

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ И АНДРОГЕНОДЕФИЦИТОМ

Д.Г. Курбатов¹, Ю.Я. Кузнецкий², Р.В. Роживанов¹, С.А. Дубский¹

¹ ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

² НОУ Медицинский стоматологический институт, Москва
(дир. — проф. М.Н. Пузин)

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) — наиболее часто выявляемая симптоматическая форма хронического простатита (ХП). В отсутствие полного представления об этиологии и патогенезе данного заболевания наиболее сложными моментами в его лечении являются низкая корреляция клинических проявлений с выявляемыми воспалительными изменениями в простате, высокая частота рецидивирования болевого синдрома, вовлечение в патологический процесс психоэмоциональных расстройств и сексуальных нарушений, низкая эффективность терапии. Все это заставляет изучать СХТБ с различных, в том числе междисциплинарных, подходов.

Одно из перспективных направлений в изучении хронического болевого синдрома, ассоциированного с простатой — исследование взаимосвязи СХТБ с уровнем тестостерона крови. Обоснованием данного подхода служит не только фило- и онтогенетическая взаимосвязь простаты и андрогенов, но и общность клинических проявлений, как для СХТБ, так и для андрогенодефицита: нарушение половой функции, высокая частота депрессивных и тревожных расстройств, низкое качество жизни (КЖ).

В многочисленных исследованиях не только зарубежных, но и отечественных ученых, показано снижение уровня андрогенов крови у пациентов с ХП [1—3]. Однако андрогенотерапия как составная часть комбинированной терапии не получила развития, что во многом определялось недостаточностью проработки вопросов, связанных с безопасностью терапии препаратами тестостерона.

Цель исследования — оценить эффективность андрогенотерапии у пациентов с СХТБ в сочетании с андрогенным дефицитом.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 77 мужчин, страдающих СХТБ, в возрасте от 19 до 54 лет с давностью развития СХТБ $5,3 \pm 1,7$ лет, пролеченных за период 2004–2007 гг. Средний возраст пациентов составил $34,4 \pm 9,4$ года.

На вводном этапе всем пациентам проводили общеклиническое и специальное обследование:

- Выяснение жалоб, анамнеза заболевания и жизни.
- Балльная оценка симптомов по шкале NIH-CPSI (1999).
- Пальцевое ректальное исследование.
- Мазок из уретры для определения флоры и соскоб для определения инфекций, передаваемых половым путем, методом полимеразной цепной реакции.
- Микроскопия секрета простаты и/или эякулята.
- 2-стаканная проба Nickel (при количестве лейкоцитов в секрете простаты >10 в большом поле зрения).
- УЗИ простаты и мочевого пузыря.

Диагноз СХТБ устанавливали на основании следующих признаков:

1. болевой синдром в области малого таза, промежности и/или в области половых органов давностью не менее 3 мес.
2. наличие или отсутствие воспалительных изменений в секрете простаты, 3-й порции мочи или эякуляте.
3. отрицательный результат 2-стаканной пробы Nickel.

Критериями включения в основную группу исследования были возраст старше 18 лет, наличие СХТБ, уровень тестостерона <12 нмоль/л (норма 12–35,0 нмоль/л).

Критерии исключения: другие заболевания простаты, психические и неврологические заболевания в анамнезе, прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой и нервной системы, а также другие эндокринные заболевания и наличие стресс-



совых факторов, которые могли явиться причиной исходного андрогенного дефицита.

У всех мужчин старше 45 лет определяли уровень простатоспецифического антигена (ПСА) в крови исходно и после окончания лечения. При этом увеличение уровня ПСА выше нормы не отмечено.

В диагностическую программу включили определение уровня общего тестостерона (Т) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что позволило выявить у 41 мужчины лабораторные признаки андрогенодефицита. Уровень Т у этих пациентов составил 8,2–11,8 нмоль/л (в среднем $10,2 \pm 1,3$ нмоль/л). При первичном выявлении низкого уровня Т обязательно повторяли анализ через 2–3 нед. Уровень ГСПГ у всех мужчин был в пределах нормы.

Основную группу исследования составил 41 больной с СХТБ и признаками андрогенного дефицита. Остальные 36 мужчин с СХТБ, но с нормальным уровнем Т вошли в контрольную группу.

Для определения клинической выраженности андрогенного дефицита проводили анкетирование с помощью опросника AMS (слабо выраженные признаки — 26–36 баллов, умеренно выраженные — до 49 баллов и сильно выраженные — более 50 баллов). У всех больных с низким уровнем Т выявили признаки андрогенного дефицита слабой выраженности — 27–33 балла (в среднем $29 \pm 2,7$ балла).

После установления окончательного диагноза и с учетом назначаемого лечения пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы:

- 1-я подгруппа (n=22) — пациенты, получавшие базовую терапию: антибактериальные препараты, а-адреноблокаторы, препараты растительного происхождения, массаж простаты, физиолечение;

- 2-я подгруппа (n=19) — пациенты, которым помимо аналогичной базовой терапии было дополнительно выполнено по 2 инъекции тестостерона ундеканоата (Небидо, Bayer Schering Pharma) с интервалом 6 нед.

Пациенты контрольной группы с СХТБ, но без андрогенного дефицита получали также базовую терапию.

Всем пациентам исходно и после окончания лечения, а во 2-й группе дополнительно через 24 нед после второй инъекции Небидо проводили анкетирование с оценкой следующих показателей:

1. Балльная оценка симптомов ХП по шкале NIH-CPSI (1999) [4].
2. Уровни реактивной и личностной тревожности (по тесту Спилберга) [5].
3. Степень депрессивных проявлений (по тесту Бека) [6].
4. Уровень астении (по анкете астении MFI-20).
5. Индекс мужской копулятивной функции (по анкете МКФ).

Нарушение мочеиспускания регистрировалось у

большинства мужчин в 1-й и 2-й подгруппах (86 и 83% соответственно) и в контрольной группе у 89%.

Основной симптом заболевания (хроническая тазовая боль) оказывал различной степени негативное влияние на повседневную деятельность, физическую, интеллектуальную и социальную активность у 94,4% мужчин 1-й подгруппы и 92,1% мужчин 2-й подгруппы, что статистически значимо не отличалось от величины этого показателя в контроле — 92,8%.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензированных пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Описание данных проведено при помощи среднего (M) и стандартное отклонение (σ). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялись при помощи критерия Манна-Уитни (для двух групп). Изменения полицифровых показателей после лечения оценивались при помощи критерия Вилкоксона. Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия χ^2 .

Результаты

Динамика симптомов заболевания у пациентов, достигнутая в результате лечения и оцененная по шкале ХП NIH-CPSI (1999), представлена в табл. 1.

В результате лечения отмечена положительная динамика всех показателей в обеих подгруппах, статистически значимая для большинства параметров, что подтверждает эффективность противовоспалительной терапии. В то же время у пациентов 1-й подгруппы не выявлено значимого улучшения показателя КЖ, что косвенно свидетельствует о влиянии на его формирование, помимо хронического болевого синдрома и дизурии, других факторов.

Учитывая значение, которое уделяется современной медициной КЖ, мы проанализировали этот показатель отдельно (табл. 2). В обеих группах КЖ пациентов было одинаково низким — только каждый пятый оценил его положительно.

Под воздействием лечения статистически значимые позитивные изменения в структуре положительных и отрицательных оценок произошли в обеих группах. Сумма положительных оценок в 1-й подгруппе — 44%, во 2-й — 66%, отрицательных — 31 и 21% соответственно. Изучение положительных и отрицательных оценок позволило выявить их оптимальное соотношение у пациентов 2-й подгруппы, комплексное лечение которых включало введение экзогенного тестостерона.

При исследовании уровня реактивной тревожности, личностной тревожности и депрессии не выявлены статистически значимые различия по их исходному уровню между пациентами всех групп (табл. 3).

В то же время динамика состояния психоэмоциональной сферы под воздействием терапии в сравниваемых группах была различной. В целом в 1-й подгруппе не отмечено значимого улучшения исследуемых параметров. Во 2-й подгруппе произошло статистически значимое снижение уровня реактивной тревожности и депрессивных проявлений. Однако

Таблица 1. Динамика симптомов заболевания по шкале ХП NIH-CPSI (1999) в результате лечения

Показатель, баллы	1-я подгруппа		2-я подгруппа		Контроль
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Боль	8,4±1,8	4,2±1,4*	8,7±2,1	1,7±3,3*	8,0±1,9
Нарушение мочеиспускания	2,8±1,3	1,0±0,6*	2,6±1,4	1,1±0,7*	2,7±1,2
Влияние симптомов на КЖ	6,2±1,7	3,6±0,9*	6,3±2,1	3,1±1,0*	6,1±1,8
КЖ	3,8±1,2	3±1,2	3,9±1,1	2,2±0,7*	3,8±1,4

* Здесь и в табл. 2–5 статистически значимое различие ($p < 0,05$) в группе до и после лечения.

Таблица 2. Динамика оценки КЖ (по шкале NIH-CPSI) в результате лечения

Оценка КЖ	1-я подгруппа		2-я подгруппа		Контроль
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Положительная:					
• с наслаждением	0	4,2*	0	9,8*	0
• с радостью	0	12,5*	0	18,3*	0
• удовлетворительно	21,1	27,2*	22,8	38,3*	24,9
Сомнительная	16,7	25,4*	19,1	12,6*	18,1
Отрицательная:					
• неудовлетворительно	34,3	20,3*	30,5	12,7*	30
• удрученно	19,4	8,3*	21,3	7,1*	20,2
• ужасно	8,5	2,1*	6,3	1,2*	6,8

Таблица 3. Динамика реактивной тревожности, личностной тревожности и депрессии в результате лечения

Показатель, баллы	1-я подгруппа		2-я подгруппа		Контроль
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Реактивная тревожность	30,8±6,1	29,3±5,6	31,4±6,2	25,1±7,3*	27,3±6,6
Личностная тревожность	48,5±6,5	49,1±6,7	48,2±6,5	44,1±7,8	42,4±7,1
Депрессия	8,1±2,3	7,8±2,9	8,9±1,8	5,6±2,0*	6,8±2,1

уровень личностной тревожности, которая является устойчивой индивидуальной характеристикой predisposedности субъекта к тревоге, в обеих группах не претерпела статистически значимых изменений.

Астенический синдром, включающий как физическую, так и психическую астению, исходно был выявлен у 74% пациентов 1-й подгруппы (в среднем 50,1±9,4 балла) и у 67% пациентов 2-й подгруппы (в среднем 46,4±4,9 балла). В 1-й подгруппе частота выявления астении составила 71% (в среднем 50,3±5,3 балла), во 2-й подгруппе — 76% (в сред-

нем 49,7±6,8 балла). Динамика выраженности отдельных форм астении до и после лечения у пациентов представлена в табл. 4. Структурный анализ позволил выявить сходное распределение подвидов астении в обеих группах (по убывающей): общая астения, снижение мотивации, пониженная активность, физическая и психическая астения.

Базовая терапия не привела к какому-либо значимому уменьшению выраженности астении среди пациентов 1-й подгруппы. В то же время сочетание базовой терапии с внутримышечным введением



тестостерона ундеcanoата (2-я подгруппа) привело к статистически значимой положительной динамике как по отдельным видам астении (общая, физическая и психическая), так и по суммарной оценке.

Изучение половой функции до лечения позволило выявить, что 1-я и 2-я подгруппы были идентичными по исследуемым параметрам (табл. 5). При этом, несмотря на более высокие показатели параметров в контрольной группе, различия не были статистически значимы.

В результате лечения у пациентов 1-й подгруппы и контрольной группы отмечено незначительное улучшение эректильной функции, оргазма и, соответственно, общего сексуального удовлетворения.

Во 2-й подгруппе выявлена положительная динамика всех показателей, статистически значимая только для либидо и общего сексуального удовлетворения. Такое повышение этих параметров в отсутствие заметной динамики других составляющих копулятивного цикла, на наш взгляд, связано с несколькими факторами. Во-первых, с тем, что именно снижение сексуального желания было ведущим симптомом сексуальной дисфункции, а во-вторых, с прямым влиянием терапии тестостероном на уровень либидо и самооценки.

При контрольном тестировании через 24 нед после второй инъекции препарата Небидо у пациентов исчезли как клинические (средняя оценка по шкале AMS $22 \pm 3,8$ балла), так и лабораторные проявления андрогенодефицита (уровень Т крови повысился до среднего $19,5 \pm 3,4$ нмоль/л). Уровень ГСПГ после лечения у всех мужчин практически не изменился. Наступившая клиническая реабилитация и улучшение КЖ у всех больных этой группы позволили отказаться от дальнейших инъекций Небидо.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СХТБ в сочетании с андрогенным дефицитом по сравнению с эугонадными больными выше частота развития и больше выраженность половой дисфункции, психоэмоциональных расстройств и астении в сочетании с более низким КЖ.

Взаимосвязь функции тестикул и простаты описана давно и подтверждена результатами многочисленных исследований [1, 2]. Гипоандрогенемия обуславливает снижение барьерной, секреторной, инкреторной и моторной функции простаты. В частности, нарушение секреторной и моторной функции приводит к формированию застоя, нарушению процессов обновления секрета простаты, содержащего факторы гуморального и клеточного иммунитета [3], что вызывает снижение его бактерицидных свойств, т.е. появлению факторов, предрасполагающих к развитию СХТБ.

Известно, что физиологический уровень Т не только необходим для поддержания жизнедеятельности и защиты от апоптоза эпителия простаты, но и является одним из факторов, влияющих на кровообращение в простате [7–9]. В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях доказан

противовоспалительных эффект Т, основанный на изменении уровня цитокинов, что служит дополнительным обоснованием его применения у пациентов этой категории [10]. Так, показано, при терапии тестостероном у гипогонадных мужчин снижается уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и α -фактора некроза опухолей (ФНО- α) и увеличивается концентрация в плазме ИЛ-10 [11, 12]. Считается, что изменение уровня воспалительных маркеров связано с воздействием дигидротестостерона — основного активного метаболита тестостерона. Так, дигидротестостерон уменьшает воспалительный ответ в эндотелиальных клетках, индуцированный ФНО- α и липополисахаридом [13].

В наших предшествующих исследованиях [14] была доказана взаимосвязь интенсивности болевого синдрома, выраженности психоэмоциональных расстройств и степени половой дисфункции в формировании КЖ у пациентов с СХТБ. Эти данные позволили оптимизировать стратегию лечения, направленную на повышение КЖ, а также значительно повысить эффективность проводимой терапии.

С нашей точки зрения, патогенез андрогенодефицита у больных с СХТБ можно представить следующим образом (см. рисунок 1).

Развитие андрогенодефицита усугубляет тяжесть состояния у больных с СХТБ, усиливая жалобы и клинические проявления основного заболевания, формируя тем самым порочный круг. Поэтому андрогенный дефицит — важное звено в патогенезе СХТБ, во многом определяющее выраженность осложнений, таких как половая дисфункция и нарушения в психоэмоциональной сфере, а также, вероятно, рефрактерность к терапии.

Несмотря на то что, психосоматическая (соматопсихическая) природа СХТБ во многом служит объяснением высокой частоты и выраженности сопутствующих расстройств, в нашем исследовании установлена прямая взаимосвязь андрогенодефицита и нарушений психоэмоциональной сферы и копулятивной функции — основных компонентов, формирующих КЖ у мужчин с СХТБ.

Так, в основной группе депрессия различной степени выраженности выявлена в 37% случаев, в контроле — в 19%. Учитывая, что единственным различием между группами является андрогенный дефицит у пациентов основной группы, можно сделать вывод об очевидной взаимосвязи этих двух состояний.

Известна важная роль в хронизации боли эмоционального состояния, тревожности, депрессивных нарушений, а также наличия социальных проблем. Лидерство депрессии среди этих факторов признается большинством исследователей [15]. Более того, недавние исследования у мужчин с депрессией, рефрактерной к традиционной терапии, позволили выявить значительное улучшение состояния на фоне терапии тестостероном [16].

Однако, несмотря на клиническую значимость, в клинической практике депрессивные состояния у пациентов с СХТБ не выявляются и, соответственно, не лечатся.

Таблица 4. Динамика выраженности отдельных форм астении до и после лечения в обеих группах

Показатель, баллы	1-я подгруппа		2-я подгруппа		Контроль
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Общая астения	11,7±4,8	11,4±4,9	12,1±4,8	9,4±4,5*	10,3±4,6
Физическая астения	9,8±4,3	9,3±4,7	9,5±4,6	5,9±3,8*	8,7±3,8
Пониженная активность	9,9±6,7	10,1±4,9	11,2±5,1	9,8±4	9,9±3,9
Снижение мотивации	10,2±4,8	10,2±3,8	8,7±4,9	7,2±3,1	9,4±4,5
Психическая астения	8,7±3,3	8,6±4,1	8,2±3,6	6,4±2,4*	8,1±4,1
Общая оценка	50,3±5,3	49,8±6,6	49,7±6,8	38,7±7,1*	46,4±4,9

Таблица 5. Динамика показателей половой функции (по анкете МИЭФ) до и после лечения в обеих группах

Показатель, баллы	1-я подгруппа		2-я подгруппа		Контроль
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Эрекция	23,1±4,8	25,3±4,9	22,5±4,8	26,1±4,5	23,8±5,2
Удовлетворение половым актом	10,5±4,3	10,7±4,7	10,2±4,6	11±3,8	10,7±4,1
Оргазм	9,4±6,7	9,4±4,9	9,5±5,1	9,8±4	9,3±5,8
Либи́до	6,6±4,8	6,8±3,8	6,7±4,9	9,7±3,1*	7,3±3,9
Общее сексуальное удовлетворение	5,9±3,3	6,3±4,1	6,1±3,6	8,2±2,4*	6,7±2,8

Таким образом, для пациентов с СХТБ в сочетании с андрогенным дефицитом по сравнению с эугонадными пациентами с данным синдромом характерны не только более низкое качество половой функции, но и повышенный уровень тревожности, депрессии и астении. Соответственно у пациентов этой группы выше вероятность формирования порочного круга, в котором хроническая боль и андрогенный дефицит поддерживают и индуцируют друг друга.

Позитивное воздействие андрогенотерапии на КЖ у таких пациентов связано как с оптимизацией психического и эмоционального статуса, так и с улучшением половой функции за счет повышения либидо, усиления эрекции и, как следствие, общего сексуального удовлетворения. Кроме того, в результате активизации половой жизни и увеличения частоты половых актов под воздействием комбинированной терапии у пациентов улучшается отток секрета семенных пузырьков и простаты, восстанавливается их тонус, усиливается инкреторная функция, что является дополнительным позитивным фактором в улучшении результатов терапии СХТБ [17, 18].

Заключение

Мы считаем, что андрогенный дефицит у пациентов с СХТБ играет важную роль в течении заболевания, во многом определяя тяжесть сопутствующих психоэмоциональных нарушений и половой дисфункции. Гормональная коррекция этого состояния может рассматриваться как патогенетически обоснованная и являться составной частью комбинированной терапии СХТБ при наличии не только клинических, но и лабораторных признаков андрогенного дефицита. Поэтому определение уровня Т крови должно являться обязательным в алгоритме обследования больных с СХТБ.

Учитывая значение у ряда пациентов болевого синдрома как стрессового фактора в патогенезе андрогенного дефицита, его устранение за счет снижения уровня тревоги и депрессии, улучшения общефизического и эмоционального самочувствия, а также усиления половой активности считаем важным фактором повышения эффективности лечения не только СХТБ, но и собственно андрогенного дефицита.

Данное направление изучения взаимосвязи двух патологических состояний (дефицит андрогенов и СХТБ) является весьма актуальным, перспективным и нуждается в дальнейшем исследовании.

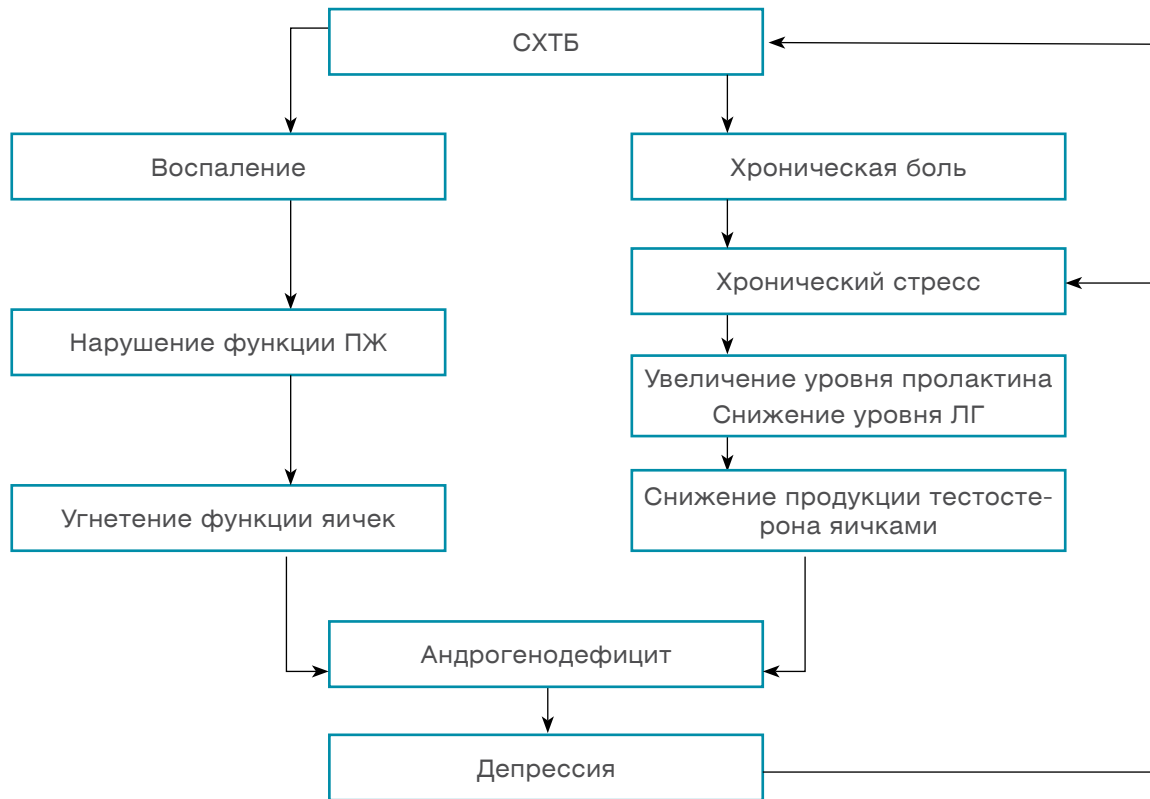


Рисунок 1. Патогенез андрогенодефицита у пациентов с СХТБ.

Литература

1. Имшенецкая Л.П., Горпинченко И.И. Гормональные нарушения у больных хроническим простатитом. В сб.: Проблемы сексопатологии и бесплодия. Киев 1973; 33—37.
2. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л: Медицина 1989; 89—91.
3. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. М: Медицина 2003; 488.
4. Litwin M., Mcnaughton Collins M., Fowler Jr. F. et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI): Development and validation of a new outcome measure. J Urol 1999; 162: 369—375.
5. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л 1976; 40.
6. Beck A.T., Ward C.M., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiat 1961; 5: 561—571.
7. English H.F., Santen R.J., Isaacs J.T. Response of glandular versus basal rat ventral prostatic epithelial cells to androgen withdrawal and replacement. Prostate 1987; 11: 229—242.
8. Chen Y., Robles A.I., Martinez L.A. et al. Expression of G1 cyclins, cyclin-dependent kinases, and cyclin-dependent kinase inhibitors in androgen-induced prostate proliferation in castrated rats. Cell Growth Differ 1996; 7: 1571—1578.
9. Gunha G.R. Growth factors as mediators of androgen action during male urogenital development. Prostate Suppl 1996; 6: 22—25.
10. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3313—3318.
11. Markin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. 2004. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3313—3318.
12. Arinina E.N., Tishova Y.A., Saad F., Kalinchenko S.Y. Effect of testosterone treatment on inflammatory markers in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. 1st European Congress on aging male. Poland 2007.
13. Norata G.D., Tibolla G., Seccomandi P.M. et al. Digtrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2: 546—554.
14. Кузнецкий Ю.Я. Синдром хронической тазовой боли при хроническом простатите — механизмы патогенеза, диагностика и лечение: Дис. д-ра мед. наук. М 2006; 308.
15. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Роль депрессии в хронизации дорсалгии: подходы к терапевтической коррекции. Журн неврол и психиатр 2004; 8: 46—50.
16. Pope H.S.G., Cohane G.H., Kanayama G. et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebocontrolled trial. Am J Psychiatry 2003; 160: 105—111.
17. Alexander G.M., Swerdloff R.S., Wang C. et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. I. Mood and response to auditory stimuli. Horm Behavior 1997; 31: 110—119.
18. Anderson R.A., Bancroft J., Wu F.C.W. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1503—1507.

Поступила 15.12.2008