследования, проведенные за период с 1930 по 1940 г., показали, что тестостерон оказывает благоприятное действие на состояние мужского организма в целом. В 1953 г. Тиберий Райтер продемонстрировал эффективное использование имплантатов тестостерона. При этом он первым стал измерять концентрацию тестостерона перед началом лечения, показал его безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы и предстательной железы [12].

В течение длительного времени возможность проведения заместительной терапии андрогенами у мужчин не обсуждалась в широких медицинских кругах вследствие широко распространенного мнения о «физиологичности» гормональных изменений, происходящих с возрастом в мужском организме. Отчасти это было связано с негативными последствиями применения первых синтетических производных тестостерона, обладавших серьезными побочными эффектами в виде токсического и канцерогенного влияния на печень [13].

В настоящее время синтезированы новые безопасные эффективные препараты тестостерона для проведения заместительной терапии андрогенами у мужчин. В начале XXI века андрогенный дефицит и расстройства мочеиспускания стали рассматриваться как связанные между собой проблемы.

Современное состояние проблемы

Современные статистические данные о частоте встречаемости ДГПЖ основаны на клинических и патоморфологических исследованиях. Изучение аутопсийного материала продемонстрировало прямую зависимость морфологических проявлений заболевания от возраста [14, 15].

На основании клинических наблюдений установлена прямая зависимость между выраженностью клинической картины ДГПЖ и возрастом пациентов [16, 17]. В результате исследования симптомов заболевания, инструментальных методов исследования (урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование) установлено, что клинические признаки ДГПЖ наблюдаются у 14 % мужчин в возрасте 40–49 лет, достигая 43 % к 60–69 годам [18].

Результатом эпидемиологических исследований стала концепция J.T. Isaacs и D.S. Coffey, согласно

которой ДГПЖ в своем развитии проходит стадии микроскопических и макроскопических изменений, которые в дальнейшем переходят в клиническую стадию [16].

Многочисленные исследования доказывают, что патогенез ДГПЖ остается многофакторным, один из ведущих факторов — гормональные изменения у мужчин в возрасте после 40 лет [11, 12, 16, 18, 19].

Андрогенный дефицит

С возрастом репродуктивная система мужчин претерпевает определенные изменения, которые, несмотря на проводимые аналоги с менопаузой, существенно отличаются от происходящих у женщин, поскольку у мужчин отсутствует резкое падение уровня гормонов [12, 13, 19, 20]. Более того, репродуктивная и гормональная функция яичек сохраняется в течение всей жизни на разных уровнях. Существуют различные термины для обозначения процессов, происходящих с возрастом в мужском организме: «пенопауза», «виropауза», «андропауза». Термин «кризис среднего возраста» в большей степени указывает на психосоциальные проблемы мужчин среднего возраста, поэтому периодическое транзитное снижение содержания тестостерона не всегда связано со старением [12, 13, 19–21].

Широкое распространение получил предложенный в 1994 г. Австрийским обществом урологов термин «частичный андрогенодефицит пожилых мужчин» (PADAM — partial androgen deficiency in aging male), более полно отражающий происходящие изменения [12, 13, 22].

Международным обществом по изучению проблем пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male, ISSAM) был предложен термин «недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста», или ADAM — Androgen Deficiency in the Aging Male [23]. Согласно рекомендациям ISSAM, синдром недостаточности андрогенов у мужчин зрелого возраста — это биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функции многих систем организма [12, 13, 23].

В 2005 г. ISSAM был предложен новый термин, по современным представлениям наиболее полно отражающий процесс снижения количества половых гормонов у мужчин и происходящих при этом изменений, — поздней гипогонадизм (Late Onset Hypogonadism, LOH).

Уровень общего тестостерона снижается с 30–35-летнего возраста на 0,8 %, а свободного тестостерона и связанного с альбумином — на 2 % в год [11–13, 22–24]. С возрастом так же повышается концентрация глобули-

на, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приблизительно на 1,6 % в год, что вносит дополнительный вклад в снижение свободной фракции тестостерона. По данным Массачусетского исследования стареющих мужчин процент возрастного гипогонадизма в 40 лет составляет 6 %, а в 69 лет уже 12,3 % [22, 24].

В крови тестостерон циркулирует в свободном и связанном с белками виде. Только около 2 % тестостерона в крови находится в свободном (несвязанном) состоянии. Основное количество (около 98 %) тестостерона в организме мужчины циркулирует в плазме в связанном с белками виде: около 38 % с ГСПГ, остальной тестостерон (60 %) относительно слабо связан с альбуминами и другими белками плазмы [12, 13, 22–24]. Биологически активным является только свободный тестостерон. Именно эти фракции тестостерона обеспечивают его биологические эффекты в организме [12, 13, 22, 25].

Нормальным считается содержание общего тестостерона в плазме крови мужчин в пределах от 12 до 40 нмоль/л [22, 23, 25]. По другим данным, у здоровых взрослых мужчин утренний уровень тестостерона в сыворотке находится в пределах 12 и 35 нмоль/л с суточными колебаниями до 35 % и пиком концентрации в утренние часы [11, 13, 24, 25].

Мужчины, у которых уровень тестостерона был изначально более высоким, придут к своему андрогенному дефициту позже, чем те, у кого уровень тестостерона первоначально был не очень высок [12, 26].

Процесс роста и дифференцировки клеток предстательной железы, имеющих андрогенные рецепторы, зависит от продукции тестостерона. При возрастном гипогонадизме развитие андрогензависимых транзиторно-пролиферирующих клеток в андрогеннезависимый пул переходных клеток, требующий присутствия физиологического уровня тестостерона, сопровождается нарушением дифференцировки.

При частичном возрастном андрогенодефиците повышение активности 5 α -редуктазы и ароматазы способствует увеличению продукции 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола [12, 13, 22, 27, 28].

Более высокая аффинность связывания 5 α -дигидротестостерона с андрогенными рецепторами определяет более высокую физиологическую активность 5 α -дигидротестостерона по сравнению с тестостероном.

Высокая зависимость клеток предстательной железы от образования тестостерона в условиях даже небольшого снижения уровня его продукции приводит к компенсаторному увеличению образования 5 α -дигидротестостерона, особенно в транзиторной зоне предстательной железы, где содержание 5 α -дигидротестостерона при ДГПЖ в 2–3 раза превосходит другие области органа. Увеличение 5 α -дигидротестостерона уменьшает негативные проявления возрастного снижения продукции тестостерона [22, 25–28].

Наибольшая активность ароматазы в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии так же наблюдается в транзиторной зоне, в которой выявляется аккумуляция 17 β -эстрадиола и эстрогена. Индукция ими роста стромальных клеток, содержащих эстрогенные рецепторы, вторично приводит к стимуляции пролиферации эпителия с образованием новых железистых структур [11, 13, 22, 25, 26, 29].

При возрастном андрогенодефиците повышение образования 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола дополняется активацией ряда гормонов, клеточных факторов роста и цитокинов. Наблюдается увеличение уровней IGF-1, инсулина, bFGF и других факторов. bFGF оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на пролиферацию эпителия предстательной железы. Повышение экспрессии генов пептидных ростовых факторов под влиянием эстрогенов также способствует развитию доброкачественной гиперплазии. Инсулин, наряду с IGF-1, повышает митотическую активность клеток, в том числе клеток предстательной железы. Данный факт считается одним из ведущих в патогенезе развития ДГПЖ [11, 22, 29, 30].

Таким образом, увеличение числа и размера аденоматозно-трансформированных клеток предстательной железы, содержащих 5 α -редуктазу, является компенсаторной реакцией, направленной на повышение образования 5 α -дигидротестостерона при снижении продукции тестостерона [29, 30].

Снижение уровня тестостерона вызывает повышение митотической активности, нарушение регуляции клеточной дифференцировки и наступление апоптоза, а также декомпенсацию противоопухолевого иммунитета [22, 29, 30].

Лечение пациентов с симптомами нижних мочевых путей и андрогенным дефицитом

По данным пилотного исследования, применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациентов с СНМП и возрастным андрогенным дефицитом положительно влияет на улучшение СНМП [31–34]. По данным этого исследования был проведен анализ тяжести проявлений СНМП у больных с возрастным гипогонадизмом и их связь с гормональными (свободный и биодоступный тестостерон) и не гормональными (возраст, объем предстательной железы) факторами. Была выявлена значимая негативная корреляция между уровнями свободного и биодоступного тестостерона и общим значением баллов по IPSS. Исходя из полученных результатов, уровень тестостерона влияет на развитие СНМП. Его участие может быть объяснено влиянием на альфа1-адренергические рецепторы, фосфодиэстеразу 5-го типа, систему Rho-kinase/эндотелин, NO-синтазы, которые являются андрогензависимыми [35, 36].

NO-синтаза была подробно исследована у мужчин, и ее наличие в нижних мочевых путях было доказано.

Более того, ее активность была наибольшей в простатическом отделе уретры, в средней шейке мочевого пузыря и менее выражена в детрузоре [31, 32, 36, 37]. Предположительно NO может играть основную роль в расширении шейки мочевого пузыря и в рефлексом мочеиспускания [37].

Мочевыделительная и половая системы эмбрионально и анатомически связаны. Тестостерон регулирует активность NO-синтазы в кавернозной ткани, и мы можем полагать, что если тестостерон регулирует механизм эрекции путем воздействия на NO-синтазу и фосфодиэстеразу 5-го типа, то его влияние на нижние мочевые пути аналогично в связи с одинаковыми ферментами и рецепторами к андрогенам [31, 32, 35, 38].

Различные исследования выявили, что нарушение функций мочевого пузыря может быть вызвано ишемией детрузора. Исследование J. Svartberg et al. показывает, что атеросклероз связан с низким уровнем андрогенов крови и, как следствие, может иметь взаимосвязь с СНМП [39].

Для предотвращения негативного влияния снижения уровня тестостерона необходимо применение ЗГТ, которая является самой широко распространенной формой лечения возрастного гипогонадизма и профилактики связанных с ним заболеваний у пожилых мужчин [26, 28–30, 34, 37, 39].

На сегодняшний день краеугольный камень назначения ЗГТ тестостероном – безопасность в отношении предстательной железы. В течение долгого времени считали, что терапия препаратами тестостерона стимулирует развитие рака предстательной железы.

L.S. Marks в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показал, что повышенное содержание тестостерона в сыворотке крови на фоне ЗГТ не приводит к увеличению количества андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона) в тканях предстательной железы [40].

Согласно проведенным клиническим исследованиям, длительное (более 2 лет) лечение тестостероном не сопровождается ростом простатического специфического антигена и увеличением объема предстательной железы [41, 42].

В настоящее время наиболее популярной является заместительная терапия тестостероном.

Имеющиеся в настоящее время в клинической практике препараты тестостерона различаются по следующим показателям:

- химическая структура;
- продолжительность действия (короткодействующие, пролонгированные);
- способы введения;
- фармакологические свойства.

Классификация андрогенных препаратов по способам введения:

- инъекционные;
- пероральные;
- подкожные;
- трансдермальные.

Учитывая тот факт, что этиология и патогенез данной проблемы являются многофакторными и проявления заболевания не всегда специфичны, подбор препаратов является непростой задачей.

Андрогенный дефицит и СНМП на протяжении многих десятилетий не рассматривались как проблемы, которые имеют взаимосвязь. Исследовательские работы начала XXI века показывают, что роль дефицита андрогенов и его влияние на заболевания, приводящие к расстройствам мочеиспускания, недооценены. В настоящее время целесообразно проведение дальнейших исследований по данной проблеме с целью разработки алгоритмов обследования и комплексного лечения этой группы больных, в основе которых будет коррекция андрогенного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетов С.А. Дифференцированная иммунокоррекция при хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2009.
2. Лоран И.В., Лукьянов И.В. Комбинированная медикаментозная терапия больных доброкачественной гиперплазией простаты. Опыт и перспективы. РМЖ 2003;24:1366–8.
3. Feneley M.R., Kirby M., Parkinson M.C. et al. Serial changes in serum PSA cannot reliably discriminate patients with biopsy-proven prostate cancer. Br J Urol 1997;79(Suppl. 4):52.
4. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. Т. 3. М.: Медицина, 1998. С. 190–9.
5. Каспер Л. Учебник урологии. Перевод д-ров фон Гольштейна и Г.Г. Франца. СПб., 1905. С. 27–30.
6. Фронштейн Р.М. Урология. Наркомиздат СССР, Медгиз, 1938. С. 325.
7. de Kruijff P. The Male Hormone: A new gleam of hope far prolonging man's prime of life. New York: Harcourt, Brace and Company, 1945.
8. de Lespinasse V. Transplantation of the testicle. JAMA 1913;61:1869–70.
9. Каррузерс М. Революция тестостерона. М.: Медпрактика, 2005. С. 34–35.
10. David K., Dingemans E., Freud J. et al. Uber krystallinisches mannliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1935;233:281.
11. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 25–30.
12. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. С. 47–53.
13. Верткин А.Л., Калинин С.Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов. Конспект врача. Межд эндокринол журн 2006;2(4).
14. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1997. С. 5.

15. Киреев А.Ю. О взаимосвязи мужской сексуальности с развитием и течением доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
16. Isaacs J.T., Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989;2:33–50.
17. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Вовк Е.И. и др. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в общемедицинской практике. Методические рекомендации. М., 2008.
18. Roberts R.O., Rhodes T., Panser L.A. et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of population-based study. *Am J Epidemiol* 1995;142:965–73.
19. Girman C.J., Epstein R.S., Jacobsen C.J. et al. Natural history of prostatism: impact of urinary symptoms on quality of life. *Urology* 1994;44:825–31.
20. Barry M.J., Fowler F.J., Bin L. et al. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997;157:10–5.
21. Roberts R.O., Rhodes T., Panser L.A. et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of population-based study. *Am J Epidemiol* 1995;142:965–73.
22. Печерский А.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит (роль в развитии метаболического синдрома и патологии предстательной железы). СПб., 2007.
23. Morales A., Lunenfeld B.; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male* 2002 Jun;5(2):74–86.
24. O'Donnell A.B., Araujo A.B., McKinlay J.B. The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987–2004). *Exp Gerontol* 2004 Jul;39(7):975–84.
25. Кудрин В.С., Перелыгин Н.Л., Шимановский Н.Л., Матюшин А.И. Андрогены. Эндокринология, фармакология и клиническое использование препаратов мужских половых гормонов. Учебное пособие. М.: РГМУ, 2009. С. 32–45.
26. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. С. 76–93.
27. Shigehara K., Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2011 Oct; 52(10):657–63. Epub 2011 Oct 19.
28. Chang I.H., Oh S.Y., Kim S.C. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol* 2009 Jul;182(1):215–20. Epub 2009 May 17.
29. Александров В.П., Печерский А.В., Семиглазов В.Ф. и др. Возрастной андрогенный дефицит и способы его коррекции. *Terra Medica Nova* 2000;1:16–8.
30. Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I. et al. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. *Int J Androl* 2002;25:119–25.
31. Yoo T.K., Cho H.J. Benign prostatic hyperplasia: from bench to clinic. *Korean J Urol* 2012 Mar;53(3):139–48. Epub 2012 Mar 19.
32. Yeh H.C., Liu C.C., Lee Y.C. et al. Associations of the lower urinary tract symptoms with the lifestyle, prostate volume, and metabolic syndrome in the elderly males. *Aging Male* 2012 Sep;15(3):166–72. Epub 2012 Mar 28.
33. Fultz N.H. and Herzog A.R. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996;23:1.
34. Kalinchenko S., Vishnevskiy E.L., Koval A.N. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11:57.
35. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008;101:1542.
36. Traish A.M., Park K., Dhir V. et al. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861.
37. Ehren I., Iversen H., Jansson O. et al. Localization of nitric oxide synthase activity in the human lower urinary tract and its correlation with neuroeffector responses. *Urology* 1994;44:683.
38. Kimura N., Mizokami A., Oonuma T. et al. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. *J Histochem Cytochem* 1993;41:671.
39. Svartberg J., von Muhlen D., Mathiesen E. et al. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med* 2006;259:576.
40. Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2351–61.
41. Sagnier P.P., MacFarlane G., Richard F. et al. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol* 1994;151:1266–70.
42. Sarma A.V., Jacobson D.J., St Sauver J.L. et al. Smoking and acute urinary retention: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men. *Prostate* 2009 May 15;69(7):699–705.