

6. Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого / М. Ю. Вальков [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2003. — № 5. — С. 647–651.
7. Акимов, А. А. Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей / А. А. Акимов, Н. В. Ильин // *Вопр. онкол.* — 2005. — № 6. — С. 647–655.
8. Saunders, M. The implications of the chart trial for the treatment of non-small cell lung cancer / M. Saunders // *Lung Cancer.* — 2000. — Vol. 29, № 2. — P. 177–178.
9. Канаев, С. В. Современные технологии дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей / С. В. Канаев // *Вопр. онкол.* — 2006. — № 5. — С. 582–589.
10. Проблема дозы в современной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого / В. П. Харченко [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопас.* — 2007. — Т. 52, № 3. — С. 61–70.
11. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy / J. S. Belderbos [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 66, № 1. — P. 126–134.
12. Мардынский, Ю. С. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого / Ю. С. Мардынский, А. Г. Золотков, Д. В. Кудрявцев // *Вопр. онкол.* — 2006. — № 5. — С. 499–504.
13. Cox, J. D. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials / J. D. Cox // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 493–498.
14. Dose, volume, and tumor control predictions in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer / J. Willner [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 382–289.
15. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study / F. M. Kong [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, № 2. — P. 324–333.

Поступила 15.04.2010

УДК 616-085:615.357.631]:616.379-008.64

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНЫМ АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Василькова¹, Т. В. Мохорт²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В настоящее время резко возрос интерес к проблеме возрастного андрогенного дефицита у мужчин как практически здоровых, так и с различными эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом 2 типа. Часто уменьшение уровня тестостерона, наблюдаемое у тучных больных, ведет к развитию инсулинорезистентности; большинство больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением вследствие инсулинорезистентности, которая является одной из ведущих причин СД 2 типа. В исследованиях последних лет убедительно показано, что введение препаратов тестостерона приводит к улучшению параметров метаболического синдрома. В нашей работе мы показали, что гель тестостерона является эффективным препаратом для андрогензаместительной терапии у больных СД 2 типа, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинико-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

Ключевые слова: тестостерон, сахарный диабет 2 типа, мужчины, заместительная гормональная терапия.

PRACTICES OF USING TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY IN MALE PATIENTS WITH ANDROGEN DEFICIENCY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. N. Vasilkova¹, T. V. Mokhort²

¹Gomel State Medical University

²Belorussian State Medical University, Minsk

Androgen deficiency in the aging male has become a topic of increasing interest both healthy men and with various endocrinology diseases, including type 2 diabetes mellitus. The low level of testosterone in obese men is reason of insulin resistance which leads to the type 2 diabetes mellitus. Many reports have shown that testosterone replacement therapy leads to improvement of parameters of a metabolic syndrome. Investigation and treatment androgen deficiency allow not only prevent diabetes type 2, but also have a good control of diabetes. In our work we have shown that testosterone gel is an effective preparation for androgen replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, allowing not only to restore normal level of testosterone but also to control of weight, lipids, insulin resistance and bone mineral density.

Key words: androgen deficiency, diabetes type 2, male, testosterone replacement therapy.

Введение

Процесс старения — неизбежный этап жизни человека, сопровождающийся различными изменениями в эндокринной системе, в том числе уменьшением выработки половых гормонов.

В настоящее время резко возрос интерес к проблеме возрастного андрогенного дефицита у мужчин как практически здоровых, так и с различными эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Ряд исследований подтверждает взаимосвязь между СД 2 типа и степенью выраженности андрогенного дефицита. Так, J. Morley [1] отметил выраженное снижение уровня тестостерона у больных СД 2 типа. В многоцентровом исследовании Telesom [2] выявлена отрицательная связь между уровнем у испытуемых тестостерона и инсулина. Во многих случаях при СД отмечается хроническая декомпенсация заболевания, которая способствует снижению синтеза и секреции тестостерона [3]. Часто уменьшение уровня тестостерона, наблюдаемое у тучных больных, ведет к развитию инсулинорезистентности [4]; большинство больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением вследствие инсулинорезистентности, которая является одной из ведущих причин СД 2 типа.

Дефицит тестостерона часто бывает выражен у мужчин с СД 2 типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Недостаток тестостерона ведет к усилению инсулинорезистентности и затрудняет компенсацию СД. Известно, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) оказывают ингибирующее влияние на синтез глобулина, переносящего половые стероиды (ГСПС), в печени; следовательно, уровень ГСПС может служить маркером гиперинсулинемии.

Поскольку информации о влиянии заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона на основные клинико-метаболические показатели у больных СД 2 типа с возрастным андрогенодефицитом недостаточно, нами изучена динамика основных проявлений возрастного андрогенного дефицита и инсулинорезистентности на фоне терапии гелем тестостерона.

В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ) было проведено скрининговое обследование пациентов с СД 2 типа с целью выявления возрастного андрогенодефицита и последующего назначения препарата тестостерона. В исследовании включали пациентов с уровнем баллов по шкале AMS (Опросник симптомов старения мужчин) > 27, уровень ПСА (простат-специфический антиген) не более 4 нг/мл, ОбщТ < 12 нмоль/л или свТ < 250 пмоль/л.

Критериями исключения были: рак предстательной железы, рак молочной железы, уровень ПСА больше 4,0 нг/мл, с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы тяжелой или средней степени, с аллергией на препараты тестостерона, с гематокритом $\geq 52\%$, с синдромом ночного апноэ, с сердечной недостаточностью (НПБ и более), с острой коронарной патологией или острым нарушением мозгового кровообращения. Отдельно обраща-

лось внимание на согласие пациента на лечение и его комплаентность.

В результате было отобрано 27 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст $55,3 \pm 2,7$ года) с длительностью заболевания $7,54 \pm 5,55$ лет. Все пациенты получали либо таблетированные сахароснижающие препараты, либо инсулинотерапию, либо комбинированное лечение. Все пациенты получали заместительную терапию препаратами тестостерона (Андрогель, Солвей Фарма) подкожно по 1 пакетику (5 г 1 % геля, содержащего 50 мг тестостерона) на область плеча или предплечья. Препарат наносился на чистую, сухую кожу каждое утро в течение 6 месяцев.

Методы исследования

Как указывалось выше, перед включением в исследование у пациентов был собран анамнез и проведено анкетирование по опроснику AMS. Эффективность назначенного лечения оценивали по динамике изменения общего тестостерона в сыворотке крови. Исследование выполняли исходно и через 6 месяцев. Также определяли уровень ГСПС и свободный тестостерон (свТ), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липополисахариды очень низкой плотности (ЛПОНП), липополисахариды низкой плотности (ЛПНП), липополисахариды высокой плотности (ЛПВП)), уровень ПСА, содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, определяли окружность талии (ОТ), оценивали ИМТ, гемоглобин, гематокрит. Динамику изменения костной ткани оценивали при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате GE Lunar Prodigy Advance (США).

Ежемесячно пациенты опрашивались на наличие любых нежелательных явлений, возникших в течение периода наблюдения.

Перед началом терапии всем пациентам проводилось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы («Aloka SSD-650»).

Для контроля безопасности лечения уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровень гемоглобина, гематокрит оценивали через 3 месяца после начала заместительной гормональной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась средствами программы SPSS v 17.0 (SPSS Japan, Tokyo, Japan).

Результаты и их обсуждение

Из 27 человек шестимесячный курс терапии закончили 26 (96,2 %). Один пациент закончил шестимесячный курс лечения, однако не явился на контрольное обследование. Таким образом, оценку эффективности приема тестостерона выполняли по результатам наблюдения за 26 пациентами.

Отмечалось достоверное снижение среднего балла по опроснику AMS через 6 месяцев терапии в сравнении с исходным уровнем (30,31 ± 7,39 против 40,12 ± 13,13, p = 0,001).

Основными показателями, характеризующими качество терапии препаратами тестостерона, был уровень общего тестостерона (таблица 2).

Таблица 1 — Динамика тяжести клинической симптоматики в ходе андрогензаместительной терапии

Баллы	17–26	27–36	37–49	> 50
Выраженность клинических симптомов андрогенного дефицита	Не выражены	Слабо выражены	Средней выраженности	Резко выражены
% исходно и после 6 месяцев	17,8 / 38,5	29,8 / 46,2	27,9 / 11,5	24,4 / 3,7
Разница (Δ) оценочного показателя	20,7	16,4	-16,4	-20,7

Таблица 2 — Динамика показателей общего тестостерона исходно и через 6 месяцев гормональной заместительной терапии препаратами тестостерона

Параметры	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	4,65 (2,70; 6,10)	13,65 (12,60; 15,20)	< 0,001

Кроме общего тестостерона мы оценивали также динамику изменения свободного тестостерона и ГСПС, которая представлена на рисунке 1.

Как видно на рисунке 1, в ходе шестимесячной заместительной терапии отмечалось повышение уровней общего и свободного тестостерона и снижение уровня ГСПС с 4,65 нмоль/л до 13,65 нмоль/л, со 106 пмоль/л до 426 пмоль/л, с 43,75 нмоль/л до 30,4 нмоль/л соответ-

ственно, что свидетельствует о достижении андрогензаместительного эффекта при проводимой терапии.

Для оценки влияния заместительной терапии препаратами тестостерона на показатели липидного спектра нами было изучено состояние данных показателей исходно и через 6 месяцев терапии. Сравнительный анализ лабораторных показателей липидного спектра представлен в таблице 3.

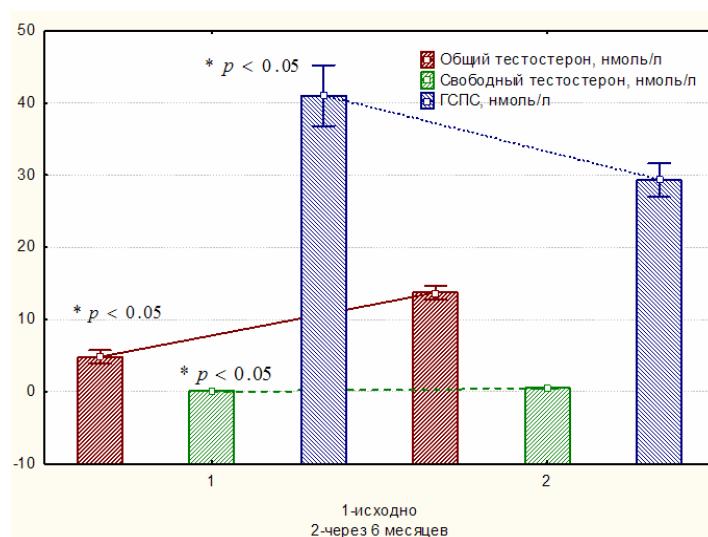


Рисунок 1 — Динамика изменения общего тестостерона, свободного тестостерона, ГСПС исходно и через 6 месяцев заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона

Таблица 3 — Динамика изменений показателей липидного спектра в ходе заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона

Параметры	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	P
Общий ХС, ммоль/л	5,30 (4,27; 6,45)	5,20 (4,20; 5,93)	0,473
ТГ, ммоль/л	2,09 (1,37; 3,42)	1,33 (1,12; 1,62)	0,002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,86; 1,14)	1,24 (1,04; 1,45)	0,067
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,35 (1,27; 3,29)	2,12 (1,23; 2,68)	0,419

В целом по группе в результате шестимесячного курса приема заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона отмечено статистически достоверное снижение уровня триглицеридов с 2,09 (1,37; 3,42) до 1,33 (1,37; 3,42) ммоль/л ($p < 0,05$).

Кроме этого отмечено улучшение компенсации СД, что подтверждено снижением уровня HbA1c через 6 месяцев с 8 % (6,93; 10,68) до 6,8 % (5,90; 8,15) при отсутствии изменений лечения.

Отмечалось также улучшение стандартных критериев метаболического синдрома, а имен-

но: ОТ до лечения составляла 107,50 (97,75; 121,25) см, а через 6 месяцев — 100,0 (95,0; 105,0) см; и нестандартных: уровень лептина снизился в ходе терапии с 10,0 (4,0; 22,7) до 5,25 (4,03; 8,23) нг/мл, НОМА-IR — с 4,37 (1,98; 5,76) до 2,46 (1,98; 3,04), при $p < 0,05$.

Со стороны изменений костной системы также наблюдалась положительная динамика, что выразилось в повышении Т-критерия L1-L4, Т-критерия правой шейки бедра и Т-критерия левой шейки бедра ($p = 0,03$, $p = 0,004$, $p = 0,012$ соответственно) (таблица 4).

Таблица 4 — Состояние костной ткани до и после заместительной терапии препаратами тестостерона

Показатели	До лечения ($m \pm SD$)	Через 6 месяцев ($m \pm SD$)	P
МПК L ₁ -L ₄	1,06 ± 0,19	1,16 ± 0,17	0,049
Т-критерий L ₁ -L ₄	-1,23 ± 1,05	-0,58 ± 1,08	0,026
МПК ПШБ	1,02 ± 0,15	1,02 ± 0,15	1,000
Т-критерий ПШБ	0,07 ± 1,04	0,72 ± 0,84	0,004
МПК ЛШБ	1,03 ± 0,11	1,15 ± 0,21	0,02
Т-критерий ЛШБ	0,12 ± 1,12	0,83 ± 0,92	0,012

Достоверных различий в уровне СРБ, ИМТ, гемоглобина, гематокрита, ПСА ($p > 0,05$) на протяжении всего курса лечения не было получено.

Переносимость препарата была хорошей. Нежелательных явлений (кожных проявлений в виде эритемы, акне, сухости кожи, аллергических реакций, изменений со стороны предстательной железы и т. д.), возникновение которых могло иметь вероятную связь с проводимым лечением, зарегистрировано не было. Отмечен один случай обострения подагры, возникший на 2 день приема препарата, потребовавший госпитализации пациента. При дальнейшем приеме андрогеля признаков обострения подагры не было, поэтому данный случай был расценен как обострение, связанное с погрешностями питания.

По данным опроса все пациенты в ходе терапии отмечали улучшение общего самочувствия, нормализацию сна, уменьшение раздражительности и тревожности, повышение физической активности, улучшение мышечной силы.

Несмотря на большой спектр лекарственных препаратов для восполнения андрогенодефицита и огромный опыт применения заместительной гормональной терапии препаратами андрогенов, в нашей стране до настоящего времени данная терапия не приобрела широкого распространения. При инициации терапии всегда необходимо соотносить пользу и риск. Сложным остается вопрос о влиянии заместительной терапии андрогенами на некоторые системы мужского организма. В большинстве исследований отмечается положительное воздействие этих препаратов на либидо, минеральную плотность костей, мышечную массу и силу, жизненную энергию. Заместительная те-

рапия андрогенами не оказывает влияния на память и когнитивные функции. Однако оценка влияния андрогенов на предстательную железу и сердечно-сосудистую систему в пожилом возрасте неоднозначна, что ограничивает распространение данной терапии.

Как было установлено в ряде исследований, одним из определяющих факторов развития ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома у мужчин является дефицит тестостерона. Так, Simon D. и соавт. при обследовании 1292 мужчин (Telecom Study) обнаружили четкую отрицательную корреляцию между уровнями тестостерона и инсулина [5]. Chen R. Y. и соавт. показали, что уровень общего тестостерона у мужчин с МС ниже, чем у здоровых, при этом выявлена обратная корреляция между его концентрацией и окружностью талии, а также уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности [6].

В исследованиях последних лет убедительно доказано, что введение препаратов тестостерона приводит к улучшению параметров метаболического синдрома. В частности, применение оксандролон по 20 мг в день в течение 12 недель способствовало значимому уменьшению количества абдоминальной жировой ткани и увеличению чувствительности к инсулину [7]. По другим данным, трехмесячная заместительная терапия препаратами тестостерона улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровни HbA1c, гликемии натощак и общего холестерина, а также уменьшает окружность талии [8]. Аналогичные результаты были получены Liu P. Y. и соавт. на фоне лечения хорионическим гонадотропином [9].

Мы в ходе проведения шестимесячной заместительной гормональной терапии получили схожие результаты. В течение данного периода времени отмечалось достоверное уменьшение окружности талии ($p = 0,025$), снижение НОМА-IR ($p = 0,017$), лептина ($p = 0,04$), триглицеридов ($p = 0,002$), т. е. данная терапия привела к улучшению параметров МС и увеличению чувствительности к инсулину, что выразилось достоверным снижением уровня HbA1c ($p = 0,008$).

В ранее публиковавшихся работах указывалось положительное влияние андрогензаместительной терапии на состояние костной ткани [10].

В нашем исследовании также отмечено повышение МПК L1-L4 и МПК ЛШБ ($p < 0,05$). А также наблюдалось повышение Т-критерия L1-L4, Т-критерия ПШБ и Т-критерия ЛШБ ($p = 0,03$, $p = 0,004$, $p = 0,012$ соответственно).

Таким образом, гель тестостерона является эффективным препаратом для андрогензаместительной терапии у больных СД 2 типа, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинικο-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Morley, J. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations / J. Morley // *Diabet. Metab.* — 1998. — № 15 (4). — P. 41–46.
2. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factor healthy adult men: The telecom Study / D. Simon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — № 82 (2). — P. 682–685.
3. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control / J. Romeo [et al.] // *J. Urol.* — 2000. — № 163 (3). — P. 788–791.
4. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913 / G. Tibblin [et al.] // *Diabetes.* — 1996. — № 45 (11). — P. 1605–1609.
5. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study / D. Simon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — № 82 (2). — P. 682–685.
6. Chen, R. Y. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men / R. Y. Chen, G. A. Wittert, G. R. Andrews // *Diabetes Obes Metab.* — 2006. — № 8 (4). — P. 429–435.
7. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men / E. T. Schroeder [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — № 89 (10). — P. 4863–4872.
8. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2006. — № 154 (6). — P. 899–906.
9. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin / P. Y. Liu [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2003. — № 148 (1). — P. 55–66.
10. Oral Testosterone Supplementation Increases Muscle and Decreases Fat Mass in Healthy Elderly Males With Low-Normal Gonadal Status / G. A. Wittert [et al.] // *J. Gerontol. Series Biol. Sci. Med. Sci.* — 2003. — № 58. — P. 618–625.

Поступила 29.04.2010

УДК 616.441-006:618.19-006

СОЧЕТАННАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ (обзор литературы)

И. А. Васюхина

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Представлены современные данные о возможных взаимосвязях между функциональным состоянием щитовидной железы и формированием дисгормональных заболеваний молочной железы.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, функциональное состояние щитовидной железы, мастопатия, дисгормональные заболевания молочной железы.

COMBINED BENIGN THYROID AND MAMMARY GLANDS PATHOLOGY (literature review)

I. A. Vasiukhina

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Present-day data of possible correlations between functional status of thyroid gland and dyshormonal hyperplasia of mammary gland are presented in this article.

Key words: thyroid hormones, functional status of thyroid gland, mastopathy, mammary gland dyshormonal disease.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее часто встречающихся в клинической практике эндокринных расстройств. Щитовидная железа является одним из органов нейроэндокринной системы, оказывающим значи-

тельное влияние на разнообразные физиологические и клеточные функции, включая рост, развитие и обмен веществ в целом [1]. По данным ВОЗ, только за последние пять лет абсолютный прирост вновь выявленных заболева-