

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-055-07

Г. А. Мельниченко, Л. К. Дзеранова, И. И. Бармина, Е. Н. Гиниятуллина, Р. В. Роживанов, А. Д. Добрачева, Н. П. Гончаров

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМического синдрома

ФГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В представленной работе изучали особенности течения гиперпролактинемии у мужчин и женщин. Обобщены результаты обследования 148 мужчин и 138 женщин с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза. Данные анамнеза заболевания показывают, что у мужчин первые клинические симптомы появляются позже, чем у женщин. Выявлено отличие по частоте встречаемости, размерам и инвазивности макропролактином: у мужчин пролактинсекретирующие опухоли гипофиза имеют более агрессивный характер роста. Всем пациентам было проведено исследование уровня мономерного пролактина (Прл) путем разделения фракций реакцией преципитации с 25% полиэтиленгликолем. Феномен макропролактинемии чаще отмечался у женщин. Уровень как общего, так и мономерного Прл был выше среди мужчин с гиперпролактинемией опухолевого генеза по сравнению с женщинами.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, гендерные различия, аденома гипофиза.

G. A. Mel'nichenko, L. K. Dzeranova, I. I. Barmina, E. N. Giniyatullina, R. V. Rozhivanov, A. D. Dobracheva, N. P. Goncharov

GENDER-SPECIFIC FEATURES OF HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME

Endocrinological Research Centre, Moscow

The objective of the present work was to study specific clinical features of hyperprolactinemia in men and women. A total of 148 men and 138 women with hyperprolactinemia of tumorous and non-tumorous etiology were examined. Analysis of medical histories demonstrated that the period between the appearance of the first clinical symptoms and the establishment of diagnosis of hyperprolactinemia in men was longer than in women. The frequency, size, and invasiveness of macroprolactinomas were also different in the two sexes. Prolactin-secreting pituitary tumours in men showed more aggressive growth than in women. All the patients included in the study were examined for the measurement of monomeric prolactin (PRL) by separation of individual fractions in the precipitation reaction with 25% polyethyleneglycol. Macroprolactinemia occurred more frequently in women than in men. Total and monomeric PRL levels were higher in men with hyperprolactinemia of tumorous origin compared with women.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, sex differences, pituitary adenoma

Гиперпролактинемия является одной из ведущих причин как женского, так и мужского бесплодия эндокринного генеза. В структуре женского бесплодия до 30% случаев ассоциировано с повышенным уровнем пролактина (Прл) [2]. У мужчин эта цифра соответствует 15–20% [13].

Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин [14]. Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25–40 лет. Таким образом, врач-эндокринолог в повседневной практике значительно чаще сталкивается с проблемой гиперпролактинемии у женщин репродуктивного воз-

раста. С другой стороны, учитывая клинические особенности заболевания, пациентки с гиперпролактинемией первично могут обращаться к гинекологу, а мужчины соответственно — к андрологу либо неврологу.

Пролактинсекретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40–50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами [2]. Известно, что если при учете всех форм гиперпролактинемии данная патология в 7–10 раз чаще отмечается у женщин, чем у мужчин, то при оценке именно опухолевого генеза структура заболеваемости имеет ряд отличий [15]. При описании эпидемиологических особенностей этой группы пациентов следует прежде всего учитывать размеры выявленного образования. В зависимости от диаметра выделяют микроаденомы (менее 1 см) и макроаденомы (более 1 см) [3]. При достижении опухолью размера 4 см и более ее расценивают как гигантскую. Следует отметить, что в зависимости от характера роста также выделяют инвазивные аденомы — при распространении их в кавернозные синусы и обрастании внутренней сонной артерии. В целом микроаденомы составляют до 90% общего количества пролактином. У женщин отношение микро- и макроаденом, по различным данным, достигает 10:1, в то время как у мужчин частота микро- и макроаденом примерно одинакова [8, 9].

Наиболее изученными и описанными гендерными особенностями при гиперпролактинемии являются данные о разнице в размерах и характере роста аденом [5]. В качестве одной из причин та-

Сведения об авторах

Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, дир. Института клинической эндокринологии ФГУ ЭНЦ.

Дзеранова Лариса Константиновна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ.
Бармина Ирина Игоревна, аспирант каф. эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

Для контактов:

Гиниятуллина Екатерина Наильевна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ.

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Телефон: 8-499-124-41-01; факс: 500-00-92

e-mail: toriel 7@yandex. ru

Роживанов Роман Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.

Добрачева Анна Дмитриевна, канд. биол. наук, лаборатория биохимического и гормонального анализа ФГУ ЭНЦ.

Гончаров Николай Петрович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимического и гормонального анализа ФГУ ЭНЦ.

кого расхождения часто рассматривают различие в клинической картине заболевания. Как было указано выше, среди пациенток с гиперпролактинемией преобладают женщины репродуктивного возраста. При этом до 90% из них имеют нарушения менструального цикла и до 70–80% — галакторею. Возникновение данных проблем, как правило, заставляет женщину обращаться за медицинской помощью. У мужчин нарушения репродуктивной функции проявляются снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением фертильности [4, 6]. С одной стороны, данные жалобы могут вызывать некоторый психологический дискомфорт при перспективе обращения к врачу, с другой — не являются специфичными именно для гиперпролактинемии, что в итоге может приводить к более позднему установлению диагноза. Таким образом, можно было бы предположить, что высокая частота встречаемости макропролактином у мужчин связана с более поздним началом терапии агонистами дофамина, которые, как известно, способны не только снижать уровень Прл, но и влиять на размер самой пролактинсекретирующей аденомы [12, 17]. Данная теория правомочна только в том случае, если рассматривать микро- и макроаденомы как обязательные стадии одного прогрессирующего процесса. Однако у 90–95% пациентов с микроаденомами даже при отсутствии регулярного лечения не происходит дальнейшего увеличения размеров опухоли. К сожалению, большинство работ, оценивающих естественное течение гиперпролактинемии, ассоциированной с наличием микроаденомы, проводилось только с включением женщин, поэтому особенности течения заболевания у мужчин менее изучены.

В качестве причины выявляемых гендерных различий в размерах и характере роста пролактином рассматривается не только более позднее выявление заболеваний у мужчин. В ряде исследований изучались маркеры клеточной пролиферации у пациентов с пролактиномами. Так, при исследовании Е. Delagrangue и соавт. [7] таких показателей клеточной пролиферации, как Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), отмечалось их повышение у мужчин, при этом различие у мужчин и женщин с макроаденомами было статистически достоверно.

Целью данного исследования явилось изучение гендерных различий именно у пациентов с опухолевым генезом заболевания. Это связано не только с предполагаемыми различиями в характере самих пролактинсекретирующих аденом. Если для пациентов с идиопатической формой заболевания основной целью терапии служит нивелирование клинических проявлений, то у пациентов с аденомами гипофиза также актуален контроль за размерами объемного образования. Учитывая риск неврологических осложнений, данный аспект особенно важен при ведении пациентов с макроаденомами.

Материалы и методы

Набор пациентов проводили на базе ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ). Оценивали данные пациентов с синдромом гиперпролактинемии, обратившихся в ЭНЦ за период с 2005

по 2008 г. Всего в исследование было включено 286 пациентов (148 женщин и 138 мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет.

В качестве критериев включения были отобраны следующие параметры: пациенты обоего пола старше 18 лет, лабораторно подтвержденная гиперпролактинемия на момент обращения (уровень Прл более 600 мЕд/л).

Критерии исключения: беременность, вторичные формы гиперпролактинемии (гиперпролактинемия в сочетании с акромегалией, декомпенсированным гипотиреозом, наличие синдрома поликистозных яичников, ятрогенная гиперпролактинемия).

Уровни гормонов исследовали с использованием автоматического анализатора Vitros (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания). Для проведения анализа производили забор крови из кубитальной вены в утренние часы (с 9 до 11 ч). У пациенток с сохраненным менструальным циклом забор крови для определения уровня Прл осуществляли на 5–7-й день менструального цикла. С целью оценки функции щитовидной железы и исключения симптоматической гиперпролактинемии на фоне гипотиреоза исследовали уровень ТТГ.

Уровень мономерного Прл (мПрл) с последующим расчетом доли высокомолекулярного Прл определяли тем же анализатором после разделения фракций в результате реакции преципитации с 25% полиэтиленгликолем (ПЭГ) [1]. Известно, что высокомолекулярный макропролактин представляет собой комплекс биологически активного мПрл и IgG с мол. массой около 100–150 кД. Данный комплекс обладает минимальной биологической активностью. Повышенное содержание макропролактина может быть причиной бессимптомного течения гиперпролактинемии [19]. При концентрации в сыворотке пациентов макропролактина более 60% от уровня общего Прл их состояние, согласно современным подходам, расценивалось как макропролактинемия.

Все пациенты прошли клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза заболевания, общеклинический осмотр, антропометрическое исследование. С целью уточнения генеза заболевания пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Статистические данные обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, version 6.0, США). Количественные данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки значимых различий применяли U-критерий Манна–Уитни для количественных данных и двусторонний тест Фишера для качественных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

На основании результатов проведенной МРТ головного мозга аденомы гипофиза были выявлены у 182 больных: у 71 женщины и 107 мужчин. Та-

Ведущие жалобы пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза

Жалобы	Женщины (n)	Мужчины (n)	p
<i>Пациенты с макропролактиномами</i>			
Количество	31	78	0,0001
Головная боль	7	48	0,0005
Галакторея	20	1	0,0001
Олиго/аменорея	29	—	—
Снижение потенции/либидо	—	58	—
<i>Пациенты с микропролактиномами</i>			
Количество	40	29	0,41
Головная боль	8	17	0,0059
Галакторея	21	1	0,0001
Олиго/аменорея	38	—	—
Снижение потенции/либидо	—	29	—

Примечание. Значение p для двустороннего теста Фишера и U-теста Манна—Уитни. Выделены статистически значимые различия.

ким образом, частота гиперпролактинемии опухолевого генеза среди всех пациентов составила 63,3%: среди женщин 48%, среди мужчин 76%.

При оценке выявленных образований микроаденомы определены у 40 женщин и 29 мужчин, а макроаденомы — у 31 женщины и 78 мужчин. Признаки инвазивного роста отмечены у 36 пациентов (9 женщин и 27 мужчин с макроаденомами).

По результатам анализа данных о включенных в исследование пациентах медиана возраста у женщин составила 30 [25,0; 39,0] лет, а у мужчин — 35 [29; 46] лет ($p = 0,0001$).

При сравнении возрастных характеристик в группе пациентов с микро- и макропролактиномами достоверных различий по гендерному фактору не выявлено: у женщин с микропролактиномами медиана возраста составила 30 лет, у мужчин — 22 года, у больных с макропролактиномами — 30 и 35 лет соответственно.

Учитывая антропометрические данные пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). При оценке ИМТ в зависимости от размера аденомы и пола пациентов получены следующие данные: среди больных с микроаденомами у женщин ИМТ составил 23,7 [20,9; 25,9] кг/м², у мужчин — 26 [23,7; 30] кг/м² ($p = 0,057$); среди больных с макроаденомами — 25,1 [20,6; 29,4] и 27,5 [24,8; 31,3] кг/м² соответственно ($p = 0,028$). Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выявлены у 36 (51%) из 71 женщины и 39 (36%) из 107 мужчин.

В клинической картине заболевания ведущими жалобами у женщин были нарушение менструального цикла по типу олиго/аменореи, галакторея, головные боли, избыточная масса тела. У мужчин преобладали жалобы на снижение либидо, потенции, головные боли, нарушение зрения. Частота галактореи у женщин составила 58%, в то время как у мужчин всего 2%, что даже несколько ниже, чем по данным предшествующих исследований [2].

Ряд пациенток предъявляли в качестве ведущей жалобу на отсутствие беременности в течение 1 года и более. Однако в связи с тем, что супружеские

пары не проходили в рамках исследования полноценного обследования по поводу предполагаемого бесплодия, мы не анализировали данный показатель. Поскольку выявить снижение либидо без использования специальных опросников и шкал затруднительно, мы также не проводили оценку этой жалобы среди женщин. Более подробные данные об особенностях клинической картины у женщин и мужчин с макро- и микропролактиномами представлены в таблице.

По данным анамнеза заболевания оценивалось время от появления первых жалоб до постановки диагноза гиперпролактинемического гипогонадизма. Среди пациентов с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза у женщин медиана времени составила 2,0 [1,0; 3,0] года, а у мужчин — 3,0 [2,0; 5,0] года ($p = 0,0001$) (рис. 1).

В группе женщин с микроаденомами до установления диагноза проходило в среднем 12 мес, а мужчин — 2 года ($p = 0,02$); в группе с макроаденомами — 2 года как у женщин, так и у мужчин ($p = 0,55$). Таким образом, среди пациентов с макропролактиномами достоверного различия не выявлено. Среди больных с микропролактиномами хотя и отмечалось статистически значимое различие в продолжительности периода от первых проявлений заболевания до установления диагноза, но оно не было значимым с клинической точки зрения. Это ставит под сомнение ранее высказанное предположение о более позднем выявлении пролактином у мужчин как факторе риска увеличения размера аденомы.

Лабораторные данные. У всех пациентов исследовали уровень общего Прл. Было выявлено статистически значимое различие этого показателя у женщин и мужчин с микроаденомами (1362,5 [927; 1737] мЕд/л в сравнении с 2785 [1563; 6014,5] мЕд/л, $p = 0,0003$) и макроаденомами (2117,0 [1138; 5546] мЕд/л в сравнении с 7774,0 [2642; 20 000] мЕд/л, $p = 0,0001$). В группе гиперпролактинемии неопухолевого генеза статистически значимой разницы в уровне общего Прл не выявлено (у мужчин 902,0 [698,0; 1174,0] мЕд/л, у женщин 958,0 [820,0; 1324,0] мЕд/л, $p = 0,23$) (рис. 2).

Методом ПЭГ-преципитации определяли содержание мПрл и макропролактина.

Было выявлено статистически значимое различие в уровне мПрл у женщин и мужчин с макроаденомами: 1888,0 [1044; 3904] и 4901 [1708; 14025] мЕд/л соответственно ($p = 0,04$).

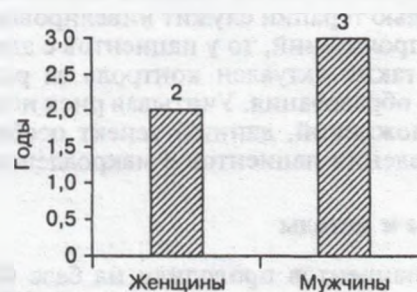


Рис. 1. Период от появления клинических симптомов до установления диагноза.



Рис. 2. Уровень общего Прл у мужчин и женщин с синдромом гиперпролактинемии различного генеза.

В группе пациентов с микроаденомами уровень мПрл составил 954,0 [615,5; 1352] мЕд/л у женщин и 2026,5 [405,5; 3460;5] мЕд/л у мужчин ($p = 0,146$); среди лиц с гиперпролактинемией неопухольевого генеза уровень Прл составил 434 [298; 766] мЕд/л у женщин, 378 [238; 819] мЕд/л у мужчин ($p = 0,468$) (рис. 3).

По данным литературы, у 18–25% пациентов с гиперпролактинемией отмечается макропролактинемия. Известно, что феномен макропролактинемии чаще встречается среди лиц с умеренно повышенным уровнем общего Прл: 1000–1500 мЕд/л при идиопатической форме заболевания [19]. Макропролактинемия была выявлена у 64 (22,3%) пациентов (51 женщина и 13 мужчин) (рис. 4).

В группе пациентов с феноменом макропролактинемии уровень общего Прл составил 1080 [922; 1324] мЕд/л у женщин и 1004 [698; 1600] мЕд/л у мужчин; уровень мПрл — соответственно 271 [222; 331] и 251 [182; 444] мЕд/л.

Феномен макропролактинемии был выявлен и у пациентов с наличием аденомы гипофиза, что в целом соответствует данным других исследований [19]. У 12 человек (7 женщин и 5 мужчин) имелась микроаденома, у 5 (1 женщина и 4 мужчин) — макроаденома. В этой группе уровень общего Прл составил 1055 [947; 1509] мЕд/л у женщин и 1253 [887; 1770] мЕд/л у мужчин, а мПрл — соответственно 248 [193; 302] и 265 [182; 444] мЕд/л.

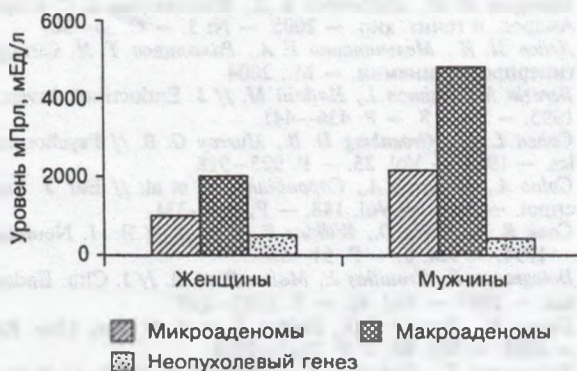


Рис. 3. Уровень мПрл у мужчин и женщин с синдромом гиперпролактинемии различного генеза.



Рис. 4. Пациенты с феноменом макропролактинемии и без него.

Исследование содержания макропролактина в сыворотке крови у мужчин и женщин показало, что феномен макропролактинемии выявлен в 22,3% случаев при гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухольевого генеза. Уровень мПрл у 9 мужчин и 2 женщин с феноменом макропролактинемии и аденомами гипофиза превышал референсные значения. Этим пациентам проводилась медикаментозная терапия каберголином. Оценивать эффективность лечения целесообразно не по уровню общего Прл, а по уровню мПрл.

Особенности нейровизуализации

Как было указано выше, по результатам проведения МРТ среди обследованных нами женщин с опухолевым генезом гиперпролактинемии микроаденомы были выявлены у 40 (56%) из 71, а макроаденомы — у 31 (44%). Микропролактиномы отмечены у 29 (27%) из 107 мужчин, а макропролактиномы — у 78 (73%).

При сравнении размеров макроаденом у женщин и мужчин было показано, что максимальный диаметр у мужчин составил в среднем 20 [8; 52] мм, в то время как у женщин — 16 [12; 20] мм ($p = 0,0001$).

При оценке характера роста пролактином были выделены пациенты с инвазивными аденомами. В качестве критерия инвазивности учитывалось распространение аденомы в кавернозный синус с охватом внутренней сонной артерии и признаками сдавления хиазмы по данным МРТ. В результате анализа данных МРТ было выявлено 9 (30%) аденом с инвазивным ростом у женщин и 27 (34%) аденом у мужчин ($p = 0,39$). Гигантских аденом у женщин в группе исследования не было, в то время как в группе мужчин выявлено 4 опухоли более 40 мм в диаметре. Значительное различие в размерах аденом у мужчин и женщин соответствует отдельным данным литературы [10, 11, 16]. Большие размеры пролактином объясняют более частое появление неврологических жалоб у мужчин. Так, среди больных с макропролактиномами одной из ведущих жалоб у мужчин по сравнению с женщинами является жалоба на головные боли ($p = 0,0005$).

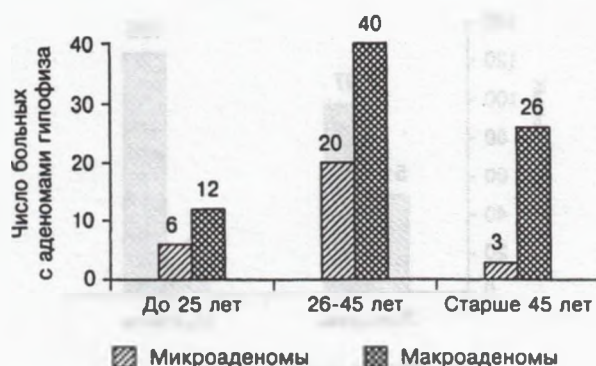


Рис. 5. Количество аденом гипофиза в разных возрастных группах.

Сравнение пациентов разных возрастных групп

Мы разделили пациентов на возрастные группы: до 25 лет, 26–45 лет и старше 45 лет. Обращает на себя внимание различие по частоте макро- и микроаденом у мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы (рис. 5).

Выявлено статистически значимое различие в уровне общего Прл у женщин и мужчин во всех возрастных группах. В группе до 25 лет медиана Прл составила 2274,5 [738; 9760,5] мЕд/л у мужчин и 1286 [835; 2117] мЕд/л у женщин ($p = 0,028$); в группе от 26 до 45 лет — 2799,0 [1174; 9276] и 1138,0 [864; 1629] мЕд/л соответственно ($p = 0,001$); в группе старше 46 лет 7179 [2245; 20000] и 1070 [865; 1718] мЕд/л соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 6).

Однако при исследовании мПрл достоверное различие выявлено только в группе старше 45 лет (5932 [2080; 8272] мЕд/л у мужчин, 818 [445; 1448] мЕд/л у женщин, $p < 0,0001$). В двух других возрастных группах статистически значимой разницы не отмечено: медиана мПрл составила 645 [349; 6124] мЕд/л у мужчин и 731,5 [364; 1604] мЕд/л у женщин ($p = 0,084$) в группе до 25 лет и 899,9 [345; 2044] и 782 [331; 1288] мЕд/л соответственно в группе от 26 до 45 лет ($p = 0,775$) (рис. 7).

Таким образом, гендерные различия при гиперпролактинемии, особенно опухолевого генеза, представляются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Несомненный интерес вызывают иммуногистохимические исследования опухолевых тканей, а также вопросы консерватив-

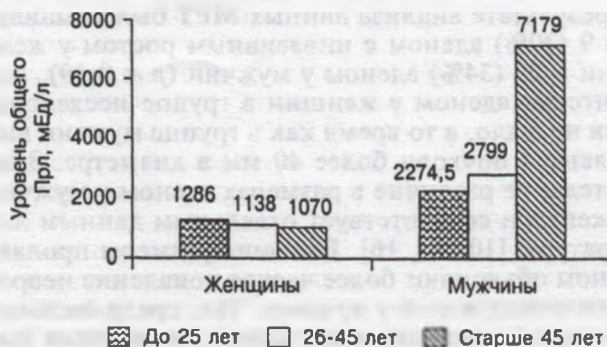


Рис. 6. Уровень общего Прл в разных возрастных группах.

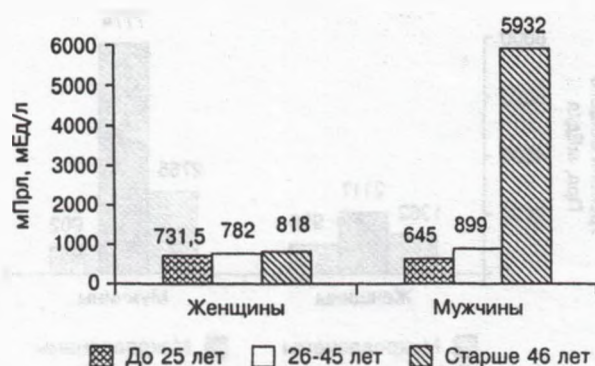


Рис. 7. Уровень мПрл в разных возрастных группах.

ной терапии у мужчин и женщин с гиперпролактинемией различного генеза.

Выводы

1. Мужчины с синдромом гиперпролактинемии и опухолевого, и неопухолевого генеза старше, чем женщины. Среди больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза (как мужчин, так и женщин) преобладают лица репродуктивного возраста.

2. Макропролактинемы у мужчин встречаются чаще, чем у женщин ($p = 0,0001$).

3. Размеры макроаденом у мужчин значительно превышают размеры макроаденом у женщин ($p = 0,0001$). Гигантские опухоли выявлены только в группе мужчин.

4. Установление диагноза гиперпролактинемии относительно появления первых симптомов заболевания у мужчин происходит позднее, чем у женщин ($p = 0,0001$).

5. Уровень Прл у мужчин с гиперпролактинемией опухолевого генеза значительно выше, чем у женщин ($p = 0,04$).

6. Феномен макропролактинемии выявляется у пациентов как с опухолевым, так и с неопухолевым генезом гиперпролактинемии, но статистически значимо чаще при неопухолевом генезе. Наличие либо отсутствие клинических проявлений определяется процентным содержанием макропролактина в сыворотке крови, а не уровнем общего Прл.

ЛИТЕРАТУРА

- Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С. и др. // Андрол. и генит. хир. — 2005. — № 3. — С. 34–38.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Синдром гиперпролактинемии. — М., 2004.
- Berezin M., Shimon I., Hadani M. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 436–441.
- Cohen L. M., Greenberg D. B., Murray G. B. // Psychosomatics. — 1984. — Vol. 25. — P. 925–928.
- Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 325–331.
- Cook R. J., Uttley D., Wilkins P. R. et al. // Br. J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 8. — P. 51–55.
- Delagrangue E., Trouillas J., Maiter D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2102–2107.
- Dupuy M., Derome P. J., Peillon F. et al. // Sem. Hôp. Paris. — 1984. — Vol. 60. — P. 2943–2954.
- Eversmann T., Eichinger R., Fahbusch R. et al. // Schweiz. Med. Wschr. — 1981. — Bd 111. — S. 1782–1789.
- Fahie-Wilson M. N. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1434–1436.

11. Hulting A. L., Muhr C., Lundberg P. O., Wemer S. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217. — P. 101–109.
12. Jackson J. A., Kleerekoper M., Parfitt A. M. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 543–545.
13. Mindermann T., Wilson C. B. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1994. — Vol. 41. — P. 359–364.
14. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 25. — P. 549–554.
15. Ramot Y., Rapoport M. J., Hagag P., Wysenbeek A. J. // Gynecol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10, N 6. — P. 397–400.
16. Somma M., Beauregard H., Rasio E. // Neurochirurgie. — 1981. — Vol. 27. — P. 37–39.
17. St. Jean E., Blain F., Comtois R. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1996. — Vol. 44. — P. 305–309.
18. Strachan M. W., Teoh W. L., Don-Wauchope A. C. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2003. — Vol. 59, N 3. — P. 339–346.
19. Suliman A. M., Smith T. P., Gibney J., McKenna T. J. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1504–1509.

Поступила 18.03.09

© Р. В. РОЖИВАНОВ, Д. Г. КУРБАТОВ, 2009

УДК 616.681-008.64-085.357-036.8

Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ АНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА УНДЕКАНОАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОГОНАДИЗМОМ

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

С целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии был проведен ретроспективный анализ 40 историй болезней пациентов с гипогонадизмом. На фоне терапии уровни гемоглобина и гематокрита статистически значимо возрастали, что не препятствовало ее продолжению и не вызывало у пациентов серьезных нежелательных явлений. Не отмечено статистически значимого изменения объема предстательной железы и простат-специфического антигена (ПСА) на фоне андрогенной терапии. Клинически значимое повышение ПСА было выявлено у 12,5% пациентов и характерно для лиц с исходным уровнем ПСА более 2,5 нг/мл, а также для больных акромегалией. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о гематологической и урологической безопасности применения заместительной андрогенной терапии.

Ключевые слова: андрогенная терапия, безопасность.

R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov

HEMATOLOGICAL AND UROLOGICAL ASPECTS OF THE SAFETY OF ANDROGEN SUBSTITUTION THERAPY USING LONG-ACTING TESTOSTERONE UNDECANOATE IN PATIENTS WITH HYPOGONADISM

Endocrinological Research Centre, Federal Agency for High Medical Technologies, Moscow

The objective of this work was to evaluate hematological and urological safety of androgen substitution therapy by retrospective analysis of 40 medical histories of patients with hypogonadism. It was shown that treatment with testosterone undecanoate resulted in a significant increase of hemoglobin concentration and packed cell volume that did not however cause serious adverse events and did not require withdrawal of therapy. No statistically significant changes in prostate size or prostate specific antigen (PSA) level were documented in patients receiving androgen therapy. Clinically significant elevation of PSA was apparent in 12.5% of the patients in whom its initial level exceeded 2.5 ng/ml and also in patients with acromegaly. To conclude, the data obtained in this study point out to hematological and urological safety of androgen substitution therapy.

Key words: androgen therapy, safety

Нередко при назначении андрогенной терапии с целью лечения гипогонадизма у большинства врачей возникает вопрос о ее безопасности и в первую очередь о влиянии на предстательную железу. Хотя в исследованиях не было отмечено корреляции между уровнем тестостерона в плазме и частотой развития рака предстательной железы, известно, что субклинический рак предста-

тельной железы может манифестировать на фоне андрогенной терапии, а доказанный рак предстательной железы является абсолютным противопоказанием ее назначению [1, 2, 4]. Соответственно возникает вопрос о возможности проведения андрогенной терапии в группах риска по раку предстательной железы. Кроме того, терапия тестостероном у пожилых мужчин часто приводит к значительному увеличению уровня эритроцитов и гемоглобина [5]. У молодых здоровых индивидуумов, получающих андрогены в связи с сексуальной дисфункцией, также отмечаются подобные эффекты [3].

В связи с вышесказанным было предпринято исследование с целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом.

Сведения об авторах

Для контактов:

Роживанов Роман Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Телефон: +79032412802
e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. отделением андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.