

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

**Д.М. Ниткин**

**Возрастные нарушения андрогенного статуса в  
развитии доминирующих неинфекционных  
урологических болезней**

Учебно-методическое пособие

2-е издание

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2020

УДК: 616.6-02-092:616.1/.8:577.175.62-053(075.9)

ББК: 56.9я73

Н 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного  
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»  
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

**Автор:**

*Ниткин Д.М.*, ректор ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», профессор кафедры урологии и нефрологии, доктор медицинских наук, профессор

**Рецензенты:**

*Ролевич А.И.*, заведующий лабораторией онкоурологических патологий РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, доктор медицинских наук

*Кафедра* урологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Н 69

**Ниткин, Д.М.**

Возрастные нарушения андрогенного статуса в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней : учеб.-метод. пособие ; 2-е изд. / Д.М. Ниткин. – Минск : БелМАПО, 2020 – 114 с.

ISBN 978-985-584-475-5

Учебно-методическое пособие содержит актуальные данные об этиологии, механизмах развития, диагностике, лечении и профилактике возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов урологического профиля. Отдельное внимание уделяется этиопатогенетическому значению висцерального ожирения, метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней (доброкачественной гиперплазии, симптомов нарушенного мочеиспускания, мочекаменной болезни, сексуальных дисфункций и мужского бесплодия). Даны рекомендации по лечению возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов урологического профиля.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Урология», «Эндокринология», «Общая врачебная практика», «Терапия», а также повышения квалификации врачей-урологов, врачей-андрологов, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК: 616.6-02-092:616.1/.8:577.175.62-053(075.9)

ББК: 56.9я73

ISBN 978-985-584-475-5

© Ниткин Д.М., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УЧЕНИЯ О ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЯХ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН.....	7
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	19
Возрастные нарушения андрогенного статуса и доброкачественная гиперплазия предстательной железы.....	19
Метаболический синдром и мочекаменная болезнь.....	25
Сексуальные дисфункции у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса.....	32
Мужское бесплодие и возрастные нарушения андрогенного статуса.....	38
ДИАГНОСТИКА ВНАС У ПАЦИЕНТОВ С ДОМИНИРУЮЩИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ УРОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ.....	47
Клиническое обследование.....	47
Клинико-лабораторное обследование.....	53
Клинико-лабораторные показатели андрогенного статуса у здоровых лиц.....	57
Инструментальное обследование.....	60
Многоуровневый алгоритм клинико-лабораторной диагностики синдрома возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов с урологической патологией.....	61
ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ.....	66
Зависимость клинического проявления симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ, от степени выраженности андрогенных и метаболических нарушений.....	66
Математическая модель оценки риска оперативного лечения ДГПЖ у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса.....	69

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	73
Зависимость мочевой экскреции литогенных субстанций от клинических и клинико-лабораторных проявлений возрастных нарушений андрогенного статуса.....	73
Факторы риска рецидивного мочевого камнеобразования у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса.....	75
Математическая модель прогноза рецидивного камнеобразования у пациентов с метаболическим синдромом и возрастным андрогенным дефицитом.....	77
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АНДРОГЕННОГО СТАТУСА, ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СПЕРМОПЛАЗМЫ НА ПАРАМЕТРЫ ЭЯКУЛЯТА.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА .....	84
Немедикаментозные методы лечения возрастных нарушений андрогенного статуса.....	84
Медикаментозные методы лечения возрастных нарушений андрогенного статуса.....	87
Гормональная терапия возрастных нарушений андрогенного статуса.....	92
Эффективность и безопасность гормональной терапии возрастного андрогенного дефицита у пациентов с ДГПЖ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

## ВВЕДЕНИЕ

Этиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, методы лечения и профилактики возрастных нарушений андрогенного статуса у мужчин являются темой повышенного интереса врачей различных специальностей: урологов, эндокринологов, кардиологов, сексологов, психотерапевтов. Возрастные нарушения андрогенного статуса могут способствовать возникновению целого ряда как урологических (мочекаменная болезнь, мочекислый диатез, хронические болезни почек, почечно-клеточный рак, симптомы нижних мочевых путей, заболевания предстательной железы, сексуальные дисфункции, мужское бесплодие), так и не урологических (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз, депрессия, онкологические болезни других локализаций) заболеваний. На сегодняшний день данная проблема является мультидисциплинарной и оказывает существенное влияние на состояние мужского здоровья в целом, что определяет ее актуальность с позиции масштабного научного исследования.

Целый ряд урологических болезней является андрогензависимыми, а клинические проявления некоторых из них определяются гормональным фоном. Последствия нарушений андрогенного статуса у мужчин можно рассматривать на 3 уровнях с интегральной оценкой их роли в развитии и проявлении тех или иных урологических болезней и состояний.

Первый уровень – это нарушение андрогенного статуса в период эмбриогенеза, следствием которого являются расстройства процессов маскулинизации гениталий. Клиническими проявлениями таких расстройств являются: гипоспадия, крипторхизм, истинный и ложный мужской гермафродитизм (интерсексуальность).

Второй уровень – это нарушения андрогенного статуса и гормональной регуляции в период полового созревания у мальчиков (12 – 18 лет). Снижение андрогенных влияний в этот период проявляется синдромом задержки полового развития. Конституциональная задержка роста и пубертата является наиболее частой формой нарушения созревания у мальчиков. На ее долю приходится приблизительно 60-80% всех форм задержанного пубертата (5 % мальчиков в популяции).

Третий уровень – это нарушения андрогенного статуса у мужчин, которые проявляются с возрастом, и получивших название возрастного андрогенного дефицита. В силу медленно прогрессирующего характера возрастных гипоталамо-гипофизарно-гонадных изменений клиническая картина возрастного гипогонадизма может быть мало выраженной или вообще отсутствовать. Однако начальные изменения уже могут лежать в основе нарушений углеводного,

липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, играющих ключевую роль в развитии неинфекционной урологической патологии.

Сроки возникновения возрастного андрогенодефицита значительно варьируют. По данным Morley J. et al. и Araujo A.V. et al. статистически достоверное снижение тестостерона в сыворотке крови наблюдается у 30 % здоровых мужчин в возрасте от 25 до 75 лет. При этом после 35 лет уровень тестостерона ежегодно снижается на 1-1,6%, а уровень лютеинизирующего гормона повышается на 1,3%. С другой стороны, отмечается сильная зависимость общей урологической заболеваемости от возраста: 89,6 на 10 тысяч мужского населения в 40-45 лет и 125,6 на 10 тысяч мужского населения в 56-60 лет с пиком нарастания в возрасте 52-56 лет за счет доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочекаменной болезни и эректильной дисфункции. Это позволило сформулировать гипотезу, что у большинства мужчин старше 35 лет развитие неинфекционных урологических болезней происходит в условиях возрастных нарушений андрогенного статуса, что может свидетельствовать об их этиопатогенетическом значении в манифестации и прогрессировании доминирующей неинфекционной урологической патологии. Более того, за последние 5 лет зафиксирован рост удельного веса урологических болезней в структуре общей заболеваемости населения. Если в 2012 году этот показатель составлял 7,1%, то в 2016 он составил 9,4%. При этом наибольшее увеличение показателя наблюдалось у мужчин за счет болезней предстательной железы (ДГПЖ) и мочекаменной болезни. Темп роста удельного веса указанной патологии только за последние пять лет составил соответственно 9,4% и 5,3 %. В этой связи изучение факторов прогрессии ДГПЖ и МКБ на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса приобретает особую актуальность.

Таким образом, применение алгоритма комплексной диагностики, а также научно обоснованных клинических рекомендаций по лечению и вторичной медицинской профилактике возрастных нарушений андрогенного статуса при доминирующих неинфекционных урологических болезнях создает реальную практическую основу для снижения неинфекционной урологической заболеваемости, улучшения качества жизни современного мужчины, повышения потенциала мужского здоровья, что в совокупности окажет положительное влияние на демографическую ситуацию в Республике Беларусь.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УЧЕНИЯ О ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЯХ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН

Андрогендефицитные состояния стареющих мужчин является темой повышенного интереса у специалистов во всём мире. При этом особенно актуальным становится изучение сочетания андрогенного дефицита и компонентов метаболического синдрома, как первичных проявлений старения. Признаки данных состояний могут проявляться у мужчины уже после 35 лет. При этом сроки возникновения могут сильно варьировать. Что определяет время возникновения андрогенного дефицита и метаболического синдрома у конкретного индивидуума? Генетическая детерминация, факторы окружающей среды или их сочетание, в настоящее время остаётся загадкой. Поэтому целью современных научных исследований в этом направлении является поиск эффективных методов профилактики раннего возникновения ВАД и МС, которые сами по себе являются факторами риска целого ряда урологических и неврологических болезней [7, 19, 22, 39, 158]. По данным Morley J. et al. (2004) и Araujo A.V. et al. (2004, 2007), статистически достоверное снижение тестостерона в сыворотке крови наблюдается у 30 % здоровых мужчин в возрасте от 25 до 75 лет.

Андрогенный дефицит у мужчин, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями такими, как ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром приводит к целому комплексу патологических состояний, влияющих на качество жизни мужчины. Многочисленными исследованиями выявлена корреляция между абсолютными и относительными признаками возрастного гипогонадизма и структурными компонентами метаболического синдрома. Существуют определённые трудности с выявлением возрастных андрогендефицитных состояний у мужчин, поскольку и у нормально стареющего мужчины могут появляться схожие симптомы. В отличие от мужчин, у женщин возрастные гормональные изменения диагностируются гораздо легче из-за быстрого развития и прогрессии, что приводит к характерным менопаузальным симптомам. У мужчин возрастные гипоталамо-гипофизарно-гонадные изменения имеют медленную прогрессию, и при этом клиническая картина гипогонадизма может быть не выраженной или вообще отсутствовать у большинства мужчин.

Под гипогонадизмом понимают дефицит тестикулярной секреции андрогенов, необходимых для вирилизации, анаболических эффектов и экспрессии мужского сексуального поведения. Классификация гипогонадизма представлена на рисунке 1.

Нарушение гонадной функции у мужчин происходит медленно и является частью нормального процесса старения.



**Рисунок 1. – Классификация гипогонадизма**

Снижение продукции андрогенов у стареющих мужчин научно доказано уже более 70 лет назад, однако, только в настоящее время возникает значительный и обоснованный интерес к важности данного состояния, известного как возрастной андрогенный дефицит. Термин андропаузы является биологически неправильным и клинически не адекватным, что не позволяет проводить параллели с климактерическими состояниями, наблюдаемыми с возрастом у женщин. В женском организме репродуктивный цикл неизменно завершается при прекращении яичниковой функции. У мужчин этот процесс не является универсальным и, зачастую, едва уловим по своим клиническим проявлениям.

Термин возрастного гипогонадизма (Late Onset Hypogonadism) предложен международным обществом по исследованию стареющих мужчин, международным обществом андрологии, Европейской ассоциации урологии вместо существующих ранее терминов «андропауза», «частичный андрогенный дефицит стареющего мужчины». Под возрастным гипогонадизмом понимают клинический и биохимический синдром, связанный со старением и



характеризующийся дефицитом сывороточного тестостерона в сочетании с типичными симптомами. Такими типичными симптомами являются:

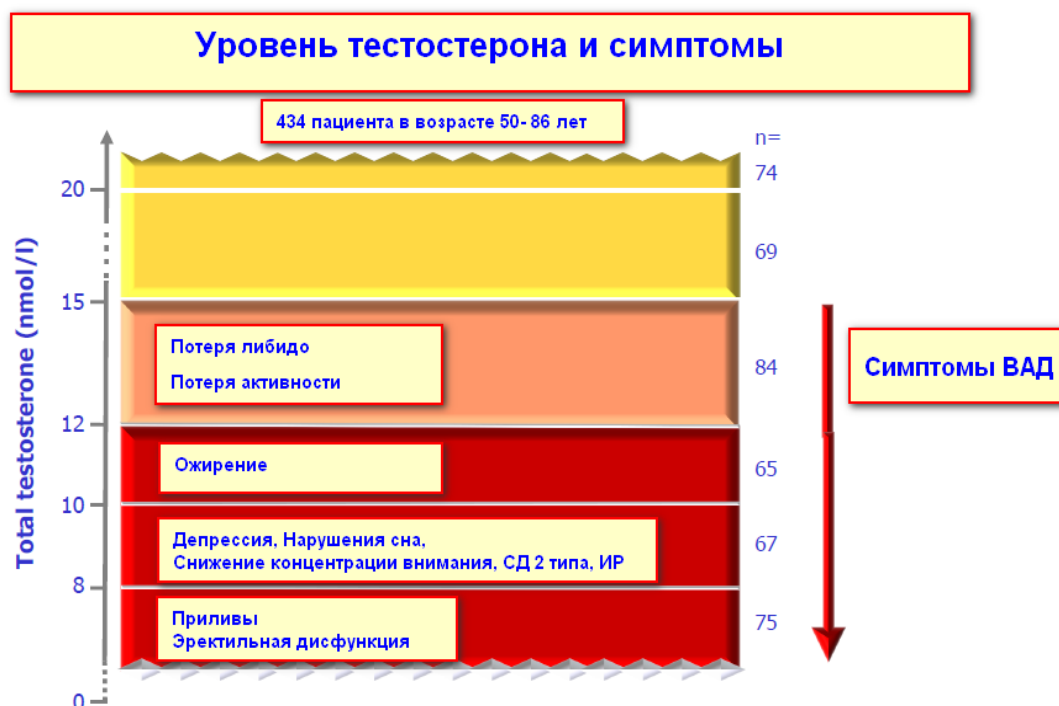
- тревога,
- раздражительность,
- нарушения сна,
- депрессия,
- потливость,
- снижение либидо,
- снижение сексуальной активности,
- снижение силы эрекции,
- снижение мышечной силы,
- повышение доли висцерального жира,
- снижение плотности костной ткани,
- снижение роста волос.

Это состояние может приводить к значительному ухудшению качества жизни и нарушать функцию различных органов и систем организма. При этом частота выявления жалоб у мужчин с возрастным гипогонадизмом выглядит следующим образом (по данным Pollanen P., 2001) (таблица 1.1).

Таблица 1. – Структура жалоб у мужчин среднего возраста (50-59 лет) при диагностированном возрастном гипогонадизме

<b>Жалоба</b>	<b>Частота</b>
Затруднения в концентрации внимания	79%
Боль в суставах и мышцах	75%
Потливость	59%
Нарушения сна	48%
Усталость	42%
Пониженное либидо	27%
Общая слабость	27%
Депрессия	26%

Zitzmann M. et al. (2006, 2007), проведя обследование 434 мужчины с клиническими признаками ВАД и сопоставив появление симптома с уровнем общего тестостерона и возрастом пациента, получил следующее распределение признаков по мере снижения уровня андрогенов: потеря либидо, потеря жизненной активности, избыточный вес, депрессия, расстройство сна, снижение концентрации внимания, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, приливы, эректильная дисфункция (рисунок 1.2).



**Рисунок 2. – Распределение симптомов ВАД по мере снижения уровня тестостерона по Zitzmann M. et al., 2006 [338]**

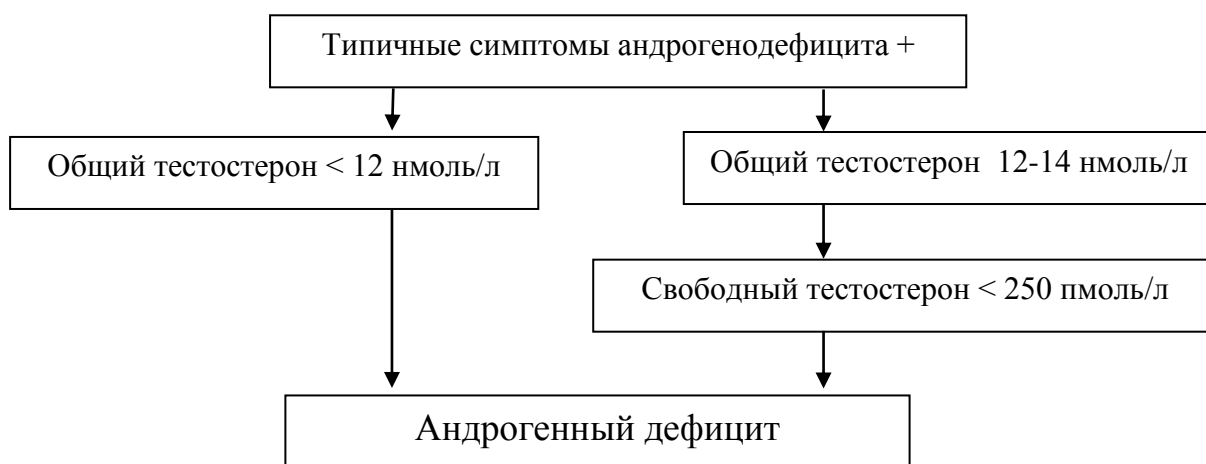
Снижение экскреции тестостерона с возрастом является естественным процессом у мужчин. Так, после 35 лет уровень тестостерона ежегодно снижается на 1-1,6%, а уровень лютеинизирующего гормона повышается на 1,3%. При этом 20-30% мужчин в возрасте 50-70 лет имеют уровень тестостерона ниже, чем нижний порог нормы для молодых лиц (20-30 лет). Процесс возрастного снижения синтеза тестостерона клетками Лейдига является естественным процессом. Причинами этого явления могут быть уменьшение количества клеток Лейдига в яичках, снижение плотности и экспрессии рецепторов к ЛГ, уменьшение активности ферментов синтеза тестостерона, дисрегуляция системы гипоталамус-гипофиз. А вот скорость подобных процессов у каждого мужчины разная и это, несомненно, зависит от генетических факторов, окружающей среды, характера питания, стрессов, ожирения и метаболического синдрома. Целый ряд факторов влияет на возрастную продукцию тестостерона и роль каждого из них может меняться в разные возрастные периоды и носить индивидуальный характер у конкретного индивидуума.

10-20% мужчин в возрасте 50-60 лет, у которых наблюдаются указанные выше жалобы, имеют уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л. Большинство исследователей придерживаются теории причинной роли возрастного гипогонадизма в появлении данных жалоб. Сложность вопроса

заключается также и в том, что не существует понятия о нормальном старении с объективными критериями, которые были бы положены в основу для сравнения. Поэтому нельзя установить диагноз возрастного гипогонадизма, основываясь исключительно на жалобах стареющего мужчины!

Развитию возрастного гипогонадизма могут способствовать некоторые сопутствующие заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность, сахарный диабет, ревматоидный артрит, заболевания сердечно-сосудистой системы, СПИД) и состояния (низкая физическая активность, ожирение, нарушения питания, голодание, депрессия, перенесённые операции и наркозы). Кроме того, приём некоторых лекарств может снижать уровень тестостерона в сыворотке крови. К таким лекарствам относятся: анаболические стероиды, кортикостероиды, спиронолактон, циметидин, фенитоин, опиаты и препараты нейролептического действия.

Уровни тестостерона в сыворотке крови значительно варьируют. По данным исследования Воусе М.Л. et al. (2004) у здоровых мужчин после 40 лет уровень общего тестостерона может колебаться в пределах 7,4-24,1 нмоль/л. Поэтому возникает проблема биохимической диагностики андрогенного дефицита. В настоящее время принят следующий диагностический алгоритм по тестостерону в сыворотке крови (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Диагностический алгоритм возрастного гипогонадизма по сывороточному тестостерону**

Однако значительная часть пациентов старше 35 лет с доминирующей урологической патологией демонстрируют уровень общего тестостерона в сыворотке крови в пределах пограничных значений 12-14 нмоль/л. При этом на фоне выраженной клинической картины андрогенного дефицита значение свободного тестостерона в сыворотке крови может быть больше 250 пмоль/л. Это обуславливает поиск дополнительных диагностических критериев возрастного гипогонадизма у данной категории пациентов.

Особый интерес представляет изучение функционального взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с другими системами гуморальной и нейрогуморальной регуляции. На основные механизмы и характер этих взаимодействий влияет состояние внутренней, окружающей среды, а также стрессовые факторы. Понимание этих процессов позволит установить связь между гипоталамо-гипофизарно-гонадными нарушениями и развитием психических, сердечно-сосудистых, метаболических (метаболического синдрома, сахарного диабета) и урологических болезней.

В настоящее время изучение процессов старения мужчины, возрастного андрогенного дефицита неразрывно связано с понятием метаболического синдрома. Соответственно, когда речь идет о возрастных нарушениях андрогенного статуса у мужчины на современном этапе, мы чаще всего рассматриваем сложное переплетение патофизиологических механизмов развития возрастного андрогенного дефицита, компонентов метаболического синдрома и системного воспаления. Так, в многолетнем Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин было показано, что низкий уровень общего тестостерона ассоциирован с повышенным риском развития МС у мужчин, не страдающих ожирением. А исследования Maggio M. et al., Osuna J.A. et al., Kershaw Y.M. et al. показали, что низкие возрастные уровни тестостерона ассоциируются не только с наличием компонентов МС, но и развитием самого МС, вне зависимости от ИМТ.

Метаболический синдром является актуальной проблемой современной медицины и рассматривается одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена и патологии репродуктивной системы. Кроме того, исследователями установлена тесная корреляция между компонентами метаболического синдрома и риском развития целого ряда урологических, андрологических и онкоурологических заболеваний: доброкачественная гиперплазия простаты, мочекаменная болезнь, симптомы нижних мочевых путей, рак простаты, мужское бесплодие, сексуальные дисфункции и др.

На взаимосвязь между ожирением, нарушениями липидного, углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы было обращено внимание ещё в 1922 году в клинике Г.Ф. Ланге. Однако приоритет в описании МС принадлежит Г.М. Ривену, который ввел понятие «синдром X», который в себя включал: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию. Официальное определение МС было представлено в 1988 году в виде рекомендаций ВОЗ. С тех пор критерии метаболического синдрома претерпевали некоторые изменения и в настоящее время все большее применение находят диагностические критерии, опубликованные Международной федерацией диабета (МФД) (International

Diabetes Federation, IDF) в 2009 году, согласно которым МС устанавливается при наличии у пациента 3 из 5 нижеперечисленных факторов (для мужчин):

1. окружность талии, превышающая 93 см (мужчины европеоидной расы);
2. повышение уровня триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при соответствующей терапии;
3. снижение уровня ЛПВП  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при соответствующей терапии;
4. артериальная гипертензия (АД  $\geq 130/85$  мм.рт.ст. или нормальное АД при приеме гипотензивной терапии);
5. повышение уровня глюкозы натощак  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет.

По мнению многих авторов (С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков и др.) наличие висцерального (центрального) ожирения является принципиальным пусковым компонентом МС у мужчин.

Распространённость метаболического синдрома в популяции довольно высока. В развитых странах удельный вес положительных критериев МС среди населения составляет 25-35% с четкой тенденцией увеличения с возрастом. У лиц старше 50 лет распространённость МС достигает до 42-44%. Однако современная проблема МС – это рост его доли среди лиц молодого возраста. Так, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа пациентов с МС на 50% и «омоложение» данного заболевания.

Единого мнения в механизмах возникновения МС и инсулинорезистентности нет. Однако несомненно, что в развитии данного состояния важную роль играет наследственная предрасположенность в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием.

Большое значение в развитии метаболического синдрома имеет инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность – представляет собой нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Данное состояние приводит к повышенной концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы. Данное понятие применимо ко всем физиологическим эффектам инсулина, его влиянию на белковый, жировой обмен, состояние эндотелия сосудов. Резистентность может развиваться как к одному из эффектов инсулина независимо от других, так и комплексно. Инсулинорезистентность в большинстве случаев остается не распознанной до возникновения метаболических нарушений. Инсулинорезистентность оказывает влияние на регуляцию транскрипции генов, процессы дифференцировки и роста клеток и тканей организма, что может лежать в основе развития целого ряда заболеваний.

Механизмы развития инсулинорезистентности достаточно сложны и до конца не изучены и рассматриваются на следующих уровнях: пререцепторном

(аномальный инсулин), рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы (снижение количества молекул GLUT4), пострецепторном (нарушения передачи сигнала и фосфорилирования). В настоящее время считается, что основной причиной развития данного патологического состояния являются нарушения на пострецепторном уровне.

Следствием ИР является гиперинсулинемия. Хроническое повышение уровня инсулина приводит к целому ряду патологических эффектов: рост чувствительности к прессорным агентам (артериальная гипертензия), усилению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, увеличению синтеза ЛПНП и усилению катаболизма ЛПВП, повышению уровня свободных жирных кислот. Высокий уровень СЖК в сыворотке крови приводит к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина 1-бета. Это способствует развитию системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушению углеводного обмена и обмена холестерина, что лежит в основе развития атеросклеротических процессов. Возрастает риск развития СД 2 типа, артериальной гипертензии и ИБС.

Гиперинсулинемия, отрицательно влияя на обмен глюкозы и жиров, способствует их депонированию в жировой ткани и прогрессированию центрального ожирения. Висцеральный жир начинает играть роль эндокринного органа, продуцируя целый ряд биологически активных субстанций: гормонов (лептин, эстрадиол, адипонектин), цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста В, интерлейкин-6), ферментов (липопротеинлипаза) и модуляторов (ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1) и других. Многие из этих факторов (ФНО-альфа) воздействуют на инсулиновые рецепторы и еще больше потенцируют инсулинорезистентность, создавая порочный круг. Вещества, синтезируемые клетками жировой ткани, называют адипокинами (таблица 2).

Таблица 2. – Адипокины, секретируемые жировой тканью

<b>Групповая принадлежность</b>	<b>Вещества</b>
Гормоны	лептин, эстрадиол, адипонектин
Цитокины	ИЛ-1,6,8,10, ФНО-альфа и бета, трансформирующий фактор роста В
Ферменты	липопротеинлипаза, ароматаза, 11 и 17 бета-гидроксистероид-дегидрогеназа
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотка А
Факторы сосудистого	ИАП-1, тканевые факторы фибринолиза, сосудистый

<b>Групповая принадлежность</b>	<b>Вещества</b>
гомеостаза	эндотелиальный фактор роста
Белки системы комплемента	адипсин, резистин
Белки системы регуляции АД	АПФ, ангиотензин II, ренин
Другие биоактивные вещества	жирные кислоты, простагландины, глутамин, лактат, ретинол, лизофосфолипиды

На сегодняшний день наиболее изученными адипокинами с позиции их значения в развитии инсулинорезистентности являются фактор некроза опухоли-альфа и лептин.

Многие исследователи рассматривают ФНО-альфа, как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. Экспрессия ФНО-альфа более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО-альфа снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани. Как показано *in vivo*, ФНО-альфа может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами (интерлейкинами-1 и 6), а также стимулировать секрецию лептина.

Большое патогенетическое значение имеет также стимуляция синтеза лептина адипоцитами под влиянием системных цитокинов. Развивающаяся при этом гиперлептинемия, вносит свой вклад в патогенез метаболического синдрома. Лептин в сыворотке крови находится в свободной и связанной формах, и его уровень пропорционален степени ожирения и индексу массы тела. Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. Многими исследованиями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоэнол-пируват-карбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие). Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками.

Лептин оказывает целый ряд биологических эффектов, наиболее значимыми из которых являются: регуляция пищевого поведения человека путем воздействия на гипоталамический центр насыщения, повышение тонуса симпатической нервной системы, влияние на инсулиновые рецепторы и внутриклеточный транспорт глюкозы, торможение синтеза инсулина, усиление термогенеза в адипоцитах, стимуляция продукции АКТГ-релизинг гормона. Кроме того, лептин тормозит напрямую (через рецепторы в клетках Лейдига) и опосредованно (через влияние на продукцию ЛГ) синтез тестостерона. В исследовании Svartberg J. et al., 2004, (Tromso study) у всех мужчин с висцеральным ожирением (окружностью талии более 102 см) уровень тестостерона был ниже нормы, что позволило авторам считать окружность талии самостоятельным предиктором гипогонадизма, причем вне зависимости от ИМТ.

Взаимосвязь между лептином и тестостероном подтверждена клинически целым рядом исследований. Так, Luukka V. et al. отметили, что у мужчин без диабета введение тестостерона существенно снижает уровень лептина; Isidori A. et al. сообщили, что повышение уровня лептина приводит к снижению уровня ЛГ; Traish A.M. et al. указали на достоверное снижение уровня лептина при тестостеронотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и андрогенным дефицитом [207]. Коррекция ВАД у пациентов с МС ведет к снижению ИМТ и улучшению липидного профиля, лучшему контролю АД (Srikanthan P. et al.). Позитивный эффект тестостерона на липидный обмен объясняется повышением чувствительности мышечной ткани к инсулину и стимуляцией липолиза в адипоцитах [285]. Учитывая вышесказанное, некоторые авторы (Corona G. et al.) предлагают считать низкий уровень тестостерона в сыворотке крови у мужчин одним из компонентов метаболического синдрома.

В настоящее время нет доступных данных о роли гиперинсулинемии, инсулинорезистентности в течении и прогрессии доминирующих урологических болезней (ДГПЖ, МКБ, эректильная дисфункция). Поэтому проведение исследований в этом направлении является весьма актуальным. Кроме того, висцеральное ожирение, как составляющая единица метаболического синдрома, может вносить свой вклад в развитие ВАД через ароматазную активность адипоцитов. Ароматизация – это процесс синтеза эстрадиола из тестостерона под влиянием фермента ароматаза. В этой ситуации низкие уровни тестостерона будут сочетаться с относительным повышением эстрогенов (эстрадиола) в сыворотке крови (Vermeulen A. et al.). Эстрогенизация будет способствовать еще большему развитию жировой ткани и формировать еще один порочный круг: ожирение-ароматизация-гипогонадизм-гиперэстрогения-ожирение. Кроме того, эстрадиол по законам обратной связи тормозит гормональную секрецию гипоталамуса и гипофиза, приводя к развитию гипогонадотропного гипогонадизма, что будет еще больше усугублять клинику ВАД. Соотношение



тестостерона к эстрадиолу может рассматриваться как дополнительный критерий нарушений андрогенного статуса у пациентов урологического профиля, но это требует подтверждения в клинических исследованиях.

Неотъемлемой составляющей метаболического синдрома выступает хроническое системное воспаление. Воспаление при МС носит характер субклинического и характеризуется повышением содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Источником продукции эндогенных биологически активных медиаторов при МС является жировая ткань. Основными адипокинами при этом выступают интерлейкины, ФНО-альфа, лептин, ИАП-1, С-реактивный белок. Цитокины при МС являются медиаторами воспаления на клеточном уровне и вызывают местную воспалительную реакцию в стенке артерий, что служит началом развития атеросклеротического процесса. Системное воспаление при МС проходит свои стадии от эндотелиальной дисфункции до тяжелых атеросклеротических поражений на фоне провоспалительного, протромботического статуса и инсулинорезистентности. В этой связи особый интерес представляет понятие эндотелиальной дисфункции. Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань. В настоящее время достоверно установлено, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост миоцитов, тромбообразование, фибринолиз. Нарушение функции эндотелия приводит к потере контроля над вышеназванными процессами, приводя к развитию целого ряда патологических состояний. Мощным эндотелиальным фактором вазодилатации является оксид азота (NO). К факторам констрикции относят эндотелин, тромбоксан A<sub>2</sub>, простогландин F<sub>2a</sub>. Оксид азота образуется при окислении L-аргинина под действием NO-синтазы при участии кальдомодулина и бывает эндотелиального или нейронального происхождения. NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток, ингибирует пролиферацию миоцитов, тормозит адгезию и миграцию моноцитов и тромбоцитов, оказывает антиоксидантное действие. Считается, что эндотелиальная дисфункция играет основную роль в патогенезе МС. Прямое действие инсулина в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии приводит к повышению внутриклеточного кальция и натрия и уменьшению калия. В этих условиях возрастает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов (Despres J.-P. et al.). Под воздействием инсулина происходит снижение эндотелиальной секреции NO и повышение эндотелина и тромбоксана A<sub>2</sub> (Montagnani M. et al.). Инсулин также содействует повреждающим сосудистым эффектам через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста (инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов), что приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и усилению

процессов сосудистого ремоделирования (Cusi K. et al., Maezono K. et al., Montagnani M. et al.). Кроме того, в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности активируется фермент протеинкиназа-C, который увеличивает проницаемость эндотелия для белковых молекул (инсулина, цитокинов). Цитокины на начальном уровне развития альтерации в сосудистой стенке на фоне эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности активируют макрофаги, которые иницируют и поддерживают местный воспалительный процесс. Исследование уровней С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа) и др. могут обладать прогностической ценностью развития сердечно-сосудистых осложнений метаболического синдрома. Кроме того, это представляет научный интерес при изучении таких урологических болезней как эректильная дисфункция и СНМП. С учетом вышеизложенного, хроническое системное воспаление можно рассматривать как дополнительный компонент МС.

В своих исследованиях Maggio M. et al. продемонстрировал тесную достоверную отрицательную корреляцию между уровнями общего и свободного тестостерона и интерлейкином-6. Это позволяет выдвинуть предположение, что коррекция дефицита тестостерона при ВАД и МС будет способствовать регрессу метаболических нарушений не только за счет повышения рецепторной чувствительности тканей к инсулину и ускорения процессов липолиза, но и за счет подавления воспалительного ответа и купирования системного хронического воспаления.

Таким образом, между метаболическим синдромом, висцеральным ожирением и возрастным гипогонадизмом существуют тесные патогенетические связи, вероятность развития которых растет с возрастом мужчины, что обуславливает целесообразность их рассмотрения под общим понятием возрастных нарушений андрогенного статуса.

## **ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

В настоящее время получено достаточно научно-обоснованных данных подтверждающих значение возрастных нарушений андрогенного статуса в развитии, проявлении, манифестации и прогрессировании неинфекционных урологических болезней. Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют наличие связей разной степени силы и значимости между метаболическим синдромом, возрастным андрогенным дефицитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, раком простаты, симптомами нижних мочевых путей, ноктурией, мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек, почечно-клеточным раком, сексуальными дисфункциями, мужским бесплодием.

### **Возрастные нарушения андрогенного статуса и доброкачественная гиперплазия предстательной железы**

Согласно современным научным данным метаболический синдром представляет собой сложное гормонально-метаболическое нарушение организма, включающее в себя висцеральное ожирение, дислипидемию, гипертензию, инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией и снижением толерантности к глюкозе, а у мужчин еще и возрастной андрогенный дефицит. Многочисленные исследования указывают на патогенетическую связь между классическими компонентами МС и андрогенным дефицитом у мужчин, вследствие чего рассматривать эти состояния отдельно друг от друга не представляется возможным. Низкий уровень сывороточного тестостерона является независимым фактором риска развития метаболического синдрома (Guay A.T. et al., 2009). Почти все компоненты МС у мужчин ассоциируются с возрастным гипогонадизмом. А перекрестное исследование (Muller D.C. et al., 2005) продемонстрировало высокую распространенность МС у мужчин с андрогенным дефицитом. Более того, низкий уровень сывороточного тестостерона является предиктором более раннего развития МС (Laaksonen D.E. et al., 2004). Существует несколько биологических механизмов, объясняющих связь между МС и ВАД. Во-первых, это патологическое влияние на гормональную секрецию гонадолиберина и развитие гипогонадотропного гипогонадизма. Во-вторых, повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с гиперпродукцией кортизола ингибирует репродуктивный гормональный синтез на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, включая секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона

клетками Лейдига. В-третьих, у пациентов с висцеральным ожирением и МС наблюдается повышенная ароматазная активность с конверсией тестостерона в эстрадиол. Учитывая патогенетическую и патофизиологическую общность МС и ВАД, с позиции их значения на развитие урологических болезней, данные гормонально-метаболические нарушения мы рассматриваем под общим понятием возрастных нарушений андрогенного статуса.

В последнее время появляются все больше данных о роли возрастных нарушений андрогенного статуса (висцерального ожирения, МС и ВАД) в развитии заболеваний предстательной железы (ДГПЖ и рак простаты). Этому свидетельствуют многочисленные научно-обоснованные доказательства, полученные из эпидемиологических, молекулярно-гистологических и клинических исследований. ДГПЖ и рак простаты являются распространенными болезнями современного общества, заболеваемость которых неуклонно растет по всему миру. В частности, симптоматическая ДГПЖ является наиболее частым урологическим заболеванием среди мужчин старше 50 лет, поражающим одну четверть мужчин старше 50 лет, одну треть – старше 60 лет и половину старше 70. Рак простаты, в свою очередь, является лидирующим не кожным раком среди мужчин во всем мире и занимает второе место после рака легкого среди причин смертности от онкологических заболеваний (Jemal A. et al., 2010).

ДГПЖ и рак простаты – это хронические заболевания с ранней инициацией и медленной прогрессией. ДГПЖ начинается с простой микронодулярной гиперплазии и может развиваться в макроскопическую нодулярную гиперплазию, приводя к появлению симптомов нижних мочевых путей и инфравезикальной обструкции (Briganti A. et al., 2009). Преимущественно этот процесс затрагивает переходную и центральную зоны простаты. Рак простаты развивается в периферической зоне простаты с ранних и поздних преинвазивных гистологических модификаций (De Marzo A.M. et al., 2007).

Молекулярные и клеточные механизмы, которые вовлекают эпителиальные и стромальные клеточные элементы, при развитии ДГПЖ до конца еще остаются не выясненными. Однако причинная роль метаболических нарушений, таких как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ВАД в развитии болезней предстательной железы в настоящее время активно обсуждается и становится мотивом для научных исследований.

Основными факторами риска в развитии рака простаты являются возраст, раса, семейный анамнез. Однако выраженные географические вариации в заболеваемости раком простаты свидетельствуют о том, что образ жизни и условия окружающей среды могут способствовать его возникновению. Вследствие чего выдвинута гипотеза, что факторы риска метаболического синдрома, которые часто сопровождают современное общество западных стран, могут оказаться таковыми и для рака простаты (Bushemeyer W.C. et al., 2010).

В настоящее время доступны целый ряд исследований, демонстрирующих корреляции между возрастными нарушениями андрогенного статуса и ДГПЖ. Исследование NHANES III на 2372 пациентах мужского пола показало 80% риск развития СНМП у пациентов, имеющих три и более компонента МС. Hammarsten J. et al. при обследовании 158 пациентов с ДГПЖ обнаружили, что пациенты с МС имеют достоверно большие объемы простаты и значимую ежегодную скорость прироста объема. Статистический анализ показал, что уровень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелирует с общим объемом простаты. Ozden S. et al. (2007), обследовав 78 пациентов с СНМП/ДГПЖ, отметили достоверно более высокий уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови у пациентов с МС. Исследование BACH (Boston Area Community Health Survey, Kupelian P. et al., 2009) показало статистически значимую корреляцию между компонентами МС и шкалой оценки симптомов мочеиспускания по шкале American Urological Association (AUA) – Symptom Index Score. При этом пациенты моложе 60 лет с МС с большей вероятностью сообщали о периодическом неполном опорожнении мочевого пузыря и ноктурии. Балтиморское исследование вопросов старения у мужчин вывило, что увеличение индекса массы тела на 1 единицу соответствует увеличению объема простаты на 0,41 мл. Дальнейший анализ 16000 простатэктомий подтвердил, что увеличение индекса массы тела на 1 единицу соответствует увеличению массы простаты на 0,45 г (Kopp R.P. et al., 2011).

Пациенты с МС и СНМП/ДГПЖ имеют более низкий уровень сывороточного тестостерона. Karazindiyanoğlu S. et al., 2008, показали существенную обратную корреляцию между уровнем тестостерона и детрузорным давлением и максимальной объемной скоростью мочеиспускания. Очень интересные данные представили П.С. Чупрына и соавторы в 2008 году. В своем исследовании они показали, что у 70% мужчин с острой задержкой мочеиспускания на фоне ДГПЖ имеет место андрогенный дефицит, при этом уровень тестостерона является предиктором восстановления мочеиспускания. При низком уровне тестостерона в сыворотке крови самопроизвольное восстановление мочеиспускания происходит достоверно реже, чем у пациентов с нормальным уровнем.

Рассмотрим основные гипотезы биологических механизмов развития ДГПЖ у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса.

1. Гиперинсулинемия и автономная гиперактивность симпатической нервной системы. При возрастных нарушениях андрогенного статуса имеет место целый ряд патогенетических и патофизиологических событий: нарушения углеводного и липидного обменов, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналово-тестикулярной оси, системное хроническое воспаление и оксидативный стресс. Ключевым моментом этого состояния является

инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которая приводит к повышению продукции печенью инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) (Duvnjak L. et al., 2009). ИФР-1 является потенциальным митогенным фактором и ингибитором апоптоза для тканей простаты, что представляет потенциальный риск для развития как ДГПЖ, так и рака простаты. Некоторые исследования продемонстрировали, что вторичная компенсаторная гиперинсулинемия при МС ассоциируется с увеличением простаты (De Nunzio C. et al., 2010, 2012).

Инсулинорезистентность и, связанная с ней, гиперинсулинемия приводит к повышению активности симпатической нервной системы и может способствовать повышению тонуса гладкой мускулатуры простаты и задней уретры, приводя к ухудшению СНМП без значительного увеличения размеров простаты (Sarma A.V. et al., 2009). Нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах приводит к повышенной активности автономной симпатической нервной системы. Кроме того, гипергликемия может играть существенную роль в повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция в миоцитах и нервной ткани простатической капсулы и шейки мочевого пузыря, что также способствует автономной активности симпатической нервной системы и повышению экспрессии альфа-адренорецепторов. Биомаркеры автономной гиперактивности симпатической нервной системы (артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, повышенные уровни катехоламинов) положительно коррелируют с объективными признаками СНМП. Более того уровень сывороточного эпинефрина оказался предиктором объема переходной зоны простаты (McVary K. et al., 2005).

Инсулин также играет свою патогенетическую роль в гиперплазии простаты. Обладая структурным сходством с ИФР-1, он может связываться с его рецепторами и активировать синтез РНК, влияя на рост и пролиферацию клеточных элементов простаты. С другой стороны, рост концентрации инсулина приводит к снижению глобулина, связывающего ИФР-1 (транспортный белок), что повышает биодоступность ИФР-1. Возрастной андрогенный дефицит способствует данному процессу и поддерживает инсулинорезистентность. При снижении уровня андрогенов резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток.

2. Возрастной андрогенный дефицит и гиперэстрогемия. Тестостерон играет ключевую роль в патогенезе ДГПЖ. Хорошо известно, что пациенты с ДГПЖ и СНМП довольно часто имеют относительно низкий уровень общего тестостерона и повышенный уровень эстрогенов. Данное явление нередко наблюдается и при МС. Классическое исследование Hopkins R. et al. по влиянию половых гормонов на рост простаты показало, что эстрогены существенно синергируют эффекты андрогенов и стимулируют рост простаты. Этот эффект наблюдается в комбинации эстрадиола с дигидротестостероном или его

метаболитами (андростендиол глюкоронид). Schatzl G. et al. обнаружили прямую корреляцию между повышением уровня эстрадиола и объемом простаты, а в своем исследовании Gann P.H. et al. показали, что уровень сывороточного эстрадиола является независимым предиктором хирургического лечения ДГПЖ у пациентов с гипогонадизмом.

При высоких уровнях эстроген пассивно проникает через клеточную мембрану клеток простаты, связывается с внутриклеточными эстрогеновыми  $\alpha$ - или  $\beta$ -рецепторами и функционирует как регулятор транскрипции (Hammarsten J. et al., 1998). Кроме того, высокие концентрации эстрогенов могут приводить к нарушению регуляции эстрогеновых рецепторов в клетках стромы простаты. Эстрадиол посредством взаимодействия с интрацеллюлярными эстрогеновыми рецепторами стимулирует быстрое увеличение стромы (Park H.S. et al., 2008, 2009). С.К. Но et al., 2008, 2009, в своем исследовании показали, что максимальные значения своей активности ароматаза имеет именно в строме предстательной железы и влияние на этот процесс могло бы стать способом снижения местного уровня эстрадиола и профилактики последующей пролиферации. Экспериментальное исследование на тестостерон-чувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти человека показало, что минимальное накопление биологически активных метаболитов тестостерона ( $5\alpha$ -дигидротестостерона и  $17\beta$ -эстрадиола) происходит при инкубации клеток в среде с концентрацией тестостерона наиболее близкой к её нормальному уровню в сыворотке крови у мужчин. В средах с повышенным или пониженным уровнем тестостерона (по сравнению с нормальными физиологическими значениями) наблюдается увеличение образования  $5\alpha$ -дигидротестостерона и  $17\beta$ -эстрадиола и, следовательно, наблюдается увеличение активности  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы. Приведённые данные свидетельствуют о зависимости активности  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы от уровня тестостерона (А.В. Печерский и др., 2009). Снижение уровня тестостерона компенсируется не только повышением ароматазной и  $5\alpha$ -редуктазной активности, но и увеличением синтеза клетками пептидных факторов роста.  $5$ -альфа-дигидротестостерон индуцирует синтез инсулиноподобных факторов роста, эпидермального фактора роста, основного фактора роста фибробластов. Таким образом, в условиях возрастных нарушений андрогенного статуса имеет место повышенная активность  $5$ -альфа-редуктазы и ароматазы в простате, что инициирует и поддерживает пролиферативные процессы в предстательной железе. Повышение активности  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы считается ведущим в патогенезе ДГПЖ. Повышение  $5\alpha$ -редуктазной и ароматазной активности и уровня большинства ростовых факторов пропорциональна степени снижения продукции тестостерона. Соответственно восстановление уровня тестостерона до физиологических значений может привести к снижению активности  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы и способствовать

профилактике гиперпластических процессов предстательной железы (А.В. Печерский и др., 2009).

3. Хроническое воспаление. Большое значение в развитии гиперплазии простаты играет как хроническое системное воспаление, так и хроническое локальное воспаление в тканях простаты у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса. Метаболический синдром ассоциируется с провоспалительным статусом. Продемонстрированы высокие уровни С-реактивного белка, интерлейкинов 1, 6, 8, а также фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с МС (Gustafson B. et al., 2007). Макрофагальные и Т-клеточные воспалительные инфильтраты являются типичными для ткани ДГПЖ. Они могут приводить к стромальной и эпителиальной клеточной пролиферации, которая поддерживается аутоиммунными механизмами. Повреждающий и пролиферативный эффекты могут реализовываться через оксидативный стресс и активные формы кислорода, а также продукцией провоспалительных цитокинов. При этом выраженность воспаления непосредственно коррелирует с объемом железы и баллом по шкале IPSS. Интерлейкины являются медиаторами межклеточного взаимодействия и секретируются как иммунокомпетентными клетками, так и стромальными клетками простаты под влиянием цитокиновых механизмов. При этом отношения между лейкоцитами и стромальными клетками являются реципрокными. Большое значение в этом процессе придается активации стромальными клетками CD4+лимфоцитов и выработки ими провоспалительных цитокинов. Предполагается наличие нескольких классов провоспалительных цитокинов в регуляции роста ДГПЖ, приводящих к развитию аутоиммунного воспаления в ней. Интерлейкины 6 и 8 являются признанными стимуляторами гиперпластических процессов в предстательной железе. У пациентов с ДГПЖ уровень интерлейкина 8 в семенной жидкости положительно коррелирует с СНМП оцененными по шкале IPSS (Penna G. et al., 2007, 2009). При этом интерлейкины 6 и 8 также часто повышены при МС. В тканях простаты при ДГПЖ обнаружены повышенные уровни следующих цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма, фактор роста фибробластов-2. Все они обладают пролиферативной стимулирующей активностью на стромальные клетки простаты. Кроме того, интерлейкины влияют также на ароматазную активность в клетках простаты.

4. Снижение синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы. Инсулинорезистентность и системное хроническое воспаление при МС приводит к снижению синтеза эндотелиального и нейронального оксида азота. Другие компоненты МС гипергликемия и дислипидемия ассоциируются с продукцией свободных радикалов и свободных форм кислорода (оксидативный стресс). Это может приводить к снижению продукции NO вследствие снижения активности NO-синтазы при активации протеинкиназы С. Снижение синтеза оксида азота



(NO) в простате и уменьшение экспрессии NO-синтазы в транзиторной зоне предстательной железы могут привести к пролиферации гладкой мускулатуры простаты, увеличению предстательной железы и развитию СНМП. Данные изменения существенно влияют на сократительные способности гладких миоцитов, что отражается на тоне капсулы простаты, шейки мочевого пузыря, задней уретры, а также интенсивности простатического и пузырного кровотока. Снижение синтеза нейронального NO у пациентов с обструктивной ДГПЖ также приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры, что вместе с повышением автономной активности симпатической системы и альфа-адренергических стимуляций, вносит дополнительный вклад в поддержание повышенной контрактильной активности гладкой мускулатуры.

Дефицит эндотелиального NO и снижение активности NO-синтазы в сосудистой стенке лежат в основе развития эндотелиальной дисфункции на фоне МС, что может играть ключевую роль в развитии тазового атеросклероза. Атеросклероз сосудов малого таза приводит к ишемии мочевого пузыря и простаты, функциональным нарушениям этих органов и развитию СНМП. Наблюдается замещение гладкомышечных элементов фиброзной тканью, снижение сократительной способности гладкомышечного аппарата нижних мочевых путей, увеличение предстательной железы. Это приводит к снижению эластичности и растяжимости уретры, шейки мочевого пузыря, детрузора, что лежит в основе СНМП.

5. Активность Rho-киназы. Система Rho-киназы играет важную роль в поддержании тонического сокращения гладкомышечных элементов простаты. Rho-киназа вызывает сокращение гладкой мускулатуры модифицируя чувствительность к кальцию сократительных элементов миоцита. Она ингибирует активность фермента миозин-легкая цепь фосфатазы, что обеспечивает фосфорилиацию миозина с последующим взаимодействием между актином и миозином и сокращению миоцита. Альфа-адренергическая активность автономной симпатической нервной системы стимулирует этот процесс. Оксид азота наоборот противодействует этому и повышает активность фосфатазы. Высокие уровни интерлейкина 8 и эндотелина-1, которые обычно сопровождают МС, также повышают активность системы Rho-киназы, что вносит дополнительный вклад в развитие СНМП у пациентов с ДГПЖ.

### **Метаболический синдром и мочекаменная болезнь**

Мочекаменная болезнь представляет собой полиэтиологичное и полипатогенетичное заболевание. Формирование и рост камней в мочевыводящей системе является результатом расстройств обмена веществ в организме, наличия морфологических аномалий или инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях. На эпидемиологические аспекты заболеваемости мочекаменной болезнью влияют: возраст, пол, раса, климатические, географические факторы,

характер питания, гиподинамия, профессия и наследуемые генетические особенности. Указанные факторы нередко приводят к обменным (метаболическим) нарушениям, следствием которых является суперсатурация литогенных субстанций в моче и формирование мочевого конкремента. Внедрение в широкую клиническую практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения уролитиаза (УЗИ, дистанционная литотрипсия, эндоскопическое контактное дробление камней) изменило структуру МКБ – уменьшилось количество коралловидных и крупных камней почек, но не привело к снижению заболеваемости. Успех лечебных технологий вызвал снижение интереса к исследованиям в области медикаментозной терапии и профилактики МКБ, что, возможно, является вероятной причиной роста заболеваемости. Однако современной задачей лечения мочекаменной болезни является не только элиминация конкремента, но и предупреждение, и устранение причин, приведших к его формированию. Отсутствие комплексного подхода по коррекции метаболических нарушений приводит к тому, что у 7-10% больных после удаления конкремента возникает рецидив в течение года, у 35% – в течение 5 лет и у 50% пациентов рецидив диагностируется в течение 10 лет. Среднее время до возникновения рецидива у каждого второго больного составляет  $8,8 \pm 1,2$  года.

Согласно современным представлениям о мочекаменной болезни, ее можно определить, как метаболический дефект, обусловленный экзогенными или эндогенными причинами, в результате которого происходит кристаллообразование в моче, агрегация отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента.

До 2-3% населения планеты страдают от уролитиаза, который наиболее часто поражает людей в самый активный период их жизни – 20-50 лет, при этом мужчины болеют в 1,4 раза чаще, чем женщины (Hesse A. et al., 2003). Это может быть связано как с ранним развитием возрастных нарушений андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС, ВАД), так и с более низкими уровнями мочевой экскреции цитрата у мужчин.

Образование мочи является динамичным процессом, в котором постоянно добавляются и удаляются различные компоненты. Для прохождения мочи от проксимального отдела нефрона до устья собирательной трубочки на почечном сосочке требуется от 2 до 5 минут. Просвет нефрона на уровне собирательной трубочки составляет 50-200 мкм. Для роста кристалла до диаметра 200 мкм и его задержки в просвете собирательной трубочки потребуется от 90 до 1500 минут. Поэтому нельзя объяснить камнеобразование только химическими процессами в растворе. Ключевым моментом камнеобразования является агрегация кристаллов с образованием микролитов (частиц критического размера). Этот процесс занимает от 1 до 5 минут, что создаёт условия для ретенции микролитов в полостной системе. Некоторые авторы объясняют задержку кристаллов за счёт их

адгезии на уротелии с последующим ростом и формированием центра камнеобразования.

Важную роль в процессе кристаллизации играют модификаторы этого процесса. Их можно разделить на три группы: ингибиторы, комплексоры и промоторы. Многие авторы считают, что даже в условиях суперсатурации не возникает кристаллизация, если в моче присутствуют особые субстанции – ингибиторы. Они связываются с кристаллической решеткой и препятствуют дальнейшему росту кристалла. В нормальной моче достаточно ингибиторов, присутствие которых помогает избегать кристаллизации и агрегации. Важнейшими ингибиторами в моче выступают: магний, цитрат, нефрокальцин, протеин Тамма-Хорсфалла, уропонтин и почечный протромбин. Самым мощным ингибитором кристаллизации оксалата кальция является нефрокальцин, который синтезируется проксимальными канальцами нефрона и нисходящим отделом петли Генле. У больных мочекаменной болезнью в структуре нефрокальцина нет карбоксиглутаминовой кислоты, что снижает его эффективность в 10 раз. Изучение многими авторами свойств протеина Тамма-Хорсфалла, который продуцируется дистальными канальцами нефрона, привело к выводу, что он является одним из самых мощных ингибиторов процессов агрегации кристаллов в моче. Но его эффективность значительно снижается из-за процессов самоагрегации, что наблюдается у больных с нефролитиазом. Таким образом, протеин Тамма-Хорсфалла в фазе самоагрегации является промотором кристаллизации в моче.

Вещества, которые образуют растворимые комплексные соединения со слабо- или нерастворимыми субстанциями в моче, эффективно снижая их свободную ионную активность и степень сатурации, называют комплексорами. Наиболее изученными комплексорами являются магний и цитрат. Магний образует растворимые комплексные соединения с оксалатом. Цитрат является самым сильным комплексором кальция, проявляя максимальную активность при pH-6,5. В моче присутствуют вещества, которые способствуют процессу кристаллизации, – промоторы. К ним относят матриксную субстанцию А и протеин Тамма-Хорсфалла в фазе самоагрегации, облегчающие нуклеацию и дальнейший рост кристалла. Ни одна из теорий мочевого камнеобразования не может до конца объяснить все аспекты этого сложного процесса, поэтому изучение мочекаменной болезни должно носить интегрированный характер, когда во внимание берутся все описанные выше нюансы этиопатогенеза уролитиаза и транспонируются на конкретного пациента.

В основе камнеобразования при нефролитиазе лежат те или иные метаболические нарушения, результатом которых является суперсатурация литогенных субстанций в моче. Из всего многообразия метаболических нарушений, с которыми ассоциируется формирование камней в почке, в

последнее время все чаще начинают говорить о метаболическом синдроме и возрастных нарушениях андрогенного статуса как о возможных причинах уролитиаза. Так на основании крупного системного обзора и мета-анализа научных данных (Rendina D. et al., 2014) стандарты Европейской ассоциации урологов в 2015 году включают метаболический синдром как фактор риска мочекаменной болезни. Взаимосвязь между МС и МКБ носит реципрокный характер: пациенты с МКБ чаще имеют компоненты МС, а пациенты с МС имеют более высокий риск развития МКБ. Распространённость метаболического синдрома и ожирения в современном мире увеличивается, также и растёт заболеваемость МКБ, и между ними прослеживается очевидная патогенетическая связь. Висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет связаны с нарастающей частотой уролитиаза. Больные с МС имеют вдвое увеличенный риск развития почечных конкрементов. При наличии всех компонентов этого патологического состояния частота выявления камней может достигать 50% (Sakhaee K. et al., 2008; Rendina D. et al., 2009, 2012). Клиническое значение МС у мужчин более значимо, чем у женщин. Это обусловлено не только большей распространённостью МС, но и более неблагоприятным течением МС у мужчин. Висцеральное ожирение, которое считается более злокачественным и является основным диагностическим критерием МС, наиболее типично для мужчин. Именно поэтому выраженность последствий и осложнений ожирения является более высокой у мужчин по сравнению с женщинами. А эпидемиологический факт, что МКБ, как и МС распространены больше в мужской популяции, только подтверждают возможные патогенетические связи двух болезней.

Мочекаменная болезнь при метаболическом синдроме ассоциирована с более выраженными обменными расстройствами, при которых чаще обнаруживаются нарушения метаболизма литогенных соединений, приводящие к гиперурикурии, гиперкальциурии и гипероксалурии. Повышенное питание, инсулинорезистентность, гипергликемия на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса приводят к угнетению ингибиторной способности мочи в отношении кристаллизации оксалата и фосфата кальция, снижению суточной экскреции цитратов. Наличие нескольких компонентов метаболического синдрома у больных с уролитиазом в значительной степени повышает ацидификацию мочи не только за счёт увеличения экскреции водорода, но и вследствие снижения продукции иона аммония. (Maalouf N.M. et al., 2007; Duffey V.G. et al., 2008, 2012). Возрастающий интерес к этой проблеме отображается в количестве исследований, направленных на изучение взаимосвязи нефролитиаза с компонентами метаболического синдрома и ВАД. Вместе с тем, в доступной отечественной и зарубежной литературе, обменные нарушения у больных МКБ с МС и ВАД остаются недостаточно исследованными, а среди публикаций

отсутствуют сообщения, позволяющие определить эффективность метафилактики уролитиаза у данной категории пациентов.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости уролитиазом на фоне увеличения МС. Этот факт в настоящее время рассматривается как эпидемиологическое доказательство патогенетического единства МКБ и МС. West B. et al. (Исследование NHANES III, 2008) собрав данные о состоянии здоровья и характере питания у 33994 лиц мужского и женского пола, показал, что у 4,7% из этой когорты была в анамнезе МКБ, при этом заболеваемость увеличивалась с количеством компонентов МС. При отсутствии признаков МС заболеваемость составила 3%, с тремя компонентами МС уже 7,5%, а с пятью – 9,8%. То есть при наличии четырех и более компонентов МС риск спонтанно образующихся почечных камней в два раза выше, чем в его отсутствие. При этом компонентом, с наибольшей частотой ассоциировавшимся с мочекаменной болезнью, оказалась артериальная гипертензия. Примерно аналогичные данные приводит Kohjimoto Y. et al., 2013, исследовав 11555 пациентов с клиническими признаками МС. У пациентов с МКБ доля рецидивов составила 57,7%, 61,7%, 65,2% 69,3% и 73, 3% при наличии одного, двух, трех, четырех и пяти компонентов МС соответственно. При этом пациенты с четырьмя и более компонентами имели вероятность МКБ в 1,8 раза выше, чем пациенты без МС. МС у этих пациентов ассоциировался с низкими значениями рН мочи, гиперкальциурией, гиперурикозурией, гипероксалурией и гипоцитратурией. Более того, Rendina D. et al. (2012) на 2132 пациентах продемонстрировали, что мужчины с МС имеют вдвое увеличенный риск развития почечных конкрементов, чем мужчины без него. Другие исследования также показали связь МС и уролитиаза: у пациентов с АГ повышен риск камнеобразования, вследствие повышенной оксалурии и кальциурии (Borghl L. et al., 1999); сахарный диабет 2 типа ассоциирован с повышенным риском развития уратного нефролитиаза (Daudon M. et al., 2006, Eisner B.Y. et al., 2010, Chung S.D. et al., 2011).

#### Патогенетические механизмы уролитиаза при метаболическом синдроме.

Какова же связь между МС и МКБ, почему МС выступает фактором риска уролитиаза и каковы патогенетические факторы риска МКБ при метаболическом синдроме? Связь между факторами патогенеза МС и уролитиаза может осуществляться через несколько механизмов.

Одним из важнейших механизмов является уменьшение рН мочи (ацидофикация) на фоне инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность нарушает почечный аммиогенез и экскрецию ионов аммония в мочу. В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак ( $\text{NH}_3$ ), выделяемый клетками почечных канальцев,

соединяется с ионами водорода ( $H^+$ ) в почечных канальцах, образуя ион аммония ( $NH_4^+$ ). Некоторыми исследователями было показано снижение экскреции аммония у пациентов с МС. ИР ассоциируется с повышенным уровнем свободных жирных кислот, которые могут проникать в клетки проксимальных канальцев нефрона и влиять на утилизацию глутамина при продукции ионов аммония. Этот факт приводит к уменьшению рН мочи. Кроме того, сам инсулин также играет важную роль в почечной ацидофикации путем повышения продукции аммония. Известно, что инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона. Инсулин стимулирует ( $Na^+/H^+$ ) обменник третьего типа в почечном эпителии, что позволяет тубулярному аммиаку трансформироваться в аммоний и, таким образом, создавать условия для развития низкой рН и кислой мочи. Повышенная кислотная нагрузка приводит к ацидофикации мочи (Abate N. et al., 2004, Maalouf N.M. et al., 2007). В таких условиях легче формируются и агрегируют кристаллы мочевой кислоты. Кроме того, компенсаторная гиперинсулинемия приводит к повышенной экскреции кальция. Worcester E.M. et al., 2007 установили, что у этих пациентов имеет место снижение тубулярной резорбции кальция без увеличения фильтрационной способности, что и приводит к гиперкальциурии (вариант почечной гиперкальциурии). De Fronzo et al. при обследовании здоровых молодых добровольцев показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации. Поскольку инсулинорезистентность является компонентом МС, это могло бы объяснить гиперкальциурию и высокий риск мочевого камнеобразования у пациентов с артериальной гипертензией.

Нарушения почечной регуляции кислотной экскреции при инсулинорезистентности (МС) могут привести к гипоцитратурии (важный фактор риска кальциевого нефролитиаза). Гипоцитратурия как возможный причинный фактор нефролитиаза была заподозрена в 15-63% случаев МКБ, причём, как изолированный фактор она диагностируется у 10% больных. У этих пациентов суточная экскреция цитрата составляет менее 220 мг. Под гипоцитратурией понимают экскрецию цитрата с мочой менее 0,6 ммоль в сутки у мужчин. Механизм защитного действия цитрата объясняется несколькими моментами. Во-первых, цитрат является мощным комплексором ионов кальция, образуя с ним растворимые комплексные соединения. Во-вторых, тормозит рост и агрегацию кристаллов оксалата и фосфата кальция. Кроме того, некоторые авторы отмечают способность цитрата восстанавливать ингибирующую активность протеина Тамма-Хорсфалла.

Гиперурикурия часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, особенно с висцеральным ожирением. Несмотря на то, что уратный нефролитиаз составляет лишь 5-10% от всех больных МКБ, гиперурикурия

является частым спутником МС. Мочевая кислота, являясь конечным продуктом пуринового обмена и секретлируемая в мочу, состоит из двух форм: нерастворимой мочевой кислоты и натриевой или аммониевой соли, которая в 20 раз более растворима, чем чистая мочевая кислота. Существенным фактором камнеобразования при гиперурикурии является рН мочи. Мочевая кислота является двухосновной кислотой с двумя константами диссоциации:  $pK_1=5,75$  и  $pK_2=10,3$ . Это означает, что с ростом рН мочи растет степень диссоциации мочевой кислоты, следовательно, её растворимость. Пациенты, у которых образуются камни мочевой кислоты, склонны поддерживать низкие значения рН мочи. Кроме того, мочевая кислота выступает промотором кристаллизации оксалата кальция. Гиперурикурия наблюдается у 24% больных с кальциевым нефролитиазом, а при анализе конкрементов у этой группы больных 25% из них имеют смешанный (оксалат-уратный) состав. Таким образом, кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов оксалата кальция. Этот факт также необходимо учитывать в генезе МКБ у пациентов с МС.

Гипероксалурия также нередко ассоциируется с МС. Одной из причин гипероксалурии может быть увеличение эндогенного синтеза оксалатов из эндогенных гликогенных аминокислот (глиоксиловой кислоты). Инсулинорезистентность может сочетаться с гликемией, а метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным синтезом оксалатов (Kabeya Y. et al., 2012).

При возрастных нарушениях андрогенного статуса нередко имеет место снижение минеральной плотности костной ткани, что сопровождается резорбтивной гиперкальциурией. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия сопровождаются снижением активности остеобластов, что способствует остеопорозу и гиперкальциемии. Резорбтивная гиперкальциурия является результатом деминерализации костной ткани. Кость – это динамичное депо кальция, фосфора, магния и других элементов, необходимых для поддержания гомеостаза в минеральном обмене. До 99% кальция и 66% суммарного содержания фосфора содержится в костной ткани в виде фосфорно-кальциевых соединений. Фосфорно-кальциевый гомеостаз осуществляется тремя гормонами: паратгормоном, кальцитонином и витамином D. После 35 лет масса костной ткани у всех людей постепенно уменьшается. Повышение риска остеопороза у мужчин с первичным гипогонадизмом обусловлено повышением порога чувствительности клеток паращитовидных желез к кальцию, вследствие чего нарушается механизм подавления инкреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. В результате клетки околощитовидных желез инкретируют избыточное количество ПТГ. Соответственно снижается инкреция кальцитонина. У мужчин профилактике остеопороза может способствовать назначение ГЗТ препаратами тестостерона.

Хроническое системное воспаление и патогенез уролитиаза. Благодаря исследованиям последних лет хорошо известна роль оксидативного стресса, системного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому вследствие наличия динамичных и сложных патогенетических взаимоотношений между метаболическим синдромом и развитием МКБ весьма интересным представляется исследование роли хронического воспаления в генезе уролитиаза. Роль цитокинов является критической в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Экстраполируя эти знания на возможные патогенетические процессы непосредственно в почке, некоторые исследователи обнаружили в почечной ткани присутствие молекул, обычно задействованных в воспалительных процессах. Остепонтин, тяжелые цепи молекулы интер-альфа-ингибитора, коллагена, цинк были обнаружены как в нефроне, так и в интерстициальной ткани почки в виде бляшек почечных сосочков у пациентов с мочекаменной болезнью (Evan A. et al., 2011). Baggio V. et al. обнаружили повышенные уровни почечных ферментов, гамма-глутамил-транспептидазы, ангиотензин-1 конвертирующего фермента, б-галактозидазы, N-ацетил-б-глюкозаминидазы в моче пациентов с уролитиазом. Эти маркеры воспаления могут указывать на повреждения уротелия, что приводит, как утверждается, к повышению адгезии кристаллов.

И клинические, и экспериментальные исследования указывают на то, что активные формы кислорода (ROS) и оксидативный стресс (ОС) инициируют воспаление. Исследователи выдвинули гипотезу, что в основе камнеобразования в почке могут лежать схожие механизмы. Они обнаружили в моче пациентов с МКБ повышение значений N-ацетил-б-глюкозаминидазы и значительное повышение аглутинин-с-трансферазы, малондиальдегида и активных метаболитов тиобарбитуровой кислоты. NADPH оксидаза является главным источником активных форм кислорода в почке. Оксидативный стресс может играть важную роль в формировании почечных камней. ОС может приводить к нарушениям, которые при определенных обстоятельствах инициируют другие, лежащие в основе повышенной кристаллизации и отложении кристаллов солей. Теория роли системного неинфекционного воспаления и оксидативного стресса находит подтверждение в исследовании роли антиоксидантов в генезе уролитиаза. Holoch P.A. и Tracy C.R. в исследовании NHANES III (2011) показали, что средние уровни альфа-каротина, бета-каротина и бета-криптоксантина (известные антиоксиданты) были значительно ниже у пациентов с камнями почек (-9,36%, -10,79%, -8,48% соответственно). Дальнейший анализ данных показал, что более высокие уровни бета-каротина и бета-криптоксантина ассоциируется с более низким риском развития МКБ. Экспериментальные работы на животных показали, что использование антиоксидантов у крыс с уролитиазом приводит к снижению признаков апоптоза клеток почечных канальцев, а также значительно



снижает отложение кристаллов солей. Ученые предположили, что протективный эффект связан с предупреждением повреждения тубулярного эпителия оксалатом и соответственно предотвращением задержки кристаллов солей и инициации роста камня. Эти результаты косвенно подтверждают вероятную роль хронического воспаления в развитии МКБ. Данная теория требует дальнейших исследований и подтверждений, особенно у пациентов с метаболическим синдромом.

Таким образом, учитывая наличие связи между МС и уролитиазом, высокую распространенность, а также социальную значимость этих болезней, изучение факторов риска возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов данной категории представляет собой важную междисциплинарную задачу. Это позволит разработать мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику МКБ.

Значительная выявляемость МС и ВАД в мужской популяции, а также более высокая заболеваемость МКБ среди мужчин, определяет актуальность и повышенный интерес изучения различных факторов мочевого камнеобразования и рецидивирования уролитиаза именно у пациентов мужского пола с возрастными нарушениями гормональной регуляции.

### **Сексуальные дисфункции у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса**

Большинство исследований показало ключевую роль андрогенов в формировании сексуального поведения. При этом гормональный статус существенно влияет не только на мужскую сексуальную функцию, но и на состояние здоровья в целом. Однако важно отметить, что изучение возрастных нарушений андрогенного статуса, являющихся результатом процесса старения мужчины, в аспекте их влияния на сексуальные проблемы, не должно фокусироваться исключительно на половых гормонах. Несомненно, снижение уровня тестостерона является наиболее признанным и хорошо изученным состоянием, связанным со старением, но и нарушение продукции других гормонов, а также нарушения углеводного и липидного обменов может иметь существенное влияние на сексуальную функцию мужчины. Поэтому необходим интегральный взгляд на весь комплекс возрастных нарушений гормональной регуляции и сексуальную функцию у мужчин. Прогрессивное нарушение гормональной регуляции репродуктивной системы, нарушения углеводного и липидного обменов довольно часто приводят к тем или иным расстройствам сексуальной функции.

К основным половым расстройствам у мужчин относят:

- нарушения либидо,

- эректильную дисфункцию,
- расстройства эякуляции (преждевременная или отсроченная, ретроградная эякуляция, отсутствие эякуляции, постэякуляторные боли),
- нарушения оргазма (слабость, невыраженность, болезненность, отсутствие оргазма).

Возрастные нарушения андрогенного статуса могут быть причиной всех указанных выше расстройств, при этом снижение либидо, потеря сексуальных мотиваций, интереса к сексуальной жизни и активности являются самыми первыми признаками таких нарушений.

Возраст является наиболее важным фактором, ассоциированным с сексуальными дисфункциями. Мужчины достигают пика своей сексуальной активности к 20-25 годам, а далее наблюдается проградентное ее снижение. Возрастное снижение сексуальной активности проявляется пролонгацией времени, необходимого для достижения полной эрекции, снижением эффективности психических и тактильных сексуальных стимулов. Также пролонгируется фаза плато копулятивного цикла, а для поддержания эрекции требуется постоянная прямая генитальная стимуляция во время полового акта. Оргазм и чувство неизбежности эякуляции становятся менее интенсивными. Более быстро развивается детумесценция полового члена и удлиняется рефрактерный период. Объем эякулята снижается. Последние исследования на животных продемонстрировали, что с возрастом наблюдается снижение количества NOS-содержащих нервных волокон в половом члене, эректильного ответа на апоморфиновую стимуляцию и интракавернозного давления. Считается, что указанные изменения могут ассоциироваться с возрастным снижением уровня сывороточного тестостерона. С возрастом в организме мужчины наблюдается целый ряд гормональных и метаболических феноменов, ассоциированных с сексуальными проблемами. Происходит снижение общего и биодоступного тестостерона, изменяется соотношение тестостерона и эстрадиола, увеличивается продукция глобулина, связывающего половые стероиды, снижается частота пульсаций секреции лютеинизирующего гормона, падает сывороточный уровень дегидроэпиандростерона-сульфата и тканевая концентрация 5-альфа-дигидротестостерона в тканях репродуктивной системы. У многих пациентов развивается идиопатический гипогонадотропный или нормогонадотропный гипогонадизм. Возрастной андрогенный дефицит часто приводит к снижению либидо и качеству эрекции, потере ночных и утренних эрекции, снижению объема эякулята. Доказательством гормональных влияний является то, что гормонозаместительная терапия препаратами тестостерона приводит к быстрому купированию этих состояний. Метаболический синдром, ассоциирующийся с висцеральным ожирением, эндотелиальной дисфункцией, хроническим системным воспалением, оксидативным стрессом, автономной гиперактивностью

симпатической нервной системы, нередко дополняет возрастной андрогенный дефицит в патогенезе сексуальных дисфункций.

Наиболее распространенной сексуальной дисфункцией у мужчин является эректильная дисфункция. Эрекция представляет собой сложный феномен скоординированного действия сосудистых, нейрональных и тканевых компонентов, следствием которых является артериальная дилатация, усиление артериального притока, релаксация гладкомышечных элементов трабекул и активация вено-окклюзионного механизма кавернозных тел полового члена. Эректильная дисфункция – это нарушение половой функции у мужчин, характеризующееся постоянной неспособностью достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для удовлетворительного проведения полового акта. ЭД существенно влияет на физическое и психосоциальное здоровье мужчины, нарушая его качество жизни. Причин возникновения ЭД очень много, и они включают в себя артериальные, нейрогенные, гормональные, кавернозные, ятрогенные, лекарственные и психогенные. При этом органических причин в развитии ЭД до 80%, а сосудистые (артериальные) признаны наиболее значимыми в патофизиологии ЭД. ЭД имеет общие модифицируемые и не модифицируемые факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями: висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, гиподинамия и курение. Более того ЭД может быть ранним проявлением эндотелиальной дисфункции и являться предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, болезней периферических сосудов) (Araujo A.V. et al., 2009, Dong J.Y. et al., 2011, Gandaglia G. et al., 2014). Эпидемиологические исследования также продемонстрировали корреляции между ЭД и СНМП. Мультинациональное исследование стареющих мужчин (MSAM-7) среди более 12000 мужчин в возрасте 50-80 лет выявило наличие СНМП у 90% и ЭД у 49% респондентов, что указывает на общие патофизиологические механизмы развития (Rosen R. et al., 2003).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ЭД. В мире количество мужчин с ЭД достигает 152 миллионов и прогнозируется увеличение до 322 миллионов к 2025 году. В ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study) было установлено, что 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет в той или иной степени страдают ЭД. При этом полное отсутствие эрекции выявлено у 9,6% мужчин, умеренная ЭД – у 25,2%, минимальная ЭД у 17,2% мужской популяции (Feldman H.A. et al., 1994). Среди мужчин в возрасте от 50 до 60 лет нарушения эрекции встречаются практически у половины обследованных (48-57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают до 70% мужчин. Достаточно тревожным является факт, что, примерно, 70% мужчин, страдающих ЭД, не ищут и не получают никакого лечения. Только

22% опрошенных мужчин с ЭД обращаются к врачу, и только 36,9% из них получают лечение (Johannes C.V. et al., 2000).

У пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса играют роль целый ряд факторов, нарушающих адекватные физиологические процессы эректильной функции.

Снижение синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы. Эрекции полового члена предшествует психогенное или рефлексогенное возбуждение. Оно передается из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к нервным окончаниям пещеристых нервов, находящихся в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах кавернозных тел полового члена. Эти нервные волокна являются не адренергическими и не холинергическими (NANC-система). NANC-система активирует NO-синтазы, катализирующие образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH эндотелием полового члена. Эндотелиальный NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ), являющегося мощным релаксантом гладкомышечных клеток. В итоге вызванного таким образом каскада биохимических преобразований изменяется проницаемость кальциевых и калиевых каналов. Внутри гладкомышечных клеток возрастает концентрация калия и снижается концентрация кальция, что приводит к их расслаблению. Это проявляется релаксацией гладкой мускулатуры стенок кавернозных артерий, расширением их внутреннего просвета, что способствует усилению артериального притока к кавернозным телам полового члена. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к возрастанию их объема, заполнению кровью под высоким внутрикавернозным давлением с последующей компрессией подболоочечных дренирующих вен (включение вено-окклюзионного механизма), что затрудняет отток крови и способствует началу и поддержанию эрекции. Адекватная функция артериального компонента эрекции сопряжена с сохранностью эндотелиальной функции сосудов полового члена, выработкой эндотелиального NO и активностью NO-синтаз. Сохранность эндотелия обеспечивает хорошую растяжимость артерий, их просвет и отсутствие атеросклеротических поражений кавернозных артерий. Поэтому ключевая роль в возникновении и поддержании эрекции принадлежит синтезу NO и эндотелиальной функции. Установлен также молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с энзиматическим расщеплением ц-ГМФ фосфодиэстеразой (ФДЭ). Этот фермент имеет множество специфичных для разных тканей и органов типов. В ткани пещеристых тел представлен, главным образом, пятый тип ФДЭ (ФДЭ-5).

Инсулинорезистентность, гипергликемия, хроническое системное воспаление, низкий уровень сывороточного тестостерона, наблюдаемые при

возрастных нарушениях андрогенного статуса, существенно влияют на синтез NO и активность NO-синтаз (Chamness S.L. et al., Werkstrom V. et al 2006, Filippi S. et al., 2007). Гиперинсулинемия, гликемия и провоспалительные цитокины (интерлейкин 6, фактор некроза опухолей-альфа) способствуют эндотелиальной дисфункции, усилению апоптоза эндотелия и его повреждению. Это приводит к снижению активности NO-синтаз и синтеза NO. Кроме того, у этих пациентов имеет место гиперпродукция асимметричного диметиларгинина (эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы). Хроническое системное воспаление инициирует оксидативный стресс и образование активных форм кислорода, повреждающих эндотелий. Эндотелиальная дисфункция, усиление апоптоза эндотелия и его повреждение приводит к развитию атеросклеротического процесса в кавернозных артериях.

Атеросклеротическое поражение кавернозных артерий. Атеросклероз сосудов полового члена является важной причиной снижения артериального притока к кавернозным телам и отсутствия ответа на сексуальное возбуждение. Посмертные эпидемиологические исследования выявили высокую частоту атеросклеротического поражения сосудов малого таза и кавернозных артерий у лиц старше 60 лет (El-Sakka A. and Yassin A., 2010) [231].

Снижение количества гладкомышечных элементов кавернозных тел полового члена. С возрастом количество миоцитов эректильной ткани проградентно уменьшается. Кавернозные тела мужчины после 50 лет имеют большой удельный вес коллагеновых волокон, что является следствием корпорального фиброза. Аналогичные патогистологические процессы наблюдаются в стенке кавернозных артерий. Указанные изменения развиваются на фоне оксидативного стресса и профибротических факторов, стимулирующих апоптоз гладких миоцитов и отложение коллагена. Это приводит к снижению растяжимости эректильной ткани, уменьшению эффективного объема синусоид кавернозной ткани, снижению силы сдавления эмиссарных вен белочной оболочкой пениса и несостоятельности вено-окклюзионного механизма. Указанные процессы приводят к ускоренному венозному оттоку от тел полового члена, что является одной из дополнительных причин эректильной дисфункции, часто наблюдаемой у возрастных пациентов.

Андрогенный дефицит. Действительно снижение половых гормонов и развитие андрогенного дефицита будет способствовать всем выше обозначенным механизмам.

В присутствии андрогенов регулируется нормальная морфология и функция эндотелия, а также состояние нервных волокон. От уровня тестостерона зависит активность NO-синтаз и синтез оксида азота. В исследованиях последних лет доказана роль тестостерона в механизмах вазодилатации, являющихся принципиальными для обеспечения эректильной функции. Тестостерон может

активировать эндотелий, стимулировать синтез ц-ГМФ и/или способствовать гиперполяризации нервных волокон, иннервирующих и релаксирующих артерии. Дополнительно рассматривается эндотелий-независимый эффект тестостерона на релаксацию миоцитов, а именно его влияние на внутриклеточную концентрацию кальция и протеин-киназы-С (Aversa A. et al., 2010).

Низкий уровень тестостерона позитивно коррелирует с интенсивностью и тяжестью атеросклеротических процессов (Hougaku H. et al., 2006).

Уровень сывороточного тестостерона определяет состояние мышечных элементов кавернозной ткани и интенсивность склеротических процессов в ней. Как известно, тестостерон участвует в дифференцировке полипотентных мезенхимальных стволовых клеток. При низких значениях тестостерона стволовая клетка развивается в жировую, при нормальных значениях – в мышечную. Как показано в экспериментальных исследованиях, у кастрированных животных имеет место повышенное отложение клеток жировой ткани как под белочной оболочкой полового члена, так и в трабекулах кавернозной ткани. Это существенно отражается на обеспечении растяжимости эректильной ткани и вено-окклюзионного механизма (Traish A. et al., 2005). Повышение содержания адипоцитов в кавернозной ткани сопровождается секрецией ими адипокинов, поддерживающих местные воспалительные и склеротические.

### **Мужское бесплодие и возрастные нарушения андрогенного статуса**

Одной из актуальнейших проблем современного общества является бесплодный брак и бесплодие. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет бесплодие как неспособность сексуально активной не предохраняющейся пары достичь спонтанной беременности в течение одного года. Около 15% пар страдают бесплодием и ищут медицинской помощи для решения данной проблемы. Каждая восьмая пара встречает проблемы с зачатием первого ребенка и каждая шестая пара с зачатием последующего. 3% женщин остаются бездетными всю свою жизнь. Если удельный вес бесплодных пар превышает 15%, то бесплодие становится важным фактором, определяющим демографическую ситуацию в регионе. Бесплодие примерно одинаково поражает как женщин, так и мужчин. На долю мужского бесплодия приходится 30-35% бесплодных браков, на долю женского бесплодия – 35-40%. Идиопатическое бесплодие составляет 20-35% в структуре бесплодных браков, а иммунологическое – 3-5%. У 50% мужчин в бесплодном браке обнаруживаются те или иные изменения показателей спермограммы, однако фертильная женщина может компенсировать проблемы фертильности у мужчины. Такое бесплодие проявит себя если проблемы будут иметь место у обоих партнеров. Кумулятивная частота зачатия в бесплодном браке составляет 27% в течение 2 лет наблюдения и

прогноз будет зависеть от ряда факторов: продолжительности бесплодия, первичного или вторичного характера бесплодия, результатов спермограммы и возраста партнеров [9, 30].

Мужская фертильность может быть нарушена по причине разных проблем: врожденных и приобретенных урогенитальных аномалий, инфекций мочеполовой системы, повышения скротальной температуры, варикоцеле, эндокринных нарушений, генетических аномалий, иммунологических факторов, онкологических заболеваний. ВОЗ выделяет 16 причин мужского и 22 причины женского бесплодия. Причинами мужского бесплодия могут быть (ВОЗ):

- **Тестикулярная недостаточность:**  
крипторхизм,  
орхит (вирусный),  
перекрут яичка,  
цитотоксическая терапия (химиотерапия),  
наследственные причины (синдром Клайнфелтера, Y-делеция);
- **Эндокринные нарушения:**  
синдром Каллманна,  
синдром Прадера-Вилли,  
гипофизарные болезни (гиперпролактинемия, аденома, инфекция);
- **Обструкции мужского полового тракта**  
врожденное отсутствие семявыносящего протока/придатка,  
мюллеровы кисты предстательной железы,  
после операций в паховой и мошоночной области и воспалительных процессов;
- **Варикоцеле;**
- **Сексуальные нарушения / нарушения семяизвержения;**
- **Иммунологическое бесплодие (антиспермальные антитела);**
- **Лекарственная терапия, окружающие условия, стрессы, хронические заболевания;**
- **Неизвестное происхождение (идиопатическое бесплодие).**

Nieschlag E. et al., 2010, изучив причины бесплодия у 12945 мужчин, представил данные по основным факторам и их частоте (таблица 3).

Таблица 3. – Причины мужского бесплодия (Nieschlag E. et al., 2010)

Причина	Все пациенты (n=12945)	Пациенты с азооспермией (n=1446)
Варикоцеле	14,8%	10,9%

Причина	Все пациенты (n=12945)	Пациенты с азооспермией (n=1446)
Гормональные причины (гипогонадизм)	10,1%	16,4%
Крипторхизм	8,4%	17,2%
Онкологические заболевания (химиотерапия)	7,8%	12,5%
Другие известные причины	5,0%	1,2%
Спермальные антитела	3,9%	-
Расстройства эрекции и эякуляции	2,4%	-
Обструкции половых путей	2,2%	10,3%
Общие и системные болезни	2,2%	0,5%
Опухоли яичка	1,2%	2,8%
Идиопатическое бесплодие	30,0%	13,3%

Из приведенных данных видно, что частота различных гормональных факторов, ведущих к гипогонадизму, в структуре причин мужского бесплодия составляет 10,1%, при этом у 16,4% пациентов с гормональными причинами имеет место азооспермия. В последнее время возрастные нарушения андрогенного статуса (висцеральное ожирение, метаболический синдром и возрастной андрогенный дефицит) все чаще упоминается при изучении нарушений мужской репродуктивной системы. Это объясняется рядом факторов, к которым можно отнести: рост заболеваемости ожирением, МС и ВАД, частым поражением данными состояниями лиц относительно молодого возраста (25-35 лет) и тенденцией заводить семью и зачинать ребенка в более старшем возрасте (старше 30-35 лет). Сочетание неправильного питания и малоподвижного образа жизни ведет к повышению частоты висцерального ожирения и МС в популяции. Согласно данным ВОЗ количество лиц с повышенным весом составляло 1,6 миллиарда в 2005 и 2,3 миллиарда в 2015 году. Также привлекает внимание исследователей значительное снижение качества спермы за последние 50 лет. Те параметры эякулята, которые в настоящее время рассматриваются как нормальные (таблица 4.5, ВОЗ, 2010), 20-30 лет назад классифицировались как патоспермии тяжелых степеней.

Данное обстоятельство свидетельствует о прогрессивном снижении репродуктивного потенциала мужчин. Некоторые исследования установили, что количественные характеристики эякулята продолжают ухудшаться на 1,5% в год (Swan S.H. et al., 2000). Примечательно, что подобное снижение особенно характерно для регионов с высокой распространенностью висцерального



ожирения и МС. Вследствие чего логично сформулировать предположение о вероятной причинной роли данных состояний в развитии мужского бесплодия.

Главными факторами эпидемии висцерального ожирения и МС в современном обществе являются избыточное высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни. Эти факторы дополняют друг друга в условиях индивидуальной генетической предрасположенности. Хотя эти причины объясняют рост заболеваемости ожирением и МС, механизмы влияния на качество эякулята и мужское бесплодие остаются до конца неопределенными. Тем не менее, по данным Palmer N.O. et al., 2012, маложирная диета и физические упражнения улучшают показатели подвижности и морфологии сперматозоидов у пациентов с бесплодием и ожирением, а также уменьшают повреждения и фрагментацию генетического материала сперматозоидов. При этом показатели спермограммы достоверно коррелируют с уровнями гликемии, инсулина и холестерина крови.

Предложено несколько гипотетических объяснений воздействия висцерального ожирения, метаболического синдрома и ВАД на развитие бесплодия у мужчин. Многие из этих механизмов способствуют нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая является главным регулятором репродуктивной системы.

Жировая ткань как эндокринный орган. Жировая ткань выполняет более важную интегральную роль, чем просто поддержание физиологического гомеостаза и запаса энергии для организма. Удельный вес жировой ткани составляет до 20-25% от веса тела мужчины и состоит из клеток, содержащих отдельные большие капли жира. В состав жировой ткани входят адипоциты, преадипоциты, макрофаги и лимфоциты. Все клеточные элементы жировой ткани участвуют в регуляции процессов метаболизма и системного воспаления.

Открытие белкового гормона лептина подтвердило роль жировой ткани как активного эндокринного органа. Однако жировая ткань секретирует целый ряд других биологически активных субстанций (адипокинов): ангиотензиноген, резистин, адипсин, адипонектин, ретинол, связывающий протеин, ацилат, стимулирующий протеин, фактор некроза опухоли и другие. В жировой ткани вырабатывается более 100 биологически активных субстанций, играющих разностороннюю роль в регуляции метаболизма человека. Более того, все они вносят свой вклад в патогенез эндотелиальной дисфункции, МС, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также развитие урологических болезней. Большое значение в генезе патоспермии и бесплодия у мужчин играет повышенный синтез лептина, резистина, а также инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Жировая ткань является главным местом синтеза лептина, и многочисленные исследования продемонстрировали положительную корреляцию между уровнем

лептина в сыворотке крови и процентным содержанием жировой ткани в организме. Лептин – это белок с удельным весом 16 kDa (кодируемый геном OB), который синтезируется адипоцитами в течение периода сытости и стимулирует центр насыщения в гипоталамусе. Преимущественно лептин секретируется жировой тканью, но может также синтезироваться в желудке и мышечной ткани. Кроме своего действия в качестве потенциального фактора насыщения, лептин выполняет целый ряд других важных функций, таких как: регуляция нейроэндокринной системы, расхода энергии, гематопоеза, ангиогенеза, а также полового созревания и репродуктивной системы. У пациентов с висцеральным ожирением и МС фиксируются повышенные уровни циркулирующего лептина. При этом гиперлептинемия не сопровождается мутационными изменениями в гене, кодирующем лептиновый рецептор. Это позволило предположить развитие, так называемой, лептиновой резистентности (Considine R.V. et al., 1996). Избыток лептина повышает тонус симпатической нервной системы, снижает транспорт глюкозы в клетку, подавляет синтез инсулина, усиливает термогенез в адипоцитах.

Лептин оказывает существенное влияние на нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Особенно эти эффекты проявляются у пациентов с висцеральным ожирением и МС. У данных пациентов лептин блокирует синтез лютеинизирующего гормона в гипофизе и снижает чувствительность андрогеновых рецепторов к тестостерону. Более того, повышает ароматазную активность и усиливает ароматизацию тестостерона в эстрадиол. Пациент с висцеральным ожирением и МС находится в условиях андрогенного дефицита. Низкие уровни тестостерона могут отрицательно влиять на дифференцировку андрогензависимых клеток репродуктивной системы, нередко приводя к их атрофии.

Уровни лептина сильно коррелируют с нормальным функционированием репродуктивной системы. Лептиновые рецепторы представлены в тестикулярной ткани, а обнаружение лептина в спермоплазме подтверждает эти взаимоотношения. Лептиновые рецепторы обнаружены также на мембране сперматозоидов, что позволило выдвинуть предположение о вероятном прямом влиянии лептина на качественные характеристики спермиев независимо от изменений гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (Jore T. et al., 2003). Более того, повышенные уровни лептина отрицательно влияют на сперматогенез и синтез тестостерона клетками Лейдига (ингибирование рецепторов на клетках Лейдига). Метаболическая агрессия на сперматогенный эпителий при МС может привести к первичному бесплодию у молодых пациентов 25–30 лет. С возрастом вероятность такого влияния естественно растет, вызывая развитие вторичного бесплодия у мужчин более старшего возраста при попытках зачатия второго и последующего ребенка.

Важным фактором МС, ассоциированным с бесплодием, является инсулинорезистентность. ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая имеет значение в развитии инфертильности у мужчин. Инсулин может оказывать ингибирующий эффект на сперматогенез и повреждающее действие на спермии, способствуя развитию оксидативного стресса. Повреждения и фрагментации ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов могут лежать в основе мужского фактора бесплодного брака. Кроме того, инсулин влияет на синтез ГСПС в печени, влияя тем самым на биодоступность тестостерона и эстрадиола.

Как возможный механизм нарушения сперматогенеза при МС рассматривается также аутоиммунное местное воспаление в паренхиме яичка и его придатках, которое может индуцироваться цитокинами на фоне инсулинорезистентности и андрогенного дефицита (Mallidis C. et al., 2011).

Повышенная ароматазная активность. Висцеральное ожирение и МС ассоциируются с повышением количества и размера жировых клеток. Некоторые теории, объясняющие механизмы воздействия ожирения на репродуктивную систему у мужчин, фокусируются на влиянии повышенного синтеза и секреции адипокинов на фертильность. Пациенты с повышенным удельным весом жировой ткани часто имеют низкие уровни общего и свободного тестостерона и снижение соотношения тестостерона к эстрадиолу. Это снижение объясняется повышением активности фермента ароматазы цитохрома P450 в адипоцитах и повышенной трансформации тестостерона в эстрадиол. Иррегуляторные уровни половых гормонов могут стать причиной серьезных изменений и в сперматогенезе, и других аспектах мужской репродукции.

Эстрогены являются более биологически активными чем тестостерон. Даже небольшое повышение уровня циркулирующего эстрадиола выше физиологических значений может усилить аномальную эстрогенную активность в яичках. В исследованиях на животных показан прямой повреждающий эффект эстрадиола на сперматогенез (Hammoud A.O. et al., 2006). Открытие эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе у мужчин подтвердило предположение, что эстрадиол может приводить к снижению выработки гонадотропных гормонов посредством механизма обратной биологической связи. Эстрадиол оказывает негативное влияние на пульсирующий синтез гонадотропин-рилизинг гормона и последующую секрецию ЛГ и ФСГ. Таким образом, эстрогены могут воздействовать на все уровни гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Как показано выше, висцеральное ожирение и МС могут существенно нарушить регуляторную функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что отразится явными патологическими изменениями качества спермы. Половые гормоны и глюкокортикоиды контролируют взаимодействия на всех уровнях гормональной

регуляции репродуктивной системы, потому любой количественный дисбаланс может привести к патоспермии. Мужчины с нормальным весом и низким уровнем тестостерона обычно имеют повышенные уровни ЛГ и ФСГ, в то время как у пациентов с висцеральным ожирением уровни ЛГ и ФСГ снижены. Ингибин В, синтезируемый клетками Сертоли яичек, обычно тормозит выработку ФСГ и стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига. У пациентов с ожирением не наблюдается компенсаторного повышения уровня ФСГ в ответ на снижение концентрации ингибина В. Падение продукции ингибина В у этих пациентов может быть результатом супрессивного действия высоких значений эстрадиола. Таким образом, у бесплодных пациентов с висцеральным ожирением развиваются уникальные эндокринные изменения, которые не наблюдаются по отдельности при ожирении и инфертильности.

Оксидативный стресс. Одним из факторов нарушения качества спермы при метаболическом синдроме может быть оксидативный стресс, характеризующийся гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), которые обладают значительным повреждающим действием на клеточные мембраны и ДНК. К ним относятся озон, перекись водорода, свободные радикалы. Среди причин, приводящих к повышению продукции АФК в репродуктивной системе, рассматриваются метаболический синдром, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания мужской половой системы (хронический орхоэпидидимит, хронический простатит), варикоцеле, а также курение, возраст (старше 35 лет), малоподвижный образ жизни, неправильное питание, неблагоприятная экологическая обстановка в регионе. Исследования последних лет указывают на сильную связь между инсулинорезистентностью, дислипидемией и оксидативным стрессом. Sankhla M. et al., 2012, обследовав 120 пациентов с ожирением и бесплодием в возрасте 17-26 лет выявили достоверное повышение уровня малонового диальдегида (маркера системного оксидативного стресса) при увеличении индекса массы тела, а также связь между уровнями малонового диальдегида и адипонектина при висцеральном ожирении и инфертильности. Agbaje I.M. et al., 2007, при изучении качества эякулята у пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа обнаружил, что параметры спермограммы (концентрация, подвижность и морфология) были сопоставимы с таковыми в контрольной группе, но повреждения ядерной и митохондриальной ДНК выявлялись значительно чаще. Это явление напрямую связано с повреждающим действием активных форм кислорода. Активные формы кислорода являются независимым фактором мужского бесплодия.

Клеточная стенка сперматозоидов богата ненасыщенными жирными кислотами, которые являются наиболее уязвимыми к повреждающему действию активных форм кислорода (АФК). Структурные изменения мембран сперматозоидов приводят к потере двигательной активности и уменьшению

оплодотворяющей способности, нарушению целостности ДНК (фрагментации) и ее упаковки в хромосомах, нарушению апоптоза сперматозоидов. Нарушается морфология сперматозоидов.

Наиболее значимыми последствиями оксидативного стресса для сперматозоидов являются: повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов (повреждения и разрывы в генетическом аппарате сперматозоида) и незавершенный апоптоз. В норме индекс фрагментации ДНК не должен превышать 15%. Высокий индекс фрагментированной ДНК (более 25%) является важнейшим фактором мужского бесплодия и не вынашивания беременности. При оксидативном стрессе имеет место нарушение баланса между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой, вследствие чего воздействие их на сперматозоиды значительно повышается. Классическим примером оксидативного стресса является воспалительный процесс. Один лейкоцит продуцирует в 1000 раз больше активных форм кислорода, чем 1 сперматозоид. Как следствие повреждение мембран, РНК и ДНК, поперечных сшивок белков, клеточная деструкция, истощение АТФ, апоптоз и некроз.

Незавершенный апоптоз, который часто наблюдается у таких пациентов, является важной причиной патоспермии и бесплодия. 75% сперматозоидов элиминируется апоптозом. Это основной механизм, регулирующий количество половых клеток и ликвидирующий патологические гаметы. Нарушение процессов регуляции апоптоза (незавершенный апоптоз) приводит к увеличению числа сперматозоидов с морфологической патологией и фрагментацией ДНК.

Частота развития мужского бесплодия при наличии окислительного стресса сперматозоидов достигает 35%. В то же время, кислородные радикалы участвуют в активации сперматозоидов и акросомальной реакции, поэтому их присутствие обязательно для капацитации (Gagon С., 1993), элиминации микробов и вирусов. Важен динамичный баланс АФК и антиоксидантной защиты. Однако при различных неблагоприятных условиях продукция АФК может увеличиться в несколько раз от физиологических значений. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом с поврежденной ДНК существует высокий риск прерывания беременности на ранних сроках, а также рождения ребенка с генетическими аномалиями и/или высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям.

Эректильная дисфункция. Эректильная дисфункция является состоянием, значительно коррелирующим с висцеральным ожирением и МС. До 76% мужчин с повышенным весом жалуются на снижение либидо и эректильной функции. Сексуальные дисфункции у данной категории пациентов будут существенно влиять на качество половой жизни, приводя к снижению количества эффективных половых актов и вероятности зачатия.

Повышенная температура яичек. Увеличение индекса массы тела и повышенное распределение жировой ткани в области талии, надлобковой области и мошонки может привести к повышению температуры вокруг яичек, что создает крайне неблагоприятные условия для сперматогенеза. Повышение температуры внутри мошонки наблюдается также при гиподинамии, длительной сидячей позиции мужчины. Hjollund H.I. et al., 2000, в своем исследовании продемонстрировали, что даже умеренное физиологическое повышение температуры кожи мошонки ассоциируется со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов. Избыточное экстра- и интравагинальное отложение жира в мошонке приводит к повышению скротальной температуры, венозному застою и высокому расположению яичка. Повышение температуры вокруг яичек стимулирует синтез активных форм кислорода и способствует повреждению сперматозоидов и апоптозу.

Синдром ночного апноэ. Синдром ночного апноэ (СНА) характеризуется прерыванием сна вследствие повторных эпизодов обструкции верхних дыхательных путей и гипоксии. Данное состояние часто наблюдается у пациентов мужского пола с МС. При синдроме ночного апноэ имеет место нарушение физиологического подъема тестостерона в ночное и утреннее время, что проявляется более низкими значениями сывороточного тестостерона и ЛГ по сравнению с контрольной группой. Luboshitzky R. et al., (2005) пришли к выводу, что синдром ночного апноэ связан со снижением гипофизарно-гонадной функции, сопровождается падением уровня сывороточного тестостерона и является результатом висцерального ожирения. При этом данное состояние ассоциируется с нарушением сперматогенеза и репродуктивного потенциала.

Генетические факторы. Несмотря на явную связь между висцеральным ожирением и МС и мужским бесплодием, многие мужчины с клиническими признаками МС являются фертильными и имеют детей. Учитывая, что ожирению могут способствовать генетические предпосылки, а ожирение может вызывать инфертильность, возникло предположение, что развитию значимой патоспермии на фоне МС могут способствовать генетические факторы. При этом генетические альтерации могут быть не столь значимыми и не приводить к явным соматическим мальформациям. Дальнейшие исследования в этой области несомненно прольют свет на несоответствия между фертильностью и инфертильностью у пациентов с висцеральным ожирением.

Таким образом, анализ публикаций последних лет указывает на значительное влияние висцерального ожирения, компонентов метаболического синдрома и андрогенного дефицита на мужскую фертильность. Наличие данных состояний необходимо учитывать при анализе причин патоспермии во время консультирования пациентов с бесплодием и назначения соответствующей терапии. Распространенность метаболического синдрома и ожирения в мужской

популяции молодого возраста (25-35 лет) существенно изменила структуру причин мужского бесплодия. Этот факт на современном этапе делает необходимым инициацию дополнительных клинических исследований, уточняющих патогенетические механизмы развития инфертильности на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса, а также изучающих эффективность медикаментозных и немедикаментозных методов их коррекции с целью улучшения параметров эякулята и повышения вероятности зачатия.

## ДИАГНОСТИКА ВНАС У ПАЦИЕНТОВ С ДОМИНИРУЮЩИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ УРОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

С целью оценки выраженности возрастных нарушений андрогенного статуса (возрастного андрогенного дефицита, висцерального ожирения и метаболического синдрома) пациентам всех групп выполнялись следующие клинические, клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

### Клиническое обследование

#### 1. Оценка клинических симптомов возрастных нарушений андрогенного статуса.

Клиническая картина возрастного андрогенного дефицита значительно зависела от времени его возникновения и выраженности, а также степени сочетания с системными метаболическими нарушениями, такими как МС. Процесс и последствия дефицита гормонов у мужчин развивались постепенно, при этом клиническая картина андрогенной недостаточности была разнообразна и неспецифична. Изменения, в той или иной степени, наблюдались в различных органах и тканях организма мужчины. При этом данное состояние, как правило, не затрагивало пропорции тела мужчины, тембр голоса и размеры полового члена. Жалобы пациента являлись ценной информацией и помогали инициировать диагностический поиск в нужном направлении. Симптомы, которые могут появиться при возрастных метаболических нарушениях, весьма разнообразны и затрагивают различные органы и системы (таблица 4).

Таблица 4. – Клиническая картина возрастного андрогенного дефицита у мужчин

Проявления со стороны	Симптомы
Мышечной ткани	<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение мышечной массы</li><li>• Снижение мышечной силы</li></ul>
Жировой ткани	<ul style="list-style-type: none"><li>• Увеличение доли висцерального и абдоминального жира («пивной живот»)</li></ul>
Костной ткани	<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение минеральной плотности</li><li>• Снижение уд. веса костной ткани</li><li>• Повышенный риск переломов</li></ul>
Сердечно-сосудистой системы и общего метаболизма	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз)</li><li>• Повышение АД</li><li>• Инсулинорезистентность</li><li>• Рост общего холестерина и ЛПНП</li></ul>



Проявления со стороны	Симптомы
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение ЛПВП</li> </ul>
Системы крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение синтеза эритропоэтина (анемия)</li> </ul>
Сексуальной функции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение либидо</li> <li>• Эректильная дисфункция</li> <li>• Дисоргазмия</li> <li>• Нарушение сперматогенеза</li> </ul>
Когнитивной функции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Расстройства памяти</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Раздражительность</li> <li>• Нарушения сна</li> </ul>
Кожи и волос	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потливость</li> <li>• Атрофия кожи</li> <li>• Снижение роста волос по мужскому типу</li> </ul>

Наличие у пациентов вышеназванных клинических проявлений позволило заподозрить возрастные нарушения андрогенного статуса и инициировать обследование по поиску диагностических признаков ВАД и МС.

Существенную помощь в объективизации жалоб пациента оказывало анкетирование с использованием валидных и общепризнанных опросников. В данном исследовании были использованы опросники:

- Шкала симптомов стареющего мужчины, AMS (Ageing Males Symptoms Scale, 2001);
- Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5);
- Международная шкала простатических симптомов, IPSS (International Prostate Symptoms Scale).

Из вышеперечисленных опросников наиболее принципиальным для диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса являлся опросник AMS (рисунок 4). Он использовался не только при первичном опросе пациента, но и для оценки эффективности проводимой терапии. Опросник AMS представляет собой анкету, состоящую из 17 вопросов. На каждый вопрос (характеризует один из признаков андрогенного дефицита) предлагалось выбрать один вариант ответа в соответствии с выраженностью признака в баллах. Затем баллы суммировались и проводилось заключение о выраженности клинических симптомов андрогенного дефицита (таблица 5).

Таблица 5. – Оценка результатов по опроснику AMS

Сумма в баллах	Интерпретация
17-26	Симптомы андрогенного дефицита не выражены
27-36	Симптомы андрогенного дефицита слабо выражены
37-49	Симптомы андрогенного дефицита средней выраженности
более 50	Симптомы андрогенного дефицита резко выражены

Анкета состоит из вопросов, определяющих психологическое, соматическое и сексологическое здоровье пациента. Поэтому весьма ценным являлось уточнение за счёт вопросов какой направленности преимущественно набирался суммарный балл. Это позволило определить какой компонент мужского здоровья пострадал в большей степени при андрогенном дефиците (таблица 6).

Следует отметить, что опросник AMS имеет хорошую чувствительность, но низкую специфичность, поэтому диагноз ВАД должен обязательно подтверждаться специальными клинико-лабораторными исследованиями. Опросники МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) и IPSS (международная шкала простатических симптомов) являлись вспомогательными и позволяли оценить выраженность эректильной дисфункции и симптомы нарушенного мочеиспускания соответственно.

Пациентам всех групп выполнялось анкетирование по опроснику AMS.

Для оценки степени выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания пациентам с ДГПЖ выполнялось анкетирование по опроснику IPSS.

Пациентам с ЭД степень выраженности нарушений эректильной функции оценивалась путем анкетирования по опроснику МИЭФ-5.

## Опросник по симптомам старения у мужчин (AMS)

Какие из нижеперечисленных симптомов Вы испытываете в данный момент? Пожалуйста, напротив каждого симптома отметьте тот вариант ответа, который относится к Вам в наибольшей степени. Если Вы не испытываете симптом, отметьте вариант «нет».

Симптомы:	нет      слабые      средние      сильные      чрезвычайные				
	баллы = 1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия (состояние здоровья, субъективное восприятие здоровья).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Жалобы на суставы и мышцы (боли в пояснице, суставах, конечностях, спине).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Сильное потоотделение (неожиданное/внезапное потоотделение, ощущение жара независимо от напряжения).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Нарушения сна (нарушение засыпания, нарушение процесса сна, слишком раннее пробуждение с чувством усталости, плохой сон, бессонница).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Повышенная потребность во сне, частая усталость.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Раздражительность (Вы агрессивны, легко сердитесь по мелочам, находитесь в плохом настроении).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Нервозность (внутреннее напряжение, внутреннее беспокойство, невозможность усидеть на месте).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Тревожность (паника).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Физическое истощение / снижение энергии (общее снижение способности заниматься делами и достигать целей, спад активности, отсутствие желания что-либо предпринимать, ощущение, что меньше сделано и достигнуто, необходимость заставлять себя что-либо предпринимать).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Снижение мышечной силы (чувство слабости).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Депрессивное настроение (уныние, грусть, плаксивость, нехватка мотивации, перепады настроения, ощущение бессмысленности).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ощущение, что вершина жизненного пути позади.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чувство физического опустошения, достигнут нижний предел.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Замедление роста волос на лице.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Снижение потенции.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Сниженное число утренних эрекций.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ослабление полового влечения (удовольствие в сексе, желание заниматься сексом).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть ли у Вас другие существенные симптомы?	Да.....	<input type="checkbox"/>	Нет.....	<input type="checkbox"/>	
Если «да», пожалуйста, укажите их: _____					
_____					
<b>БОЛЬШОЕ СПАСИБО ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО С НАМИ</b>					

Рисунок 4. – Шкала симптомов стареющего мужчины, AMS  
(Ageing Males Symptoms Scale, 2001)

Таблица 6. – Оценочная форма опросника AMS

Номер вопроса	Баллы	Психологическая шкала	Соматическая шкала	Сексологическая шкала
1		—————→	—————→	.....
2		—————→	—————→	.....
3		—————→	—————→	.....
4		—————→	—————→	.....
5		—————→	—————→	.....
6		—————→	—————→	.....
7		—————→	—————→	.....
8		—————→	—————→	.....
9		—————→	—————→	.....
10		—————→	—————→	.....
11		—————→	—————→	.....
12		—————→	—————→	.....
13		—————→	—————→	.....
14		—————→	—————→	.....
15		—————→	—————→	.....
16		—————→	—————→	.....
17		—————→	—————→	.....
<b>Сумма баллов в шкалах</b>		.....	.....	.....
<b>Общая сумма баллов в шкалах = общий балл:</b>				

2. Анамнез.

При сборе анамнеза уделялось внимание следующим моментам:

1. Наследственно-генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и онкоурологическим болезням (рак простаты, рак почки). Наличие указанных болезней у родственников первого и второго порядка.

2. Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, болезни печени, почек, ЖКТ). Ранее перенесенные черепно-мозговые травмы, переломы костей.

3. Урологический и сексологический анамнез. Начало полового созревания. Ранее перенесенные воспалительные заболевания половой системы, операции на органах МПС, травмы МПС. Состояние и динамика либидо и эрекции. Качество оргазма и эякуляции. Наличие или отсутствие детей.

4. Лекарственный анамнез. Имел значение прием анаболических стероидов, кортикостероидов, спиронолактона, циметидина, фенитоина, опиатов и препаратов нейрорепаративного действия.

5. Характер сна. Нарушение, бессонница. Наличие храпа.

6. Вредные привычки. Злоупотребление алкоголем, наркотиками, курение и хронические стрессы.

### 3. Физикальный осмотр.

При физикальном осмотре уделялось особое внимание общесоматическому и андрологическому статусу пациента. На данном этапе у многих пациентов выявлены признаки возрастного нарушения андрогенного статуса.

1. Внешний осмотр. При внешнем осмотре пациента оценивался целый ряд признаков патогномичных андрогенному дефициту. Проведена оценка общей фигуры пациента («пивной» живот), оценка состояния грудных желез (наличие или отсутствие гинекомастии), состояния кожных покровов (сухость и сниженный тургор кожи, гиперпигментация и наличие папиллом, грибковых поражений кожных складок), роста волос на голове, туловище и конечностях. Очень важным являлась оценка развития мышечной системы (атрофия и дряблость мышц, провисание мышц плеча, наличие провисания мышц спины под лопатками («ламбрекены»)). Кожа складок тела, а также в местах повышенного трения (локти, шея, подмышечные впадины, паховые складки) у некоторых пациентов имела признаки гормонально-метаболических нарушений. Гиперпигментация этих зон указывала на вероятную инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. У 12 пациентов данное поражение кожи сопровождалось папилломатозной гиперплазией, получившего название черного акантоза (*Acanthosis nigricans*).

2. Антропометрические данные. Изучение антропометрических данных являлось обязательным для этой категории пациентов (рост, вес и расчет индекса массы тела (ИМТ)). Однако с позиции возрастных нарушений андрогенного статуса (ВАД и МС) принципиальной являлась диагностика висцерального ожирения, которое положительно коррелирует со всеми компонентами данных патологических состояний. В этой связи наличие и степень абдоминального ожирения наиболее точно отражала окружность талии. Окружность талии измерялась в положении стоя при горизонтальной позиции мерной ленты, точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем реберной дуги. При окружности талии 94 см и более выставлялся диагноз «абдоминальное ожирение».

Учитывая, что при ВАД у большинства пациентов имело место увеличение окружности талии на фоне атрофии мышц, ИМТ существенно не изменялся, поэтому данный показатель не всегда корректно коррелировал с андрогенным дефицитом. В этой связи для более правильного описания этого состояния

использовалось понятие «саркопенического ожирения», когда на фоне общей атрофии мышц наблюдались признаки висцерального (абдоминального) ожирения. Для характеристики этого состояния можно использовать индекс отношения окружности талии к окружности бедер. В норме он не должен превышать 0,9. Однако, более точное количественное определение мышечной, жировой ткани и их соотношение можно определить с помощью биоимпедансометрии.

Пациентам всех групп измерялись: рост, вес, окружности талии и бедер. Вычислялись индекс массы тела и отношение окружности талии к окружности бедер.

3. Измерение артериального давления. Склонность к повышению АД, а также стойко повышенные его значения, являлись весьма характерными для пациентов с возрастным нарушением андрогенного статуса. Артериальная гипертензия (АД  $\geq$  130/85 мм.рт.ст. или нормальное АД при проведении гипотензивной терапии) рассматривалась одним из важных диагностических критериев метаболического синдрома.

4. Андрологический статус. Оценка андрологического статуса являлась обязательной для всех пациентов и включала следующие этапы:

- Оценка характера лобкового оволосения. Горизонтальная линия волос на лобке являлась признаком андрогенной недостаточности. При нормальном содержании тестостерона характерен ромбовидный рост волос вверх от лобка до пупка.

- Состояние наружных половых органов. При осмотре обращалось внимание на размеры полового члена, выраженность подкожного жира на лобке, эластичность и складчатость мошонки и ее пигментацию.

- Определение размеров и консистенции яичек. Оценивалась консистенция (в норме мягко-эластичная) и размеры яичек с помощью орхидометра Прадера (в норме объем яичек должен быть не меньше 15 см<sup>3</sup>). При ВАД у большинства пациентов отмечено снижение эластичности яичек и относительное уменьшение их объема.

- Пальцевое ректальное исследование простаты. Являлось обязательным для пациентов всех групп, включенных в данное исследование.

### **Клинико-лабораторное обследование**

Пациентам, включенным в исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование, которое в себя включало.

1. Общий анализ крови. Одним из эффектов тестостерона является стимуляция эритропоэза за счет позитивного влияния на выработку эритропоэтина. Поэтому при длительном хроническом дефиците андрогенов

вероятно развитие анемии. Пациентам с подозрением на андрогенный дефицит выполнялось исследование показателей красной крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит) в общем анализе. Контроль общего анализа крови являлся обязательным у пациентов, получающих гормонозаместительную терапию тестостероном в рамках мониторинга эффектов данного лечения.

2. Биохимический анализ крови. Андрогенный дефицит, висцеральное ожирение и МС имеют теснейшие патогенетические связи с нарушениями углеводного и липидного обмена. Биохимический анализ крови необходим для выявления этих нарушений. В этой связи у всех пациентов в сыворотке крови исследовались основные биохимические параметры, относящиеся к диагностическим критериям метаболического синдрома:

- уровень триглицеридов (при МС  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л)),
- уровень ЛПВП (при МС  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л)),
- уровень сывороточной глюкозы натощак (при МС  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л)).

В целом для оценки состояния углеводного и липидного обмена при МС выполнялись следующие биохимические показатели: сывороточная глюкоза, холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности. Некоторым пациентам для более глубокого изучения нарушений липидного обмена дополнительно исследовались аполипопротеин-А1, аполипопротеин-В и липопротеинлипаза.

Анализ крови на (ПСА). ПСА представляет собой сериновую протеазу, вырабатываемую эпителиальными клетками простаты, которая участвует в разжижении эякулята. В сыворотке крови может находиться или в свободной фракции, или в связанном виде с альфа-1-антихимотрипсином (или альфа-2-макроглобулином). Нормальным значением ПСА принят референтный интервал 0-4 нг/мл. Для пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса исследование ПСА необходимо в рамках скрининга рака простаты, вероятность которого выше у пациентов этой категории.

Всем пациентам с ДГПЖ, включенным в исследование, выполнялось исследование общего ПСА в сыворотке крови.

Пациентам, которым была назначена ГЗТ тестостероном, выполнялся мониторинг общего ПСА и контролировалась скорость его прироста. Скорость изменения ПСА выше у мужчин, страдающих раком простаты, чем у пациентов с ДГПЖ. Аргументом к использованию данного показателя является повышение специфичности ПСА по отношению к раку простаты. В руководствах Национальной сети по раку простаты США (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) рекомендуется использовать пороговое значение скорости изменения ПСА в 0,35 нг/мл/год для мужчин с ПСА  $< 4$  нг/мл и 0,75 нг/мл/год у мужчин с ПСА 4-10 нг/мл. Измерения проводились 7 раз с интервалом 6 месяцев.

3. Гормональное обследование. Исследование гормонального профиля являлось принципиальным для диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса. В рамках первого уровня алгоритма клинико-лабораторной диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса всем пациентам выполнялось исследование следующих гормонов в сыворотке крови:

- Тестостерон. Так как уровень тестостерона имеет выраженные циркадные колебания (максимальный уровень гормона в ранние утренние часы, и минимальные – в 15:00-17:00, изменения в течение дня могут достигать до 35%), то исследованию подлежала утренняя порция крови (с 8:00 до 11:00). Пороговым уровнем общего тестостерона в сыворотке крови признан уровень ниже 12 нмоль/л (3,46 нг/мл) (ISSAM, 2008). Однако некоторые пациенты с уровнем тестостерона в диапазоне 12-14 нмоль/л демонстрировали клинические признаки андрогенного дефицита. Таким пациентам (а также при нормальных значениях общего тестостерона и клинике ВАД) определялся уровень свободного (биодоступного) тестостерона.

- Свободный тестостерон определялся или непосредственно в сыворотке крови, или расчётным способом на основании данных содержания в сыворотке крови общего тестостерона и ГСПС. Для расчета уровня свободного тестостерона использовались номограммы Вермюлена или специальные формулы расчета, на основании которых созданы электронные калькуляторы, доступные on-line на сайтах в сети интернет ([www.issam.ch/freetesto.htm](http://www.issam.ch/freetesto.htm)). Референтными значениями свободного тестостерона в сыворотке крови у мужчин являются 225-900 пкмоль/л (65-260 пкг/мл).

- Лютеинизирующий гормон. При явном дефиците тестостерона являлось обязательным исследование уровня ЛГ в сыворотке крови, так как в этом случае гипогонадизм мог быть следствием патологии гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипогонадизм). Выявление вторичного гипогонадизма у некоторых пациентов было основанием для назначения стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином. Норма лютеинизирующего гормона в сыворотке крови у мужчин 0,8-7,6 мМЕ/л.

- Фолликулостимулирующий гормон. Его определение было актуальным для пациентов с признаками метаболического синдрома и ВАД, планирующих зачатие, или в рамках комплексного обследования при мужском бесплодии. Нормальным значением ФСГ у мужчин в сыворотке крови является 1,37-13,58 мМЕ/л.

- Пролактин. Гиперпролактинемия могла быть причиной развития гиперпролактинемического гипогонадизма и мужского бесплодия. Уровень пролактина в сыворотке крови может повышаться при стрессах, приеме антидепрессантов, пролактиноме и может носить постоянный или транзиторный характер. Поэтому исследование пролактина было обязательно при МС,



ожирении, признаках гипогонадизма, снижении полового влечения и бесплодии. Нормальный уровень пролактина у мужчин составляет 53,0-360,4 МЕ/л.

- Эстрадиол. У мужчин эстрадиол преимущественно синтезируется из тестостерона в жировой ткани путем ароматизации. Поэтому как низкие, так и высокие уровни эстрадиола могут быть признаками гипогонадизма. Его исследование в сыворотке крови являлось обязательным при ожирении, МС, признаках ВАД. Референтными значениями эстрадиола в сыворотке крови у мужчин являются 70-200 пмоль/л.

- Инсулин и С-пептид. Образуются при расщеплении пептидазами проинсулина, производимого бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Проинсулин является предшественником в процессе биосинтеза инсулина. Он состоит из двух цепей, имеющих в молекуле инсулина (А-цепь и В-цепь), соединённых С-пептидом. Вместе с образовавшимся инсулином С-пептид секретируется в кровоток. Развитие инсулинорезистентности при МС приводит к повышению уровней инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Определение С-пептида может оказаться более информативным, так как он метаболизируется медленнее, чем инсулин, соответственно, является более стабильным маркером гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось исследование инсулина в сыворотке крови. Нормальные значения в сыворотке крови инсулина – 21,5-122 пмоль/л и С-пептида – 260-1650 пмоль/л. Учитывая, что время полураспада С-пептида в крови больше, чем у инсулина, поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет в среднем 5:1.

Дополнительно пациентам определялся глобулин, связывающий половые стероиды, и рассчитывался свободный андрогеновый индекс. Глобулин, связывающий половые стероиды, представляет собой гликопротеин, синтезируемый в печени, который имеет один связывающий участок для стероидных гормонов. Сродство ГСПС к дигидротестостерону в 3 раза превышает сродство к тестостерону, а к эстрадиолу оказывается в 3 раза ниже, чем к тестостерону. Дегидроэпиандростерон и андростендион практически не связываются с этим белком. ГСПС регулирует биологическую активность тестостерона, уменьшает фракцию активного и биодоступного тестостерона и сдвигает равновесие в пользу эстрогенов. Поскольку уровень ГСПС может влиять на концентрацию биодоступного тестостерона, его содержание в сыворотке крови обычно определяют вместе с уровнем общего тестостерона. Увеличение продукции ГСПС приводит к снижению концентрации свободного тестостерона при относительно нормальных значениях общего тестостерона и может приводить к развитию признаков андрогенной недостаточности. Поэтому клинические признаки ВАД могут зависеть от уровня ГСПС! Повышение уровня ГСПС более 71 нмоль/л является характерным для ВАД. Поэтому исследование ГСПС

выполнялось при пограничных уровнях тестостерона с целью расчета свободного тестостерона.

Свободный андрогеновый индекс (САИ, Free androgen index, FAI). Является отношением концентрации общего тестостерона к концентрации ГСПС: свободный андрогеновый индекс (САИ) = тестостерон (нмоль/л) / ГСПС (нмоль/л) x 100. САИ отражает количество биодоступного тестостерона и помогает оценить аномалии в уровне андрогенов. Если уровень ГСПС был низкий при нормальном или слегка повышенном уровне общего тестостерона, то это отражалось на величине САИ и использовалось для дополнительной диагностики андрогенного дефицита, который не проявлялся в снижении общего тестостерона, но сопровождался снижением уровня биологически доступного тестостерона. Нормальные значения САИ находятся в пределах 15-95.

### **Клинико-лабораторные показатели андрогенного статуса у здоровых лиц**

В диагностике возрастных нарушений андрогенного статуса помимо физикального осмотра важную роль играет изучение специальных клинико-лабораторных показателей при биохимическом и гормональном исследовании сыворотки крови. С этой целью определяются уровни триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкозы, общего и свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, инсулина.

В рамках научно-исследовательской работы «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» проведено изучение указанных выше показателей у здоровых лиц. Целью данного исследования стала разработка собственных нормальных (референтных) значений с последующим их использованием при сравнительном анализе аналогичных показателей у пациентов с урологической патологией.

В исследование включены 50 здоровых лиц мужского пола в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст ( $M \pm \sigma$ ) составил  $24,60 \pm 3,09$  года). Критериями отбора в контрольную группу явились: отсутствие ЭД, МКБ и болезней обмена веществ в анамнезе, нормальные показатели в общих анализах крови и мочи, отсутствие патологических изменений при ультразвуковом исследовании органов мочеполовой системы. Лица, включённые в контрольную группу, находились на обычной диете и не принимали биологически активных пищевых добавок и лекарственных средств.

В сыворотке крови исследовалось 15 показателей: уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности,

глюкозы, общего и свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, тиреотропного гормона, пролактина, инсулина, общего и свободного простатического специфического антигена.

При проведении статистической обработки полученных числовых значений в вариационных рядах с нормальным (Гауссовым) распределением вариант мы определяли среднюю величину ( $\bar{x}$ ) и среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Для оценки достоверности полученных результатов определяли доверительный интервал изучаемого признака в совокупности по формуле (1):

$$x_0 = \bar{x} \pm t \times m_x \quad (1)$$

где  $x_0$  – доверительный интервал изучаемого признака

$\bar{x}$  – средняя величина,

$t$  – доверительный коэффициент (критерий Стьюдента),

$m_x$  – ошибка средней арифметической.

В нашем исследовании доверительный коэффициент  $t$  оказался равен 2,679, при котором вероятность попадания очередного фактического значения в доверительный интервал составит 99 %, то есть вероятность ошибки прогноза составит не более 1 % ( $P < 0,01$ ). Вычисление доверительного интервала может быть использовано для разработки нормального (референтного) диапазона значений, в пределах которых допустимо колебание признака.

Используя описанный выше статистический метод, нами получены следующие результаты, представленные в таблице 7.

Таблица 7. – Доверительные интервалы клинико-лабораторных показателей, характеризующих андрогенный статус здоровых лиц

Показатель	Интервал
Холестерин, ммоль/л	4,402 ÷ 4,744
Триглицериды, ммоль/л	1,168 ÷ 1,389
ЛПВП, ммоль/л	1,399 ÷ 1,622
ЛПНП, ммоль/л	2,651 ÷ 2,930
Глюкоза, ммоль/л	4,988 ÷ 5,239
Общий тестостерон, нмоль/л	16,725 ÷ 18,524
Свободный тестостерон, пмоль/л	388,656 ÷ 458,284
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	3,220 ÷ 4,689
ФСГ, мМЕ/л	3,547 ÷ 4,925
Эстрадиол, пмоль/л	173,023 ÷ 193,921
Св. тестостерон / эстрадиол	2,135 ÷ 2,601
Пролактин, МЕ/л	173,799 ÷ 249,830
ТТГ, мМЕ/л	1,651 ÷ 2,154
Инсулин, пмоль/л	83,369 ÷ 98,497

ПСА общий, нг/мл	0,813 ÷ 1,176
ПСА свободный, нг/мл	0,192 ÷ 0,303
ПСА своб. / ПСА общ. * 100, %	22,290 ÷ 27,150

Учитывая, что мы определяли клинико-лабораторные показатели у здоровых лиц, границы референтных значений можно вычислить, используя Гальтоновскую модель популяционной нормы  $x \pm 1,5\sigma$ , куда при нормальном (гауссовом) распределении вариационного ряда входит до 81,5% вариантов. Это позволило нам для практического использования рассчитать собственные нормальные (референтные) значения некоторых биохимических и гормональных показателей, определяющих андрогенный статус мужчины (таблица 8).

Таблица 8. – Нормальные (референтные) значения клинико-лабораторных показателей, характеризующих андрогенный статус

Показатель	Значение
Холестерин, ммоль/л	3,868 ÷ 5,278
Триглицериды, ммоль/л	0,823 ÷ 1,733
ЛПВП, ммоль/л	1,050 ÷ 1,971
ЛПНП, ммоль/л	2,216 ÷ 3,366
Глюкоза, ммоль/л	4,597 ÷ 5,630
Общий тестостерон, нмоль/л	13,92 ÷ 21,329
Свободный тестостерон, пмоль/л	280,114 ÷ 566,826
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	0,930 ÷ 6,979
ФСГ, мМЕ/л	1,399 ÷ 7,073
Эстрадиол, пмоль/л	140,446 ÷ 226,449
Св. тестостерон / эстрадиол	1,405 ÷ 3,333
Пролактин, МЕ/л	55,275 ÷ 368,353
ТТГ, мМЕ/л	0,866 ÷ 2,938
Инсулин, пмоль/л	59,786 ÷ 122,080
ПСА общий, нг/мл	0,248 ÷ 1,741
ПСА свободный, нг/мл	0,021 ÷ 0,474
ПСА своб. / ПСА общ. * 100, %	14,712 ÷ 34,728

Полученные данные нормальных значений легли в основу сравнительной оценки аналогичных показателей у пациентов с доминирующей урологической патологией.

## Инструментальное обследование

Пациентам в группах с различной урологической патологией дополнительно выполнялись следующие инструментальные методы обследования.

### Пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы:

1. Урофлоуметрия. В ходе урофлоуметрии оцениваются: максимальная скорость мочеиспускания (мл/с), средняя скорость мочеиспускания (мл/с), время мочеиспускания (с) и объем выпущенной мочи (мл). В качестве контрольной переменной, определяющей степень инфравезикальной обструкции, использовалась максимальная скорость мочеиспускания. Снижение максимальной скорости мочеиспускания ниже 12 мл/с может рассматриваться одним из факторов клинической прогрессии ДГПЖ.

2. УЗИ предстательной железы. УЗИ простаты является важным методом обследования для определения патологии мужской половой системы и репродуктивной функции. Развитие гиперпластических процессов в предстательной железе (ДГПЖ) у большинства пациентов проходят на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса. Поэтому оценка состояния простаты с помощью УЗИ является весьма важным. В ходе данного исследования изучались размеры, объем, структура, контуры простаты. Нормальным объемом простаты принят объем до 20 см<sup>3</sup>. Объем простаты более 40 см<sup>3</sup> является одним из факторов прогрессии доброкачественной гиперплазии простаты.

3. Исследование объема остаточной мочи. Объем остаточной мочи является интегральным критерием эффективности мочеиспускания на фоне инфравезикальной обструкции, поэтому при его значении более 150 мл может рассматриваться одним из показаний к хирургическому лечению ДГПЖ.

### Пациенты с мочекаменной болезнью:

1. УЗИ почек. Контроль возникновения рецидивов мочевого камнеобразования проводится с помощью сонографического исследования на ультразвуковых сканерах конвексным датчиком С5-2.

### Пациенты с эректильной дисфункцией:

1. УЗ-доплерография кавернозных тел полового члена при эректильной дисфункции. Доплерография сосудов полового члена сегодня является главным диагностическим методом для выявления сосудистой эректильной дисфункции. Метод представляет собой обследование сосудов полового органа с помощью ультразвука для определения характера кровотока. Этот метод обследования является дополнением к обычному УЗИ полового члена и основан на эффекте Доплера. Сигнал, посылаемый специальным датчиком, отражается от движущихся элементов крови. При этом частота сигнала изменяется прямо пропорционально скорости кровотока. Данным методом можно определить:

нарушение скорости кровотока, сосудистый тонус, изменения в пораженных стенках сосудов и нарушение их эластичности. Метод часто проводится на фоне фармакологической эрекции для оценки динамики сосудистых показателей. При этом исследуются: пиковая систолическая скорость (см/с), конечная диастолическая скорость (см/с), средняя скорость кровотока (см/с), индекс резистентности, пульсационный индекс. Эректильная дисфункция, а также объективные данные нарушения пенильного кровотока могут быть первыми признаками сосудистой патологии, развивающейся на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса (ВАД и МС).

2. УЗИ органов мошонки. По результатам ультразвукового исследования в заключении отражаются: размеры обоих яичек (нормальные, увеличенные, уменьшенные); размеры придатков (их головок); характер контура (ровный, неровный, четкий, нечеткий); характеристика эхогенности паренхимы яичек и придатков (обычная, пониженная, повышенная); наличие свободной жидкости в межбололочном пространстве; ультразвуковые признаки варикозного расширения вен семенного канатика с наличием или отсутствием рефлюкса. Кроме того, указываются размеры и характеристики патологических образований при их наличии, а также отмечается симметрия или асимметрия сосудистого рисунка. С позиции диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса УЗИ являлось весьма ценным методом исследования, позволяющим объективно оценить размеры и объём яичек. Снижение объема каждого из яичек менее 15 см<sup>3</sup> является признаком патогномичным гипогонадизму.

### **Многоуровневый алгоритм клинико-лабораторной диагностики синдрома возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов с урологической патологией**

Существуют определённые трудности при диагностике возрастных нарушений андрогенного статуса у мужчин, особенно в начале развития данных состояний, вследствие неспецифичности клинических и клинико-лабораторных проявлений. Следует также отметить недостаточно критичное отношение мужчин к своему здоровью и нежелание проходить те или иные диагностические процедуры, особенно на фоне «мнимого благополучия». Обычно объектом исследования становятся пациенты с симптомами и признаками возрастного гипогонадизма, а также пациенты с эректильной дисфункцией и снижением либидо. Однако помимо пациентов с типичными клиническими проявлениями возрастного андрогенного дефицита гормональному скринингу и тщательному обследованию должны подлежать пациенты с ЭД и снижением либидо, необъяснимым снижением физической активности, остеопорозом, системными заболеваниями (СД 2 типа, ИБС), гинекомастией, ожирением, признаками

метаболического синдрома, а также при возникновении и прогрессировании урологических болезней (сексуальные дисфункции, СНМП, заболевания простаты, МКБ, бесплодие). Диагноз возрастных нарушений андрогенного статуса должен всегда основываться на клинической картине (жалобах, анамнезе, физикальном обследовании), клинико-лабораторных и инструментальных обследованиях.

Многообразие и сложность патофизиологических связей между возрастными нарушениями андрогенного статуса, куда включены висцеральное ожирение, метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит, и патогенезом многих распространённых урологических болезней предполагает большое количество методов исследования для этих пациентов. Многие из этих методов могут оказаться лишними и не влиять существенно на выбор тактики ведения и лечения конкретного пациента на данном этапе консультирования. Поэтому возникает необходимость в систематизации существующих методов исследования, применяемых для выявления возрастных нарушений андрогенного статуса.

Для оптимизации диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса у пациентов с доминирующей в Республике Беларусь неинфекционной урологической патологией разработан и апробирован 4-х уровневый диагностический алгоритм, который включает в себя следующие этапы:

**I. Идентификация пациента:**

- 1) Ф.И.О.,
- 2) год рождения,
- 3) профессия,
- 4) адрес и телефон
- 5) урологический диагноз (ДГПЖ, СНМП, МКБ, бесплодие, сексуальные дисфункции) по справочнику международной классификации болезней (МКБ-10);

**II. Оценка клинических признаков и поиск диагностических критериев висцерального ожирения, МС, ВАД:**

- 1) жалобы пациента (клинические симптомы ВАД),
- 2) анамнез,
- 3) анкетирование пациента (шкала симптомов старения мужчины AMS)
- 4) физикальное обследование (вес, рост, ИМТ, объем талии, объем бедер, отношение объема талии к объёму бедер),
- 5) определение удельного веса жировой ткани,
- 6) измерение артериального давления.

**III. Клинико-лабораторное обследование:**

**1. Лабораторные показатели 1-го уровня:**

- биохимический анализ крови (диагностика МС): сывороточная глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ,

- общий тестостерон,
- свободный тестостерон,
- ГСПС,
- свободный андрогеновый индекс,
- пролактин,
- эстрадиол,
- ЛГ,
- ФСГ,
- инсулин.

**2. Лабораторные показатели 2-го уровня:**

- витамин D в сыворотке крови,
- тиреотропный гормон и гормоны щитовидной железы,
- гликированный гемоглобин,
- лептин.

**3. Лабораторные показатели 3-го уровня:**

- антиоксидантная активность сыворотки крови,
- содержание ионов цинка в биологических жидкостях (сыворотка крови, спермоплазма),
  - интерлейкин-6 в биологических жидкостях (сыворотка крови, спермоплазма),
  - интерлейкин-8 в биологических жидкостях (сыворотка крови, спермоплазма).
- ФНО- $\alpha$  в биологических жидкостях (сыворотка крови, спермоплазма).

**4. Лабораторные показатели 4-го уровня:**

- количество САG-повторов в гене, кодирующем андрогеновый рецептор.

**IV. Дополнительные обследования, уточняющие картину синдрома метаболических нарушений, в зависимости от урологической патологии:**

**1. ДГПЖ:**

- ПСА,
- урофлоуметрия,
- УЗИ простаты,
- объем остаточной мочи.

**2. Мочекаменная болезнь:**

- УЗИ почек,
- биохимическое исследование разовой порции мочи,
- анализ камня.

**3. Бесплодие:**

- анализ эякулята,
- УЗИ яичек.

**4. Сексуальные дисфункции:**



- УЗДГ полового члена.

**V. Установка диагноза возрастных нарушений андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС, ВАД) у пациентов с конкретной урологической патологией.**

**VI. Оценка факторов риска развития и прогрессии урологической патологии на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса.**

**VII. Подготовка персонализированных рекомендаций по коррекции возрастных нарушений андрогенного статуса с учетом урологической патологии и сопутствующей фармакотерапии основного заболевания.**

Для диагностики возрастных нарушений андрогенного статуса у большинства пациентов урологического профиля в большинстве случаев достаточно первого уровня клиничко-лабораторного обследования, который позволяет выявить диагностические критерии висцерального ожирения, метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита, а также дифференцировать различные типы данных состояний. Уже на данном уровне возможно назначение персонифицированных рекомендаций.

Клиничко-лабораторные обследования второго уровня становятся необходимыми при подозрении на состояния, которые могут сопутствовать возрастным нарушениям андрогенного статуса: сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, гиповитаминоз D.

Клиничко-лабораторные обследования третьего уровня выполняются у пациентов при подозрении на системное хроническое воспаление, развивающиеся у пациентов на фоне инсулинорезистентности и висцерального ожирения.

Клиничко-лабораторные обследования четвертого уровня выполняются у пациентов с клиническими признаками возрастного гипогонадизма при пограничных или нормальных значениях общего тестостерона. Клинические признаки гипогонадизма зависят не только от уровня тестостерона, но и от индивидуальных особенностей структуры андрогеновых рецепторов (AR) в клетках-мишенях. Ген AR находится на X-хромосоме и кодирует его аминокислотную последовательность. Полиморфизм гена AR заключается в разном количестве CAG-повторов в первом экзоне гена AR. Количество CAG-повторов у разных индивидуумов может колебаться от 8 до 52. CAG-триплет кодирует аминокислоту глутамин и, соответственно, количество CAG-повторов будет определять количество глутамина в AR и его размер. В среднем количество CAG-повторов составляет  $23 \pm 3$ . При исследовании зависимости CAG-повторов от проявлений гипогонадизма оказалось, что это имеет важное клиническое значение. Большое количество CAG-повторов (более 25) коррелирует с ВАД, временем его возникновения в более молодом возрасте и степенью выраженности, а также чаще ассоциируется с инсулинорезистентностью и висцеральным

ожирением. Для оценки полиморфизма гена AR можно использовать метод ПЦР, биоматериалом для которого служит кровь.

Учитывая, что большинство урологических болезней являются в той или иной степени андроген зависимыми, то в зависимости от конкретной урологической патологии можно исследовать конкретный спектр гормонов, играющих роль в патогенезе этих заболеваний (таблица 9).

Таблица 9. – Рекомендуемый объем гормональных исследований у мужчин с различной урологической патологией

<b>Урологическая патология</b>	<b>Гормоны, рекомендованные для исследования</b>
ДГПЖ	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, витамин D, инсулин (С-пептид)
Мочекаменная болезнь	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, витамин D, инсулин (С-пептид), лептин, ТТГ и гормоны щитовидной железы, паратгормон
Бесплодие	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, ФСГ, пролактин, витамин D, инсулин (С-пептид), лептин, ТТГ
Эректильная дисфункция	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, пролактин, витамин D, инсулин (С-пептид), лептин, ТТГ
Расстройства эякуляции	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, пролактин, витамин D, инсулин (С-пептид), лептин, ТТГ и гормоны щитовидной железы
Снижение либидо	Тестостерон (общий и свободный), ЛГ, пролактин, витамин D, ТТГ, инсулин (С-пептид)

Предлагаемый алгоритм положен в основу создания экспертной лечебно-диагностической системы для пациентов с доминирующей неинфекционной урологической патологией, которая в свою очередь окажет помощь в выработке обоснованных дифференцированных и персонифицированных рекомендаций по лечению и профилактике урологических болезней на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса.

## **ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ**

### **Зависимость клинического проявления симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ, от степени выраженности андрогенных и метаболических нарушений**

При выполнении научно-исследовательской работы «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» в качестве контрольных предикторов, которые могут обуславливать клиническую прогрессию ДГПЖ, выбраны:

1. суммарный балл оценочной шкалы клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита (AMS),
2. степень выраженности клинических проявлений ВАД по шкале AMS (AMS\_RANGE),
3. индекс массы тела (IBM),
4. объем талии (WAIST),
5. уровень триглицеридов в сыворотке крови (TRIGLYC),
6. уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови (LIPHD),
7. уровень глюкозы в сыворотке крови (GLUCOSE),
8. уровень свободного тестостерона в сыворотке крови (TEST\_FREE),
9. уровень общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL),
10. уровень эстрадиола в сыворотке крови (ESTRADIOL),
11. отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO),
12. уровень инсулина в сыворотке крови (INSULIN).

Всем пациентам выполнялась оценка симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS, урофлоуметрия, УЗИ простаты с определением объема остаточной мочи. В сыворотке крови определялся уровень простатического специфического антигена.

Пациенты находились под наблюдением 3 года, в течение которых ежегодно проводилось контрольное обследование (4 визита). При этом в качестве контрольных переменных выбраны:

1. суммарный балл шкалы IPSS (IPSS\_SUMM),
2. максимальная скорость мочеиспускания (Q\_MAX),
3. объем предстательной железы (V\_PROSTATE),
4. объем остаточной мочи (V\_URINE),
5. уровень простатического специфического антигена (PSA).

С целью определения связи между изучаемыми переменными, характеризующими клинические проявления ДГПЖ, и вероятными предикторами

прогрессии ДГПЖ из числа показателей, определяющих степень возрастных нарушений андрогенного статуса, выполнен корреляционный анализ. Корреляционный анализ проводился путем построения корреляционной матрицы. При этом коэффициент корреляции демонстрировал степень связанности переменной с предиктором прогрессии. Оценка силы связи между переменными выполнялась с помощью шкалы Чеддока для коэффициентов корреляции. Значение коэффициента корреляции от 0 до 0,3 говорило об очень слабой связи, от 0,3 до 0,5 – о слабой, от 0,5 до 0,7 – о средней, от 0,7 до 0,9 – о сильной и от 0,9 до 1 – об очень сильной связи.

Статистически значимые средние и высокие зависимости выявлены для следующих переменных, характеризующих клиническое течение ДГПЖ и андрогенный статус пациента. Суммарный балл шкалы простатических симптомов (IPSS\_SUMM) продемонстрировал высокую корреляцию со степенью клинических проявлений андрогенного дефицита (AMS\_RANGE) ( $r = 0,40$ ,  $P < 0,01$ ), а также уровнем общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL) ( $r = -0,43$ ,  $P < 0,01$ ) и уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,64$ ,  $P < 0,01$ ). Это может свидетельствовать о вероятном вкладе тестостерон дефицитных состояний и инсулинорезистентности в развитие клиники симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ.

Для простатического специфического антигена выявлены средние статистически значимые корреляции с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL) ( $r = -0,41$ ,  $P < 0,01$ ) и уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,54$ ,  $P < 0,01$ ). Для показателя объем предстательной железы (V\_PROSTATE) все рассчитанные корреляции являются очень слабыми либо статистически незначимыми. Однако выявлены средние высоко значимые корреляции со степенью клинических проявлений андрогенного дефицита (AMS\_RANGE) ( $r = 0,41$ ,  $P < 0,01$ ), а также уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,42$ ,  $P < 0,01$ ). При этом сила и значимость связи растет со временем. Максимальная скорость мочеиспускания также демонстрирует рост силы корреляции со временем наблюдения, достигая средних высоко статистических значений с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL) ( $r = -0,46$ ,  $P < 0,01$ ), уровнем свободного тестостерона (TEST\_FREE) ( $r = -0,41$ ,  $P < 0,01$ ) и уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,61$ ,  $P < 0,01$ ).

В начале наблюдения выявлены слабые статистически значимые корреляции объема остаточной мочи (V\_RES) с уровнем сывороточного инсулина (INSULIN). Однако к концу наблюдения сила связи выросла до средних статистически значимых значений с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL) ( $r = -0,49$ ,  $P < 0,01$ ) и уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,65$ ,  $P < 0,01$ ).

Сывороточный эстрадиол (ESTRADIOL), свободный тестостерон (TEST\_FREE) и отношение свободного тестостерона к эстрадиолу демонстрируют слабые и умеренные корреляционные связи со всеми изучаемыми переменными, хотя эти значения являются высоко достоверными.

Таким образом, корреляционный анализ показал, что степень клинических проявлений андрогенного дефицита, а также сывороточные уровни общего тестостерона и инсулина могут оказаться вероятными предикторами клинической прогрессии ДГПЖ.

В ходе исследования изучена динамика контрольных переменных, определяющих клиническую картину ДГПЖ: суммарного балла шкалы IPSS (IPSS\_SUMM), максимальной скорости мочеиспускания (Q\_MAX), объема предстательной железы (V\_PROSTATE), объема остаточной мочи (V\_URINE), уровня простатического специфического антигена (PSA). Для изучения динамики указанных показателей и выявления общей тенденции изменения значений были выстроены диаграммы и аппроксимирующие линии тренда для средних значений показателей. При этом установлено, что пациенты с клиническими признаками прогрессии ДГПЖ на фоне возрастного андрогенного дефицита имеют большую вероятность ухудшения симптомов, максимальной скорости мочеиспускания, роста объема остаточной мочи, простатического специфического антигена и объема простаты по сравнению с пациентами без ВАД. При этом отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO) может служить контрольным предиктором такой прогрессии.

Для определения степени влияния предикторов (независимых переменных) на динамику переменных отклика (зависимых переменных) построены уравнения линейной регрессии. В качестве переменных отклика выбраны суммарный балл шкалы IPSS (IPSS\_SUMM), максимальная скорость мочеиспускания (Q\_MAX), объем остаточной мочи (V\_URINE), которые в будущем могли бы служить критериями развития острой задержки мочи и/или показаниями для хирургического лечения ДГПЖ.

В число потенциальных предикторов включалось время наблюдения и параметры возрастных нарушений андрогенного статуса. Регрессия строилась методом пошагового включения переменных, имеющих наибольшие коэффициенты частной корреляции с зависимой переменной. После каждого шага переменные, используемые в данный момент, исследуются по обратному методу (включают все предикторные переменные и затем исключают наименее коррелированные с зависимой переменной, пока соответствующий регрессионный коэффициент не оказывается незначимым).

Анализируя полученные данные установлено, что основными предикторами прогрессии клинических проявлений ДГПЖ (суммарный балл шкалы IPSS (IPSS\_SUMM), максимальная скорость мочеиспускания (Q\_MAX), объем

остаточной мочи (V\_URINE)), которые в будущем могли бы служить критериями возможного развития острой задержки мочи и/или показаниями для хирургического лечения ДГПЖ являются:

1. уровень сывороточного инсулина,
2. степень клинических проявлений ВАД,
3. уровни общего тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови и отношение свободного тестостерона к эстрадиолу.

Количественным показателем адекватности множественной регрессии служит коэффициент детерминации  $R^2$ , который показывает долю дисперсии, объясняемой данной моделью в общей дисперсии. В нашем исследовании коэффициент детерминации равен 0,574, то есть полученная модель объясняет прогрессию клинических проявлений ДГПЖ на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса приблизительно на 57,4%.

### **Математическая модель оценки риска оперативного лечения ДГПЖ у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса**

Одним из критериев включения пациентов в исследование было наличие общепринятых факторов прогрессии ДГПЖ: возраст старше 50 лет, суммарный балл простатических симптомов более 9, уровень простатического специфического антигена более 1,5 нг/мл, объем простаты более 40 см<sup>3</sup>. Естественная история течения ДГПЖ на фоне факторов прогрессии с большой вероятностью приводит к развитию острой задержки мочи и/или высокому риску показаний хирургического лечения. За период наблюдения (36 месяцев) у пациентов, включенных в исследование, острой задержки мочи зафиксировано не было, однако у 52 (24,8%) пациентов развились показания для хирургического лечения, и они были прооперированы в условиях урологических отделений УЗ «Минская областная клиническая больница».

Представляет интерес изучение влияния степени выраженности возрастных нарушений андрогенного статуса (возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома) на вероятность развития показаний для хирургического лечения. Для решения указанной задачи была построена математическая модель с помощью бинарной логистической регрессии.

Предварительно был определен список переменных, которые рассматривались как потенциальные предикторы. Ниже приведен список всех переменных, характеризующих состояние андрогенного статуса, используемых в данном исследовании: суммарный балл оценочной шкалы клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита (AMS), объем талии (WAIST), уровень триглицеридов в сыворотке крови (TRIGLYC), уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови (LPHD), уровень глюкозы в сыворотке

крови (GLUCOSE), количество диагностических критериев МС (MS\_PARAM\_N), уровень свободного тестостерона в сыворотке крови (TEST\_FREE), уровень общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL), уровень эстрадиола в сыворотке крови (ESTRADIOL), отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO), уровень инсулина в сыворотке крови (INSULIN).

В качестве зависимой переменной (переменной отклика) выбрана дихотомическая переменная «операция» (возможные значения: 0-нет, 1-есть).

Из набора взаимно коррелированных переменных в качестве предикторов выбраны переменные, статистически более значимо связанные с переменной отклика. Таким образом, после редукции предикторов в модель включены следующие переменные: AMS, MS\_PARAM\_N, INSULIN, TRIGLYC, LIPHD, артериальная гипертензия ( $\uparrow$ BP).

Регрессия выполнялась пошаговым методом прямой селекции. Метод прямой селекции начинался с использования одних лишь констант на стартовом этапе, а затем последовательно подключались переменные, которые демонстрировали сильную корреляцию с зависимыми переменными. После завершения включения переменных и расчета параметров модели выполнена проверка того, какие переменные должны быть исключены, причём в качестве критерия проверки выбрана функция правдоподобия. В качестве проверки правильности выбора предикторов выполнено повторное построение модели на том же наборе данных, но с помощью метода обратной селекции. В данном исследовании использование обоих методов построения модели привели к выбору одного набора наиболее ценных предикторов, а именно:

1. INSULIN – уровень сывороточного инсулина.
2. MS\_PARAM\_N – количество параметров метаболического синдрома.

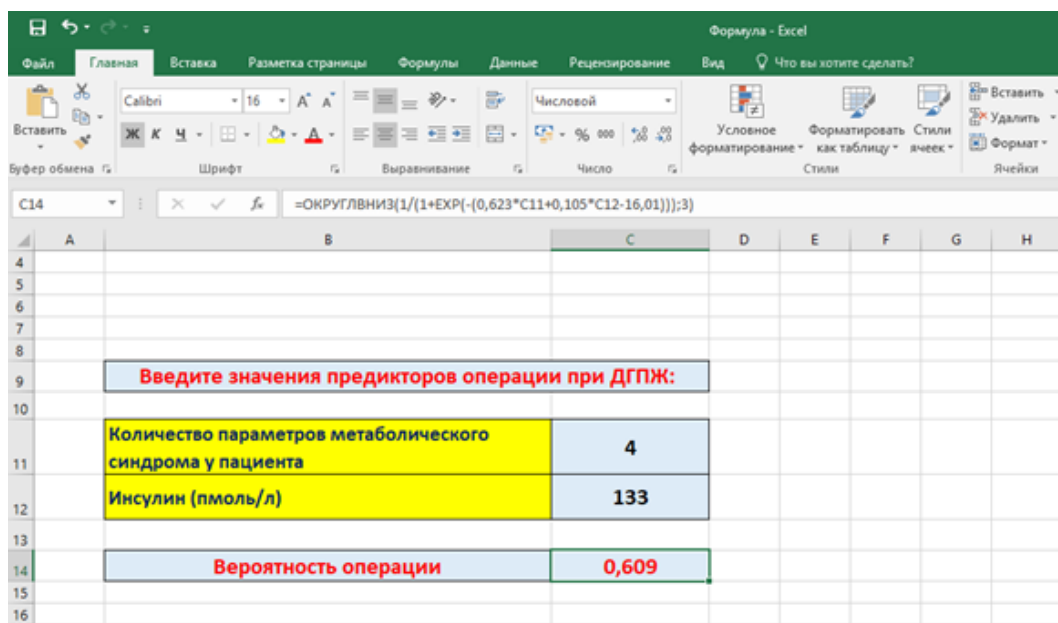
Тем самым продемонстрировано сильное влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и метаболического синдрома на вероятность хирургического лечения ДГПЖ высокого риска прогрессии.

В нашем исследовании полученная модель продемонстрировала высокий процент корректных результатов, для 77,8% объектов результаты прогноза оказались верными. Зная индивидуальные значения предикторов (уровень инсулина в сыворотке крови и количество диагностических критериев метаболического синдрома), можно рассчитать вероятность хирургического лечения ДГПЖ высокого риска прогрессии на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса в течение 3 лет наблюдения.

Разработанная модель может быть полезной для разработки персонализированных рекомендаций пациенту с ДГПЖ высокого риска прогрессии с акцентом на метаболический синдром и возрастной гипогонадизм.

На основании полученных данных для практического использования и внедрения в учреждения здравоохранения разработан «Excel-калькулятор риска

хирургического лечения ДГПЖ», позволяющий рассчитать вероятность операции по поводу ДГПЖ высокого риска прогрессии у пациента с МС и/или ВАД в течение 3 лет наблюдения. Введение значений соответствующих предикторов позволяет получить вероятность развития показаний к хирургическому лечению. Скриншот программы представлен на рисунке 5.



**Рисунок 5. – Скриншот программы расчета вероятности хирургического лечения ДГПЖ высокого риска прогрессии на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса (формула расчета вероятности продемонстрирована в строке «fx»)**

В ходе выполнения НИР «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» были сформулированы следующие выводы:

1. Естественная история доброкачественной гиперплазии предстательной железы высокого риска прогрессии у 19,1 % пациентов проходит в условиях сопутствующего возрастного андрогенного дефицита. Симптомы нижних мочевых путей, обусловленные ДГПЖ, демонстрируют высокую степень зависимости от степени выраженности клинических проявлений гипогонадизма ( $r = 0,40$ ,  $P < 0,01$ ), уровнем общего тестостерона в сыворотке крови ( $r = -0,43$ ,  $P < 0,01$ ) и уровнем сывороточного инсулина (INSULIN) ( $r = 0,64$ ,  $P < 0,01$ ), что свидетельствует о вероятном вкладе андроген дефицитных состояний и инсулинорезистентности в развитие клиники доброкачественной гиперплазии простаты. Степень клинических проявлений андрогенного дефицита, а также сывороточные уровни общего тестостерона и инсулина могут рассматриваться как вероятные факторы риска клинической прогрессии ДГПЖ.

2. Пациенты с клиническими признаками прогрессии ДГПЖ на фоне возрастного андрогенного дефицита имеют достоверно большую вероятность



ухудшения симптомов, максимальной скорости мочеиспускания, роста объема остаточной мочи, простатического специфического антигена и объема простаты по сравнению с пациентами без ВАД. При этом отношение свободного тестостерона к эстрадиолу менее 1,4 может служить контрольным предиктором такой прогрессии.

3. Гиперинсулинемия оказывает влияние на клиническую прогрессию ДГПЖ, а уровень сывороточного инсулина является предиктором такой прогрессии. В условиях гиперинсулинемии за 3-х летний период наблюдения объем простаты увеличился на 23,6% с  $59,49 \pm 9,43 \text{ см}^3$  до  $73,50 \pm 8,60 \text{ см}^3$ ,  $P < 0,05$ , что достоверно в 2,2 раза выше по сравнению с пациентами без гиперинсулинемии, где увеличение объема простаты произошло лишь на 10,9% с  $56,49 \pm 13,97 \text{ см}^3$  до  $62,68 \pm 14,76 \text{ см}^3$ ,  $P < 0,05$ .

4. Степень клинических проявлений ВАД, уровни общего тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, отношение свободного тестостерона к эстрадиолу, а также уровень сывороточного инсулина являются предикторами прогрессии клинических проявлений ДГПЖ таких как: суммарный балл шкалы IPSS, максимальная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи и могут рассматриваться как факторы риска развития острой задержки мочи и/или показаний для хирургического лечения ДГПЖ с коэффициентом детерминации  $R^2$  равным 0,574.

5. Разработанная математическая модель прогноза хирургического лечения ДГПЖ высокого риска прогрессии у пациентов с метаболическим синдромом и возрастным андрогенным дефицитом путем построения бинарной логистической регрессии выявила основные предикторы хирургического лечения, к которым отнесены: уровень инсулина в сыворотке крови и количество диагностических критериев метаболического синдрома. Полученная модель демонстрирует высокий уровень валидации (77,8%) и может быть использована для прогноза вероятности хирургического лечения ДГПЖ высокого риска прогрессии на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса в течение 3 лет наблюдения.

# КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

## Зависимость мочевой экскреции литогенных субстанций от клинических и клинико-лабораторных проявлений возрастных нарушений андрогенного статуса

С целью выявления диагностических критериев возрастных нарушений андрогенного статуса всем пациентам с МКБ выполнена оценка клинических критериев возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома (измерение окружности талии, индекса массы тела, артериального давления), а также 1 уровень алгоритма клинико-лабораторной диагностики синдрома возрастных нарушений андрогенного статуса (исследование в сыворотке крови общего и свободного тестостерона, эстрадиола, инсулина, липопротеидов высокой и низкой плотности, холестерина, триглицеридов, глюкозы).

Биохимическое исследование разовой порции мочи позволило выявить нарушения обменных процессов, характеризующиеся повышенной мочевой экскрецией основных литогенных субстанций. Так из 485 мужчин с мочекаменной болезнью, патологические изменения были диагностированы у **336 (69,3%)** пациентов, которые носили изолированный или сочетанный характер.

Из представленных данных видно, что наиболее распространённым типом метаболических нарушений при мочекаменной болезни у мужчин является гипероксалурия, которая наблюдается либо изолированно, либо в сочетании с гиперкальциурией, гипوماгнииурией или гиперурикурией в 46,1% случаев. Это наблюдение соответствует тому факту, что оксалатный уролитиаз является наиболее распространённым в структуре мочекаменной болезни (71-83% больных). Стоит также отметить, что повышенная экскреция мочевой кислоты изолированно или в сочетании с другими нарушениями диагностирована у 13,4% пациентов. У 149 (30,7%) пациентов с мочекаменной болезнью был диагностирован, так называемый, идиопатический уролитиаз, при котором не выявляются патологические изменения на данном уровне клинической лабораторной диагностики. Это можно объяснить либо тем, что факторы, приведшие к мочевому камнеобразованию, носили временный характер, либо эта группа больных требует дополнительных тестов и более длительного наблюдения.

Диагностика возрастных нарушений андрогенного статуса выявила высокий удельный вес пациентов, сочетающих три и более диагностических критериев МС. Так из 485 пациентов с МКБ метаболический синдром диагностирован у 293

(60,4%), при этом 107 (36,5%) пациентов сочетают все пять диагностических критериев МС.

Клинико-лабораторные признаки ВАД по уровню общего тестостерона в сыворотке крови менее 12 нмоль/л выявлены только 89 (18,4%) пациентов. Однако стоит отметить, что у большинства пациентов (220 (45,4%)) уровень общего тестостерона колебался в пределах 12-14 нмоль/л. При этом сочетание ВАД и МС при мочекаменной болезни диагностировано у 66 (13,6%) пациентов.

Полученные данные демонстрируют высокую распространенность возрастных нарушений андрогенного статуса (в первую очередь метаболического синдрома) у пациентов с МКБ, что позволяет рассматривать МС как фактор риска развития и рецидивирования уролитиаза. В этой связи особый интерес представляет изучение зависимости мочевой экскреции литогенных субстанций от степени выраженности возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома. Это позволит проследить основные закономерности мочевого камнеобразования на фоне МС и ВАД, выявить основные предикторы и факторы риска рецидивирования у этой категории пациентов.

Для решения поставленной задачи выбраны переменные, определяющие активность мочевого камнеобразования, и переменные, характеризующие состояние андрогенного статуса.

К переменным, определяющим активность мочевого камнеобразования, отнесены: плотность мочи (G), кислотность мочи (pH), уровень мочевой экскреции оксалата (Ox/Crea), уровень мочевой экскреции кальция (Ca/Crea), уровень мочевой экскреции магния (Mg/Crea), уровень мочевой экскреции фосфата (P/Crea), уровень экскреции мочевой кислоты (UA/Crea), относительный показатель уровня мочевой экскреции кальция к уровню экскреции магния (Ca/Mg).

Контрольными переменными, характеризующими состояние андрогенного статуса, выбраны: суммарный балл оценочной шкалы клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита (AMS), степень выраженности клинических проявлений ВАД по шкале AMS (AMS\_RANGE), индекс массы тела (IBM), объем талии (WAIST), уровень триглицеридов в сыворотке крови (TRIGLYC), уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови (LIPHD), уровень глюкозы в сыворотке крови (GLUCOSE), уровень свободного тестостерона в сыворотке крови (TEST\_FREE), уровень общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL), уровень эстрадиола в сыворотке крови (ESTRADIOL), отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO), уровень инсулина в сыворотке крови (INSULIN).

С целью определения связи между изучаемыми показателями нами выполнен корреляционный анализ, который проводился путем построения

корреляционной матрицы. При этом коэффициент корреляции демонстрирует степень связанности переменных.

Из представленных данных видно, что связи между переменными не являются значительными, однако стоит отметить высокую достоверность слабой положительной корреляции между уровнями мочевого экскреции оксалата и клиническими проявлениями ВАД ( $P < 0,0001$ ), индексом массы тела ( $P < 0,0001$ ), объемом талии ( $P < 0,0001$ ), сывороточными уровнями эстрадиола ( $P < 0,0001$ ) и инсулина ( $P < 0,0001$ ), а также слабой отрицательной связи между уровнем мочевого экскреции оксалата и сывороточными уровнями общего и свободного тестостерона ( $P < 0,0001$ ), отношением свободного тестостерона к эстрадиолу ( $P < 0,0001$ ).

Достоверную положительную связь демонстрирует также уровень экскреции мочевого кислоты и клинические проявления ВАД ( $P = 0,021$ ), индекс массы тела ( $P = 0,01$ ), объем талии ( $P = 0,039$ ), сывороточные уровни эстрадиола ( $P = 0,002$ ) и инсулина ( $P = 0,05$ ). Слабая высоко достоверная отрицательная связь зафиксирована между уровнем экскреции мочевого кислоты и сывороточными уровнями общего и свободного тестостерона ( $P = 0,001$ ), отношением свободного тестостерона к эстрадиолу ( $P = 0,005$ ).

Таким образом, корреляционный анализ Спирмена указывает на то, что пациенты с возрастными нарушениями андрогенного статуса с высокой долей вероятности будут демонстрировать повышенные уровни мочевого экскреции оксалата и мочевого кислоты.

Таким образом, гипероксалурия и гиперурикурия являются наиболее распространенными типами метаболических нарушений у пациентов мужского пола с МКБ, диагностируемые изолированно, либо в сочетании с другими нарушениями в 46,1% и 13,4% случаев соответственно.

Пациенты мужского пола с уролитиазом на фоне возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома демонстрируют более высокие уровни мочевого экскреции оксалата (в 1,42-1,70 раза) и мочевого кислоты (в 1,82-2,20 раза) по сравнению с пациентами, не имеющих диагностических критериев возрастных нарушений андрогенного статуса. У пациентов с МС имеет место увеличение соотношения мочевого экскреции кальция к магнию, что приводит к повышенной сатурации оксалата кальция в моче и высокому риску формирования данного типа конкрементов.

### **Факторы риска рецидивного мочевого камнеобразования у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса**

Мочекаменная болезнь представляет собой полиэтиологичное и полипатогенетичное заболевание, при котором формирование и рост камней в

мочевыводящей системе является результатом нарушений обмена веществ, наличия морфологических аномалий или инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях. Первичный уролитиаз в большинстве случаев является следствием различных обменных нарушений, главным симптомом которых является формирование конкремента в полостной системе почки. Современные методы дезинтеграции камня приводят к эффективному удалению конкремента, однако не влияют на причину мочевого камнеобразования. Поэтому рецидив является основной проблемой лечения мочекаменной болезни. Естественная история течения уролитиаза говорит нам о том, что после удаления конкремента рецидив диагностируется у 11% пациентов в течение 1 года, у 30% – в течение 3 лет и у 45% – в течение 10 лет. Среднее кумулятивное время до возникновения рецидива у каждого второго пациента составляет  $8,8 \pm 1,2$  года. Метаболический синдром и возрастной андрогенный дефицит являются факторами риска мочевого камнеобразования и, следовательно, могут вносить свой вклад в рецидивирование МКБ.

В рамках научно-исследовательской работы сформулирована задача по изучению факторов рецидивного мочевого камнеобразования на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса.

На основании диагностики метаболических нарушений активность мочевого камнеобразования оценивалась по значениям следующих переменных: плотность мочи (G), кислотность мочи (pH), уровень мочевого экскреции оксалата (Ox/Crea), уровень мочевого экскреции кальция (Ca/Crea), уровень мочевого экскреции магния (Mg/Crea), уровень мочевого экскреции фосфата (P/Crea), уровень экскреции мочевого кислоты (UA/Crea), относительный показатель уровня мочевого экскреции кальция к уровню экскреции магния (Ca/Mg).

Переменные, полученные при диагностике возрастных нарушений андрогенного статуса, которые могут оказывать влияние на активность мочевого камнеобразования: суммарный балл оценочной шкалы клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита (AMS), объем талии (WAIST), уровень триглицеридов в сыворотке крови (TRIGLYC), уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови (LIPHD), уровень глюкозы в сыворотке крови (GLUCOSE), количество диагностических критериев MC (MS\_PARAM\_N), уровень свободного тестостерона в сыворотке крови (TEST\_FREE), уровень общего тестостерона в сыворотке крови (TEST\_TOTAL), уровень эстрадиола в сыворотке крови (ESTRADIOL), отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO), уровень инсулина в сыворотке крови (INSULIN).

Метаболический синдром выступает ярким неблагоприятным фоном рецидивирования мочекаменной болезни. Увеличение количества диагностических критериев MC приводит к достоверному снижению продолжительности безрецидивного периода после элиминации конкремента.

Обращает на себя внимание тот факт, что из 254 пациентов с рецидивами МКБ, которые были включены в данное исследование, 160 (63,0%) пациентов имеют артериальную гипертензию.

Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что возрастные нарушения андрогенного статуса (висцеральное ожирение, метаболический синдром и возрастной андрогенный дефицит) вносят свой вклад в естественное течение мочекаменной болезни в мужской популяции. Пациенты с клиническими проявлениями и диагностическими критериями данных нарушений обмена демонстрируют большую частоту и вероятность рецидивирования уролитиаза после элиминации конкремента.

### **Математическая модель прогноза рецидивного камнеобразования у пациентов с метаболическим синдромом и возрастным андрогенным дефицитом**

Учитывая вышеизложенное с практической точки зрения важно владеть информацией о конкретных факторах риска и предикторах рецидива мочекаменной болезни на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса. Для решения этой задачи была разработана математическая модель оценки риска рецидива мочевого камнеобразования у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса после элиминации конкремента путем построения бинарной логистической регрессии. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

Предварительно определен список независимых переменных, которые рассматриваются как потенциальные предикторы. Ниже приведен список всех переменных, используемых в данном исследовании:

*1. переменные, характеризующие активность мочевого камнеобразования:* плотность мочи (G), кислотность мочи (pH), уровень мочевого экскреции оксалата (Ox/Crea), уровень мочевого экскреции кальция (Ca/Crea), уровень мочевого экскреции магния (Mg/Crea), уровень мочевого экскреции фосфата (P/Crea), уровень экскреции мочевого кислоты (UA/Crea), относительный показатель уровня мочевого экскреции кальция к уровню экскреции магния (Ca/Mg);

*2. переменные, характеризующие андрогенный статус пациента:* суммарный балл оценочной шкалы клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита (AMS), объем талии (WAIST), уровень триглицеридов в сыворотке крови (TRIGLYC), уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови (LIPHD), уровень глюкозы в сыворотке крови (GLUCOSE), количество диагностических критериев MC (MS\_PARAM\_N), уровень свободного тестостерона в сыворотке крови (TEST\_FREE), уровень общего тестостерона в

сыворотке крови (TEST\_TOTAL), уровень эстрадиола в сыворотке крови (ESTRADIOL), отношение свободного тестостерона к эстрадиолу (TF/ESTR\_RATIO), уровень инсулина в сыворотке крови (INSULIN).

В качестве зависимой переменной выбрана дихотомическая переменная «рецидив» (возможные значения: 0–нет рецидива, 1–есть рецидив).

Для построения логистической регрессии были рассмотрены данные для 485 пациентов с МКБ. Данная выборка случайным образом разделена на обучающую (388 человек) и тестовую (97 человек). Обучающая выборка используется для создания модели, тестовая – для ее валидации. Схожие показатели, полученные на обеих выборках, говорят о том, что на практике модель будет выдавать верные прогнозы.

В рамках данного исследования интерес представлял поиск вероятных предикторов рецидива у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса. Поэтому рассмотрены 15 потенциальных предикторов, которые использовались в данном исследовании и характеризовали андрогенный статус пациента.

Список потенциальных предикторов был получен после выполнения теста Манна-Уитни, определяющего наличие межгрупповых различий. В качестве потенциальных предикторов выбраны независимые переменные, которые наиболее тесно связаны с переменного отклика (рецидив). После редукции предикторов в модель включены переменные, приведенные ниже: AMS, MS\_PARAM\_N, INSULIN, TRIGLYC, TF/ESTR\_RATIO.

Регрессия выполнялась пошаговым методом прямой селекции, при которой последовательно подключались переменные (предикторы), демонстрировавшие сильную корреляцию с зависимой переменной (рецидив). После завершения включения переменных и расчета параметров модели выполнена проверка того, какие переменные должны быть исключены. В качестве критерия проверки выбрана функция правдоподобия.

Дополнительная проверка правильности выбора предикторов выполнена путем построения модели на том же наборе данных, но с помощью метода обратной селекции, когда сначала берутся в расчёт все переменные, а затем в обратном порядке происходит исключение малозначимых переменных. В данном исследовании использование одного и другого метода привели к созданию одного набора предикторов, которые использовались в данной модели:

1. AMS,
2. MS\_PARAM\_N,
3. INSULIN,
4. TF/ESTR\_RATIO.

На основании полученных данных для практического использования и внедрения в учреждения здравоохранения разработана программа, позволяющая рассчитать вероятность рецидива МКБ в течение 3 лет после элиминации камня у пациента с МС и/или ВАД. Введение значений соответствующих предикторов позволяет получить вероятность рецидива. Скриншот программы представлен на рисунке 6.

	A	B	C	D	E
4					
5					
6					
7					
8		<b>Введите значения предикторов рецидива МКБ:</b>			
9					
10		Суммарный балл шкалы возрастного андрогенного дефицита	44		
11		Количество параметров метаболического синдрома у пациента	3		
12		Отношение свободного тестостерона (пмоль/л) к эстрадиолу (пмоль/л)	1,32		
13		Инсулин (пмоль/л)	110		
14					
15		<b>Вероятность возникновения рецидива</b>	<b>0,697</b>		
16					
17					

**Рисунок 6. – Скриншот программы расчета рецидива МКБ (формула расчета вероятности продемонстрирована в строке «fx»)**

Разработанная модель может быть полезной для оценки степени риска рецидивирования и разработки персонализированных метафилактических рекомендаций пациенту с МКБ после элиминации конкремента с акцентом на метаболический синдром и возрастной гипогонадизм.

В ходе выполнения НИР «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» были сформулированы следующие выводы:

1. Метаболический синдром и возрастной андрогенный дефицит различной степени тяжести выявляются у 60,4% и 18,4% пациентов с уролитиазом соответственно и являются факторами риска мочевого камнеобразования. При этом сочетание клинико-лабораторных признаков МС и ВАД выявляются у 13,6% пациентов.

2. Гипероксалурия и гиперурикурия являются наиболее распространенными типами метаболических нарушений у пациентов мужского пола с МКБ, диагностируемые изолированно, либо в сочетании с другими нарушениями в 46,1% и 13,4% случаев соответственно. Пациенты с уролитиазом на фоне возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома достоверно демонстрируют более высокие уровни мочевого экскреции оксалата (в



1,42-1,70 раза) и мочевой кислоты (в 1,82-2,20 раза) соответственно по сравнению с пациентами, не имеющих диагностических критериев возрастных нарушений андрогенного статуса. На фоне МС имеет место достоверное увеличение соотношения мочевой экскреции кальция к магнию, что приводит к повышенной сатурации оксалата кальция в моче и высокому риску формирования данного типа конкрементов.

3. Удельный вес пациентов мужского пола с МКБ, сочетающих все 5 диагностических критериев МС, составляет 36,5%. Увеличение количества критериев МС приводит к достоверному росту уровней мочевой экскреции оксалата и мочевой кислоты, а также соотношения экскреции кальция к магнию.

4. Пациенты мужского пола демонстрируют большую склонность к рецидивированию МКБ. За 3-х летний период наблюдения вероятность рецидивирования уролитиаза у лиц мужского пола старше 35 лет составила 52,4%. При этом МС и ВАД вносят высокий вклад в формирование рецидива мочекаменной болезни. Количество рецидивов уролитиаза на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса в 1,56 раз больше по сравнению с пациентами без данного типа метаболических нарушений. Вероятность безрецидивного периода у пациентов с МКБ без клинико-лабораторных признаков возрастного андрогенного дефицита составляет 52,5% в течение 3 лет после элиминации конкремента. В то время, как вероятность не получить рецидив за аналогичный период у пациентов с ВАД составляет 25,8%, что достоверно ниже ( $P < 0,001$ ). Вероятность безрецидивного периода у пациентов с МКБ без клинико-лабораторных признаков возрастного андрогенного дефицита по критерию отношения свободного тестостерона к эстрадиолу в сыворотке крови составляет 84,8% в течение 3 лет после элиминации конкремента. При этом вероятность не получить рецидив за аналогичный период у пациентов с ВАД по данному критерию составляет 32,8%, что достоверно ниже ( $P < 0,001$ ). Вероятность безрецидивного периода у пациентов с МКБ без гиперинсулинемии составляет 67,1% в течение 3 лет после элиминации конкремента. В то время, как вероятность не получить рецидив за аналогичный период у пациентов с гиперинсулинемией составляет 28,1%, что достоверно ниже ( $P < 0,001$ ).

5. Метаболический синдром выступает ярким неблагоприятным фоном рецидивирования мочекаменной болезни. Увеличение количества диагностических критериев МС приводит к достоверному снижению продолжительности безрецидивного периода после элиминации конкремента. При выявлении 3, 4 и 5 критериев метаболического синдрома отмечается достоверный рост доли пациентов с рецидивами – 78,9%, 88,2% и 97,2% соответственно.

6. Разработанная математическая модель прогноза рецидивного камнеобразования у пациентов с метаболическим синдромом и возрастным андрогенным дефицитом путем построения бинарной логистической регрессии с

коэффициентом детерминации Нэйджелкерка  $R^2$  равным 95% выявила основные предикторы рецидивов уролитиаза, к которым отнесены: суммарный балл клинических проявлений андрогенного дефицита, отношение свободного тестостерона к эстрадиолу в сыворотке крови, уровень инсулина в сыворотке крови и количество диагностических критериев метаболического синдрома. Полученная модель демонстрирует высокий уровень валидации (98,7%), и может быть использована для прогноза вероятности рецидива уролитиаза у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса в течение 3 лет после элиминации конкремента.

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АНДРОГЕННОГО СТАТУСА, ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СПЕРМОПЛАЗМЫ НА ПАРАМЕТРЫ ЭЯКУЛЯТА

В ходе выполнения НИР «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» изучена зависимость между антропометрическими параметрами (рост, вес, объем талии, индекс массы тела), лабораторными показателями углеводного и жирового обменов, уровнем общего и свободного тестостерона и показателями спермограммы. Установлено, что наличие избыточной массы тела отрицательно влияет на концентрацию общего тестостерона в сыворотке крови ( $r = -0,54$ ), а также на количество сперматозоидов в эякуляте ( $r = -0,49$ ) и концентрацию цинка в сперме ( $r = -0,44$ ).

Высокие значения индекса массы тела отрицательно коррелируют с прогрессивной подвижностью сперматозоидов ( $r = -0,36$ ), жизнеспособностью сперматозоидов ( $r = -0,36$ ). Выявлена отрицательная зависимость между объемом талии, который характеризует степень висцерального ожирения и метаболического синдрома, и всеми изучаемыми показателями эякулята (таблица 10).

Таблица 10. – Результаты корреляционного анализа между параметрами метаболического синдрома и показателями эякулята

Показатель	Объем талии, см	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Глюкоза, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
Жизнеспособность сперматозоидов, %	-0,36	-0,36	-0,18	-0,20
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, 10 <sup>6</sup>	-0,42	-0,49	-0,29	-0,23
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, (А+В), %	-0,38	-0,36	-0,22	-0,23
Общая подвижность сперматозоидов, %	-0,28	-0,27	-0,17	-0,21

Полученные результаты позволяют сформулировать предположение, что метаболический синдром является неблагоприятным фоном для сперматогенеза и может оказывать негативное влияние на параметры эякулята и фертильность мужчины.

Андрогенный статус также оказывает прямое влияние на репродуктивный потенциал мужчины. Установлено, что снижение концентрации тестостерона в

сыворотке крови негативно сказывается на мужской фертильности. В ходе исследования выявлено наличие значимых положительных связей слабой силы между концентрацией общего тестостерона и общим количеством сперматозоидов ( $r = 0,24$ ), а также общей подвижностью сперматозоидов ( $r = 0,23$ ). Концентрация пролактина в сыворотке крови отрицательно коррелировала с общей подвижностью сперматозоидов ( $r = -0,25$ ).

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия является окислительный стресс. Высокий уровень активных форм кислорода приводит к гибели сперматозоидов (возникает олигозооспермия), нарушению их структуры и функциональных качеств (подвижности и способности к оплодотворению).

Нами изучена общая антиоксидантная активность (ОАА) спермоплазмы и ее влияние на качество эякулята у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса. Проведенный анализ показал, что уровень антиоксидантной активности спермоплазмы в большей мере влияет на общее количество сперматозоидов в эякуляте ( $r = 0,54$ ) и прогрессивную подвижность сперматозоидов ( $r = 0,39$ ), а ее снижение увеличивает удельный вес аномальных форм сперматозоидов с нарушением структуры шейки и хвоста ( $r = -0,32$  и  $r = -0,20$ , соответственно). Установлена положительная связь умеренной силы между концентрацией цинка в спермоплазме и общей антиоксидантной активностью ( $r = 0,40$ ). Это указывает на то, что концентрация цинка и общая антиоксидантная активность находятся в прямой зависимости, что необходимо учитывать при терапии патоспермии на фоне оксидативного стресса (таблица 11).

Таблица 11. – Результаты корреляционного анализа между показателями эякулята и уровнем общей антиоксидантной активности спермоплазмы у пациентов с бесплодием на фоне метаболического синдрома

Показатель	ОАА, ммоль/л
Концентрация цинка в эякуляте, ммоль/л	0,40
Концентрация лейкоцитов в эякуляте, $10^6$	-0,20
Жизнеспособность сперматозоидов, %	0,29
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, $10^6$	0,54
Прогрессивная подвижность сперматозоидов (А+В), %	0,39
Общая подвижность сперматозоидов (А+В+С), %	0,34
Концентрация сперматозоидов с патологией шейки, %	-0,32
Концентрация сперматозоидов с патологией хвоста, %	-0,20

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА**

Оптимальная терапия возрастных нарушений андрогенного статуса должна воздействовать на основные звенья патогенеза и приводить к снижению удельного веса висцерального жира, увеличения мышечной массы, коррекции инсулинорезистентности, нормализации углеводного и липидного обмена, оптимизации уровня андрогенов. На основании данных литературы и собственных исследований предлагается следующая схема лечения возрастных нарушений андрогенного статуса у мужчин.

Все существующие методы лечения можно разделить на медикаментозные и немедикаментозные.

### Немедикаментозные методы лечения:

1. Изменение образа и стиля жизни (формирование здорового образа жизни).
2. Соблюдение принципов рационального питания и питьевого режима.
3. Физическая активность.
4. Нормализация режима сна.

### Медикаментозные методы лечения:

1. Фармакотерапия инсулинорезистентности и метаболического синдрома.
2. Фармакотерапия дислипидемии.
3. Терапия витаминами и витаминоподобными лекарственными средствами.
4. Терапия нарушений режима сна.
5. Гормональная терапия:
  - Стимулирующая гормональная терапия.
  - Гормональная заместительная терапия тестостероном.

### **Немедикаментозные методы лечения возрастных нарушений андрогенного статуса**

1. Изменение образа и стиля жизни. В основе развития метаболического синдрома, несомненно, лежат факторы окружающей среды и стиль жизни пациента, который устоялся за многие годы. Неправильное питание, переедание, вредные привычки (курение и неумеренное употребление алкоголя), гиподинамия, хронические стрессы, нарушения режима сна становятся, к сожалению, спутниками современного мужчины. Разорвать этот круг и выйти из этого порочного окружения является первостепенной задачей для успешной терапии МС, висцерального ожирения и ВАД. Пациент должен сам осознавать

важность формирования здорового образа жизни, должна сработать внутренняя мотивация, так как от этого зависит не только внешний вид мужчины, но и развитие целого ряда сердечно-сосудистых, эндокринологических и урологических болезней, определяющих качество и продолжительность жизни. В этой связи первичное общение пациента и врача играет важную роль. Пациент должен понимать, что изменение образа жизни, соблюдение принципов рационального питания и питьевого режима, физическая активность, нормализация режима сна может существенно повлиять на выбор лекарственных средств, дозу, длительность и эффект от их применения.

## 2. Соблюдение принципов рационального питания и питьевого режима.

Рациональное питание является первостепенной и патогенетически обоснованной составляющей успешного лечения висцерального ожирения и метаболического синдрома. Диета должна быть направлена на нормализацию метаболических нарушений и снижение массы тела (удельного веса жира в организме). Основными принципами диетического питания при возрастных нарушениях андрогенного статуса у мужчин должны стать: контроль калорийности (объема съеденного), контроль количества и качественного состава белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, витаминов, макро- и микроэлементов при дробном характере питания и достаточном питьевом режиме. Для большинства пациентов становится важным формирование правильного пищевого поведения (отказ от «фастфуда», «перекусов») и новых пищевых привычек. Основным мотивом для употребления пищи должно стать чувство голода. В настоящее время предложено большое количество диет, направленных на снижение веса и улучшение липидного и углеводного обмена, многие из которых построены на одних и тех же принципах:

1. Расчет количества калорий с учетом индивидуальных энергетических затрат (ограничение разового и общего объема, съеденного).

2. Исключить продукты питания богатые легко усвояемыми углеводами (сахар, варенье, джемы, конфеты, шоколад, пирожные и другие кондитерские изделия, мороженое, изделия из сдобного теста, сладкие газированные и негазированные напитки).

3. Ограничить (употреблять в умеренном количестве (50% от привычной порции)) продукты питания с высоким гликемическим индексом (картофель, бобовые, кукуруза, макаронные изделия, крупы, хлеб и хлебобулочные изделия, сладкие фрукты и сухофрукты).

4. Доля жиров не должна превышать 25-30% (не более 200 мг в сутки в пересчете на свободный холестерин) от суточного потребления калорий. Для удобства на начальном этапе можно пользоваться табличными данными примерного содержания жиров и холестерина в продуктах питания.

5. Ограничить (употреблять в умеренном количестве (50% от привычной порции)) молочные и кисломолочные продукты, допускается творог менее 5% жирности и сыры менее 30-40% жирности.

6. Обычное и обязательное потребление продуктов с высоким содержанием клетчатки и пищевых волокон, а также продуктов с отрицательной калорийностью (капуста, томаты, огурцы, зелень, перец, кабачки, баклажаны, свекла, морковь, стручковая фасоль, редис, редька, репа, цитрусовые, киви, лесные ягоды, грибы).

7. Обычное и обязательное потребление продуктов с высоким содержанием белка (нежирное мясо, рыба, яйца).

8. Ограничение соли до 8 грамм в сутки.

9. Ограничение употребления алкоголя (не более 1 мл спирта на 1 кг веса в неделю в пересчёте на алкогольные напитки, только натуральные сухие вина и не сладкие алкогольные напитки) или полное исключение его из рациона.

10. Рациональный питьевой режим 30-40 мл жидкости на 1 кг веса пациента в сутки (из напитков рекомендуется обычная питьевая или минеральная вода без газов, некрепкий чай, несладкие морсы).

11. Дробный характер питания.

Вышеназванные принципы рационального питания и питьевого режима психологически и физиологически более подходят мужчинам и обладают хорошей адаптацией. Указанным принципам питания соответствует большой ассортимент блюд в том числе в местах общественного питания. Данные рекомендации – это не кратковременная диета, а долгосрочное изменение характера питания и пищевых привычек.

3. Физическая активность. Кроме правильного питания для пациента крайне необходима физическая активность. Физическая активность ассоциируется с потерей массы тела и поддержанием ее на оптимальном уровне. За счет снижения количества общей и абдоминальной жировой ткани не только вследствие диеты, но и в результате физической активности улучшается чувствительность тканей к инсулину, снижается АД и улучшается эндотелиальная вазодилататорная функция. Физическая нагрузка способствует окислению жиров после их всасывания, увеличению содержания мембранных фосфолипидов полиненасыщенных жирных кислот, улучшению липидного профиля сыворотки крови с умеренным снижением уровня ЛПНП и повышением уровня ЛНВП.

Оптимальным является умеренная ежедневная физическая активность минимум 30-40 минут в день. При этом не обязательно посещать фитнес центры. Ходьба быстрым шагом в вечерние часы в течение 40 мин до чувства легкой усталости является отличной рекомендацией для умеренной ежедневной активности, не требующей специальных тренажеров и инвентаря. Отличным дополнением могут быть также любительское плавание (2-3 раза в неделю по 45

минут), езда на велосипеде (2-3 раза в неделю по 15 км), легкая пробежка (джоггинг – бег трусцой со скоростью 7-9 километров в час, в течение 30-40 минут).

4. Нормализация режима сна и борьба со стрессами. Постоянный хронический стресс, неправильный режим отдыха и недостаток сна могут являться важными факторами в развитии возрастных нарушений андрогенного статуса [67]. С одной стороны, недосыпание у мужчин может привести к развитию гипогонадизма, а с другой стороны являться клиническим симптомом дефицита андрогенов. Достаточное количество и качество сна становится особенно актуальным при терапии МС, висцерального ожирения и ВАД. При снижении количества и качества сна происходит нарушение синтеза мелатонина вплоть до его дефицита, что способствует развитию инсулинорезистентности и прогрессированию клинических признаков МС и ВАД. Кроме того, постоянный хронический стресс и бессонница могут приводить к транзиторной гиперпролактинемии, что вызывает и усугубляет состояние андрогенного дефицита и сексуальных дисфункций.

Спать необходимо не менее 7-8 часов в сутки и сон должен приходиться на темное время суток. При проблемах с засыпанием и сном можно использовать специальные маски для сна, покрывающие глаза и защищающие их от света во время сна. Маски изготавливаются из деликатных и светонепроницаемых материалов. Меньшее количество света способствует выработке мелатонина, что позволяет достичь более глубокого и эффективного сна.

### **Медикаментозные методы лечения возрастных нарушений андрогенного статуса**

1. Фармакотерапия инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Учитывая патогенез метаболического синдрома, предполагается, что препаратами выбора терапии данного состояния должны стать лекарственные средства, повышающие чувствительность к инсулину. Улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии может предотвратить клиническую манифестацию инсулинорезистентности, а при развившихся клинических проявлениях снизить тяжесть их течения. Наиболее распространенным и хорошо изученным из группы инсулиновых сенситайзеров является лекарственное средство метформин.

Метформин имеет несколько точек приложения: снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике, ингибирует эндогенную продукцию глюкозы в печени (глюконеогенез), тормозит гликогенолиз и потенцирует чувствительность периферических тканей к инсулину. При этом метформин не изменяет выработку инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы.



Указанные механизмы приводят к снижению гликемии, повышают толерантность к глюкозе и снижают уровень гликированного гемоглобина. Метформин воздействует и на другие компоненты МС. Применение метформина приводит к улучшению показателей липидного обмена (снижение в сыворотке крови триглицеридов, ЛПНП, повышение ЛПВП), антифибринолитических свойств крови, снижению или стабилизации веса пациента.

Метформин назначается внутрь перед сном 500-1000 мг в сутки, длительно под контролем уровня глюкозы, инсулина и массы тела.

В последнее время появляются публикации использования данного препарата у пациентов с урологической патологией (ДГПЖ с признаками прогрессии, профилактика рака простаты, МКБ, бесплодие).

Метформин хорошо переносится пациентами. Наиболее значимым побочным эффектом препарата является редкое (менее 0,1%) развитие лактозного ацидоза. Противопоказаниями к назначению метформина являются тяжелые заболевания печени и почек, сердечная и дыхательная недостаточность, использование внутривенных контрастных веществ.

К группе инсулиновых сенситайзеров относят также и другие лекарственные средства: ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза, миглитол, воглибоза), тиазолидиндионы (глитазоны). Однако вследствие недостаточной эффективности для улучшения инсулиночувствительности при применении ингибиторов альфа-глюкозидазы, а также побочных эффектов и увеличенного риска развития сердечно-сосудистых событий при применении глитазонов (не фатальный инфаркт миокарда, инсульт) в настоящее время данные препараты имеют ограниченное применение.

Фармакотерапия дислипидемии. Согласно алгоритму коррекции нарушений липидного обмена, пациентам без клинических проявлений ИБС, медикаментозное лечение (совместно с немедикаментозными методами) необходимо начинать всем лицам с высоким и очень высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. При этом устранение дислипидемии рассматривается в качестве основной цели лечения, направленной на снижение смертности от ССЗ (ВОЗ). Холестерин был объявлен главной причиной атеросклероза и все рекомендации строились на уменьшении его потребления с пищей. Эта концепция инициировала разработку фарминдустрией целого ряда лекарственных средств, снижающих содержание холестерина в организме: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот (смолы), производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота (ниацин, эндурацин), ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. Наиболее распространенными из указанных групп стали статины.

Статины являются специфическими ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, которая участвует в начальных этапах синтеза холестерина. В настоящее время на рынке доступен целый ряд статинов различных фармацевтических компаний: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин. Однако систематический обзор многолетнего использования этой группы лекарственных средств выявил некоторые нежелательные эффекты длительной терапии статинами. Так Sampson U.K. et al., 2011, указали на более высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов, принимающих статины (на 9-13% выше по сравнению с контрольной группой). Naan M.N. et al., 2009, в своем обзоре продемонстрировали, что данная группа препаратов не только не защищает от развития старческого слабоумия, но и сопровождается повышенным риском болезни Паркинсона и Альцгеймера. Кроме того, длительный прием статинов сопряжен с вероятностью развития таких побочных эффектов как головная боль, боли в животе, метеоризм, диарея, тошнота. Иногда развиваются статиновая миопатия и рабдомиолиз, тубулопатия и острый панкреатит. Кроме того, все статины влияют на печень, так как печень является органом-мишенью для статинов (гепатоциты – главное место биосинтеза холестерина, продукции липопротеинов и катаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) и местом метаболизма статинов. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы. Аналогичный эффект наблюдается в отношении других печеночных ферментов – щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и билирубина. Механизм повышения уровня трансаминаз до конца неясен. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящего к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь. Таким образом, не смотря на эффективное и позитивное влияние этой группы препаратов на обмен холестерина и липидный профиль. Эта группа лекарственных средств должна с крайней осторожностью назначаться пациентам пожилого и старческого возраста, с заболеваниями печени и почек.

Кроме того, в последнее время появляются публикации об изменении отношения к холестерину как главному виновнику сердечно-сосудистых событий и его роль в атеросклеротическом процессе становится актуальной лишь на последних этапах формирования атеросклеротической бляшки. В начале атеросклеротического процесса лежат инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и системное хроническое воспаление. А вот повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП являются теми компонентами дислипидемии, с которыми напрямую связано развитие эндотелиальной

дисфункции и болезней сердечно-сосудистой системы. В этой связи наибольший интерес стали приобретать омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Наиболее важными омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами ( $\omega$ -3-ПНЖК) являются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, которые не синтезируются в организме человека и могут поступать только с пищей. Поступление с пищей  $\omega$ -3-ПНЖК сопряжено со снижением риска развития ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, некоторых онкологических заболеваний (колоректальный рак) и деменции. Эти эффекты достигаются путем снижения уровня триглицеридов в сыворотке крови, снижения агрегации тромбоцитов, воздействия на звенья хронического воспалительного процесса при развитии инсулинорезистентности ( $\omega$ -3-ПНЖК являются предшественниками тромбоксанов, лейкотриенов, простагландинов).

$\Omega$ -3-ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) назначаются в дозе 840-4000 мг в сутки в зависимости от выраженности нарушений липидного обмена.

Метаболическая терапия витаминами и витаминоподобными лекарственными средствами. Дополнительная метаболическая терапия, воздействующая на основные звенья патогенеза основных компонентов возрастных нарушений андрогенного статуса (МС и ВАД), способствует эффективному купированию как биохимических, так и клинических проявлений данных состояний. В настоящее время для этой категории пациентов наиболее рекомендуемым является назначение витамина D и тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.

Витамин D представляет собой группу жирорастворимых биологически активных субстанций, представленных главным образом холе- и эргокальциферолами. Холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже, а также в ограниченном количестве поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) поступает только с пищей. Обе эти формы является провитаминами. Для активации холекальциферол проходит два этапа гидроксилирования: сначала в печени в 25-гидрокси-холекальциферол (кальцитриол), а затем в почках – в 1,25-дигидрокси-холекальциферол (кальцитриол). Рецепторы к витамину D находятся практически во всех клетках и тканях организма. Он необходим для целого ряда физиологических реакций: регулирование фосфорно-кальциевого обмена (обеспечения всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке)), участие в регуляции размножения клеток (торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза), обменных процессов, стимуляции синтеза гормонов (инсулина, половых стероидов), ингибировании продукции ренина. Потому дефицит витамина D сопряжен с развитием многих заболеваний (метаболический синдром, ожирение,

возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет, артериальная гипертензия, патология опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания (рак простаты, колоректальный рак)) и коррелирует с общей смертностью. Учитывая одну из ключевых ролей дефицита витамина D в развитии возрастных нарушений андрогенного статуса (МС, висцерального ожирения, ВАД), коррекция его недостаточности является весьма важной в комплексной терапии [9, 10, 96, 320].

Недостаточность витамина D достоверно коррелирует с ВАД, инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением и депрессией.

Показанием для назначения витамина D является его уровень в сыворотке крови ниже 30 нг/мл. В этой связи для пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса витамин D (в пересчете на холекальциферол) назначается в дозе 3000 МЕ в сутки на 2 месяца и после достижения уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови в пределах 30-60 нг/мл переходят на поддерживающую дозу 500-1500 МЕ в сутки.

Для этой цели используются препараты нативного витамина D (холекальциферола или эргокальциферола), которые являются максимально безопасными. Дозируется препарат в каплях. Одна капля содержит от 500 МЕ витамина D до 667 МЕ витамина D.

В последнее время становится популярной болюсная терапия нативным витамином D. С этой целью холекальциферол назначается в дозе 50000 МЕ один раз в неделю (при лечении) или один раз в две недели (при профилактике) под контролем уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови. С последующей поддерживающей дозой холекальциферола 50000 МЕ один раз в месяц.

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота относится к лекарственным средствам из группы витаминоподобных веществ и принимает участие в целом ряде биохимических реакций организма. Является важным кофактором пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов цикла Кребса (энергетический метаболизм альфа-кетокислот путем окислительного декарбоксилирования), обладает выраженной антиоксидантной активностью, а также принимает участие в обмене основных антиоксидантов (глутатиона, убихинона и витамина E). Кроме того, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота обладает липотропной активностью, способствуя синтезу коэнзима A, ускоряет окисление жирных кислот и снижает уровень липидов в сыворотке крови. Тиоктовая кислота приводит к снижению содержания глюкозы в сыворотке крови, способствует накоплению гликогена в гепатоцитах. Нарушения обмена или недостаток тиоктовой кислоты наблюдается при чрезмерном накоплении в организме некоторых метаболитов (например, кетоновых тел), а также в случае интоксикации. Это приводит к нарушениям в цепочке аэробного гликолиза. Тиоктовая кислота регулирует обмен углеводов и жиров,

положительно влияет на метаболизм холестерина, обладает гепатопротекторным действием, улучшая печеночные функции. Благоприятно воздействует на репаративные процессы в тканях и органах. Учитывая, что альфа-липоевая (тиоктовая) кислота играет роль важного антиоксиданта, повышенный расход данной субстанции растет в условиях окислительного стресса и хронического системного воспаления, имеющего место при инсулинорезистентности, метаболическом синдроме, висцеральном ожирении.

Содержание альфа-липоевой кислоты в продуктах питания невысоко, поэтому нередко у пациентов этой категории наблюдается ее дефицит. Довольно часто дефицит альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты проявляется различного рода полиневропатиями, поэтому невропатии, а также когнитивные расстройства у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса являются показаниями к ее назначению. Фармакологические свойства тиоктовой кислоты подобны эффектам витаминов группы В.

Суточная потребность для взрослого человека в альфа-липоевой (тиоктовой) кислоте составляет около 300 мг.

Некоторые авторы (С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Л.О. Ворслов) рекомендуют прием препаратов тиоктовой кислоты всем пациентам с висцеральным ожирением, МС и признаками ВАД. Рекомендуется начинать лечение с внутривенного введения препаратов тиоктовой кислоты в дозе 300-600 мг в сутки, а затем внутрь в таблетированной форме в постоянном режиме в дозе 300-600 мг.

Терапия нарушений режима сна. В некоторых случаях при нарушениях сна можно прибегнуть к назначению препаратов синтетического мелатонина (Мелаксен), которые приводят к купированию дефицита гормона сна, оказывая тем самым патогенетическое влияние на бессонницу. Мелатонин (Мелаксен) принимается внутрь 1,5-3 мг за 30-40 мин перед сном, длительно или периодическими курсами. Препараты синтетического мелатонина нормализуют циркадные ритмы. Ускоряют засыпание, уменьшают число ночных пробуждений, улучшают самочувствие после утреннего пробуждения (не вызывают ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении). Адаптируют организм к быстрой смене часовых поясов, понижают стрессовые реакции. Обладают иммуностимулирующими и выраженными антиоксидантными свойствами. Не вызывают привыкания и зависимости.

### **Гормональная терапия возрастных нарушений андрогенного статуса**

Гормональная коррекция возрастных гипогонадных состояний может быть реализована или путем стимулирующей гормональной терапии, или путем гормонозаместительной терапии препаратами тестостерона. Выбор метода

лечения определяется типом гипогонадизма и патогенетическими аспектами его развития.

### Стимулирующая гормональная терапия.

Возможными механизмами развития возрастного андрогенного дефицита могут быть или снижение экскреции гонадотропин релизинг гормона, или снижение продукции гонадотропных гормонов аденогипофиза, в первую очередь лютеинизирующего гормона. Данное состояние определяется как гипогонадотропный гипогонадизм. У таких пациентов клинические проявления гипогонадизма будут сопровождаться низкими или погранично низкими уровнями тестостерона при погранично нормальных или низких уровнях ЛГ. Пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом патогенетически обоснованно назначение препаратов, обладающих активностью ЛГ. В медицинской практике в качестве такого препарата используется хорионический гонадотропин (ХГ), который преимущественно обладает активностью ЛГ. ХГ получают из мочи беременных женщин, поэтому в препарате нельзя исключить небольшое количество ФСГ, который будет обладать стимулирующим влиянием на сперматогенез. Кроме того, в настоящее время доступен рекомбинантный человеческий ХГ (гонадотропин альфа). Главным преимуществом таких препаратов является отсутствие биологических примесей, постоянство состава, неизменная биологическая активность. Кроме того, синтезированы рекомбинантный ЛГ и рекомбинантный ФСГ.

ХГ можно относительно безопасно использовать у пациентов с ВАД при доказанной гипогонадотропной гипофункции без риска развития побочных эффектов. ХГ по сравнению с ЛГ обладает более длительным эффектом из-за более медленного клиренса и более высокой аффинностью к рецепторам клеток Лейдига.

Целью стимулирующей гормональной терапии при возрастных нарушениях андрогенного статуса у мужчин является стимуляция синтеза эндогенного тестостерона при сохранности функции клеток Лейдига с поддержанием его уровня в эугонадных пределах для уменьшения или купирования клинических проявлений ВАД.

Доза ХГ подбирается индивидуально под контролем уровня общего тестостерона в сыворотке крови (12-33 нмоль/л). Обычно стартовой дозой является 1000 Ед в 5 дней с контролем уровня тестостерона. При недостаточном эффекте происходит постепенное увеличение дозы по 500 Ед в месяц. Стимулирующая терапия ХГ не сопровождается патологическими подъемами и падениями уровня тестостерона в сыворотке крови. При лечении хорионическим гонадотропином возможно сохранение эффекта до 6 месяцев после прекращения его приема. Данный эффект объясняется как активацией новых рецепторов, так и ингибированием продукции лептина на фоне коррекции гипогонадизма.

Целесообразно перед назначением данного вида терапии проводить пробу с ХГ для оценки вероятной эффективности. Отсутствие повышения уровня общего тестостерона в сыворотке крови более чем на 50% в ответ на введение ХГ указывает на неэффективность и нецелесообразность проведения стимулирующей терапии ХГ.

Противопоказаниями к стимулирующей гормональной терапии являются: рак предстательной железы, опухоли гипофиза, тяжелые сердечная и почечная недостаточности, бронхиальная астма, эпилепсия.

Стимулирующая терапия ХГ не угнетает сперматогенез и не приводит к уменьшению объема яичек.

#### Гормонозаместительная терапия препаратами тестостерона.

ГЗТ препаратами тестостерона относится к патогенетической терапии возрастных нарушений андрогенного статуса, целью которой является восстановление физиологического уровня тестостерона в сыворотке крови. Нормализация уровня общего тестостерона в пределах эугонадных значений (12-33 нмоль/л) приводит к улучшению качества жизни, общего ощущения здоровья, улучшению сексуальной функции, увеличению мышечной силы и плотности костной ткани.

Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU Guideline, 2017, 2018) определяют следующие показания для ГЗТ препаратами тестостерона у мужчин:

1. задержка полового развития (идиопатическая, синдром Каллмана);
2. синдром Кляйнфельтера с гипогонадизмом;
3. гипопитуитаризм;
4. дисгенезия яичек и признаки гипогонадизма (первичный гипогонадизм);
5. низкая плотность костной ткани при доказанном гипогонадизме;
6. сексуальные дисфункции при низких уровнях тестостерона в сыворотке крови;
7. взрослые пациенты с низким уровнем тестостерона и постоянными клиническими признаками ВАД и при неуспешной терапии ожирения и других состояний (сексуальные дисфункции, остеопороз);
8. сахарный диабет 2 типа и гипогонадизм.

Кроме того, в настоящее время эффективное лечение висцерального ожирения и МС у мужчин представляется трудно выполнимой задачей без нормализации андрогенного статуса. Жиросжигающий эффект тестостерона был подтвержден многими мультицентровыми исследованиями: Moscow Study, Тишова Ю.А., Калинин С.Ю., 2010 (187 пациентов с ожирением и МС); IPASS, Zitzmann M. et al., 2010 (1483 пациента с ожирением и МС), в которых пациенты с признаками ВАД получали заместительную терапию препаратами тестостерона.

ГЗТ при возрастных нарушениях андрогенного статуса может значительно улучшить общее состояние пациента и купировать симптомы, но должна обязательно сопровождаться немедикаментозными методами коррекции, направленными на снижение веса тела, изменения образа и стиля жизни, а также лечения сопутствующей патологии. Немедикаментозные методы лечения могут предшествовать ГЗТ.

Отмечены следующие позитивные эффекты, наблюдаемые при ГЗТ возрастного андрогенного дефицита:

- костная ткань (увеличение плотности костной ткани),
- жировая ткань (уменьшение висцеральной жировой ткани),
- мышечная ткань (увеличение мышечной массы и силы),
- сексуальная функция (усиление либидо, эрекции, увеличение объёма эякулята),
- улучшение общего состояния организма (снижение слабости, утомляемости, депрессии).

А также позитивное влияние на компоненты метаболического синдрома: повышение чувствительности к инсулину (снижение инсулинорезистентности), коррекция дислипидемии, позитивное влияние на сердечно-сосудистую систему (усиление коронарного кровотока, улучшение показателей АД), наблюдается активация фибринолиза.

Таким образом, ГЗТ препаратами тестостерона несет за собой позитивные эффекты, касающиеся состава тела (удельный вес жировой и мышечной ткани), контроля над метаболическими нарушениями (метаболический синдром, ВАД), психологическими и сексуальными параметрами. Рандомизированные исследования показали сильную корреляцию между восстановлением физиологических уровней тестостерона и мышечной массой, мышечной силой и объемом *musculus quadriceps*. Также позитивные результаты получены в метаанализе, адресованном исследованию роли ГЗТ в восстановлении минеральной плотности костной ткани. Терапия препаратами тестостерона оказывает позитивное влияние и на состав тела пациента с гипогонадизмом: уменьшение доли висцеральной жировой ткани, общей массы тела и индекса массы тела, а также значительно уменьшает окружность талии. Также продемонстрировано купирование дислипидемии и улучшение липидного профиля после 3 месяцев тестостеронотерапии. Исследования многих авторов показали позитивный эффект ГЗТ препаратами тестостерона на гликемию, липидный профиль, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение у пациентов с гипогонадизмом, нарушенной толерантностью к глюкозе и дислипидемией и последующим снижением смертности в группе. Мета-анализ и ретроспективные исследования по изучению корреляции между гипогонадизмом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний показали, что нормальные



уровни общего тестостерона и свободного тестостерона в сыворотке крови связаны с более низким риском смертности от фатальных сердечно-сосудистых событий.

ГЗТ препаратами тестостерона имеет свой позитивный эффект и на сексуальные дисфункции у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом. Влияние на либидо, качество эрекции и эякуляцию оценено в целом ряде ретроспективных исследований и клинических случаях. Метаанализ из 17 плацебо контролируемых исследований продемонстрировал незначительное улучшение эректильной функции и умеренное повышение либидо. Однако одно из последних мультицентровых проспективных исследований показало значительное увеличение в баллах шкалы МИЭФ по основным доменам, касающихся сексуального желания, удовлетворенности половым актом и общей удовлетворенности после 6 недель от начала терапии. Некоторые исследования дали обнадеживающие результаты, где у пациентов с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией удовлетворенность от полового акта фиксировалась после по меньшей мере трех месяцев от начала терапии. Успех терапии сексуальных дисфункций путем ГЗТ препаратами тестостерона будет существенно зависеть от этиологии их развития: ГЗТ у мужчин с нормальным уровнем тестостерона не будет столь эффективной, как у пациентов с доказанным гипогонадизмом. Кроме того, ГЗТ может улучшить ответ на ингибиторы ФДЭ-5 у гипогонадных пациентов.

Установлено значительное улучшение когнитивной симптоматики, в первую очередь депрессивных симптомов, у мужчин, пролеченных тестостероном ундеканоатом, при этом мета-анализ данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал значительное позитивное влияние тестостерона на настроение мужчин.

Положительный эффект тестостеронотерапии на сексуальное желание (либидо) могут появиться уже после 3 недель лечения и достичь плато к 6 недели терапии. Улучшение качества жизни, а также купирование депрессивного настроения может появиться в течение первого месяца лечения, но максимальный эффект достигается позже. Позитивные изменения в эректильной функции и эякуляции могут появиться у пациента к 6 месяцу лечения.

Обобщив данные всех исследований можно сформулировать следующие выводы по ГЗТ тестостероном у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса:

1. ГЗТ тестостероном может улучшить симптоматику гипогонадизма, однако большинство гипогонадных мужчин имеют хронические заболевания и висцеральное ожирение, поэтому снижение веса, изменение образа и стиля жизни, правильное лечение сопутствующей патологии является не менее важным, чем изолированная ГЗТ.

2. ГЗТ тестостероном может улучшить состав тела пациентов (удельный вес жировой и мышечной ткани), минерализацию костной ткани, признаки метаболического синдрома и клинические проявления мужских сексуальных дисфункций.

3. ГЗТ тестостероном приводит к снижению индекса массы тела, окружности талии, улучшает гликемический контроль и липидный профиль.

Заместительная терапия препаратами тестостерона для пациентов с возрастным андрогенным дефицитом на сегодняшний день является наиболее традиционной и изученной. В настоящее время доступен целый ряд препаратов тестостерона, которые отличаются химической структурой, продолжительностью действия, способами введения, фармакокинетическими свойствами, побочными эффектами. Выбор препарата должен быть обоюдным решением пациента и врача. Пациент должен быть всесторонне информирован о всех преимуществах, недостатках, побочных эффектах и рисках такой терапии. В фазе начала тестостеронотерапии предпочтение лучше отдавать коротко действующим препаратам, когда в случае побочных явлений возможно быстрое прекращение приема с коротким wash-out периодом. Классификация препаратов тестостерона по химической структуре и способам введения представлена в таблице.

Таблица 12. – Классификация препаратов тестостерона по химической структуре и способам введения

<b>Формула</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Дозировка и способ введения</b>
Тестостерона ундеканат	Анриол	120-200 мг ежедневно внутрь
Местеролон	Провирон	25-75 мг ежедневно внутрь
Тестостерона ципионат	Депо-тестостерона ципионат	200-400 мг каждые 4 недели в/мышечно
Тестостерона энантат	Деластерил	200-400 мг каждые 3-4 недели в/мышечно
Трансдермальный тестостерон: гель, крем, пластырь	Андрогель, Андромен, Андродерм	25-50 мг ежедневно на кожу
Сублингвальный тестостерон	Тестопел	75 мг ежедневно под язык
Буккальный тестостерон	Стриант	30 мг 2-3 раза в день на слизистую щеки
Импланты тестостерона	-	1200 мг каждые 6 месяцев под кожу

Тестостерона ундеканоат является наиболее широко распространённой формой экзогенного тестостерона и является наиболее безопасным при пероральном применении. Он редко вызывает подъем общего тестостерона в сыворотке крови выше среднефизиологических значений и поэтому редко ассоциируется с развитием побочных эффектов. При пероральном применении резорбция зависит от одновременного приема жирной пищи. Тестостерона ундеканоат вследствие своей высокой жирорастворимости всасывается с хиломикронами через лимфатическую систему тонкой кишки, далее поступает в грудной лимфатический проток, а затем через систему верхней полых вен в системный кровоток. Таким образом, большая часть тестостерона не подвергается первичному печеночному метаболизму и инактивации в печени. Однако при пероральном приеме тестостерона ундеканоат действует кратковременно и значение общего тестостерона в сыворотке крови быстро падает ниже физиологической нормы. Поэтому некоторые пациенты могут отметить недостаточную эффективность от его применения.

Существует также форма тестостерона ундеканоата для внутримышечного введения с пролонгированным до 3 месяцев действием. Период полувыведения около 90 дней обеспечивается сочетанием уникальной молекулярной структуры действующего вещества, масляной основы и глубоким внутримышечным введением. Длительный период действия обеспечивает нормальную концентрацию общего тестостерона весь период, однако относительно долгий wash-out период может вызвать проблемы при возникновении побочных эффектов и необходимости прекращения терапии. Тем не менее, в последнее время тестостерон ундеканоат для инъекционного использования является препаратом выбора для пациентов, нуждающихся в пролонгированной терапии, вследствие удовлетворительной фармакокинетики (поддержание уровня тестостерона в физиологических пределах весь период действия) при минимальной частоте развития побочных реакций.

Местеролон является химически модифицированным аналогом дигидротестостерона, вследствие чего не ароматизируется в эстрогены. Это может быть полезным для пациентов с висцеральным ожирением и доказанной гиперэстрогемией.

Тестостерона ципионат и тестостерона энантат имеют схожую фармакокинетику и доступны в виде относительно короткодействующих эфирных систем для внутримышечного использования с интервалами 2-3 недели. Данные препараты представляются безопасными и надежными. При внутримышечном введении создаётся депо откуда тестостерон освобождается в кровеносное русло. Однако в течение первых 2-3 дней после введения препарата наблюдается подъем уровня общего тестостерона до супрафизиологических значений, а затем его медленное снижение в течение 2 недель вплоть до значений ниже нормальных.

Это обстоятельство необходимо помнить при подборе дозы и периодичности введения особенно у пожилых пациентов. Клинически это проявляется у пациентов неприятными ощущениями – зависимость настроения, общего самочувствия, либидо от перепада уровня тестостерона (эффект «американских горок»). Эфиры тестостерона ципионата и тестостерона энантата также ассоциируются с относительно частым развитием эритроцитоза.

Трансдермальные формы тестостерона для ГЗТ доступны в виде гелей, кремов или пластырей. Они обеспечивают стабильный и нормальный (в пределах физиологических значений) уровень тестостерона в течение 24 часов. Побочными эффектами такого применения могут быть раздражение кожи в зоне нанесения и риск передачи препарата на кожу партнера (если не предприняты меры для предотвращения этого). При нанесении на кожу препарата тестостерона в виде геля около 10% дозы тестостерона попадает в системный кровоток при этом обеспечивается достижение нормального уровня через 1-2 часа после нанесения и поддерживается в течение 24 часов (за счет создания интра- и субдермального депо препарата). Трансдермальный гель наносится один раз в день на кожу плеча, надплечья или живота. В настоящее время наибольшее распространение получило местное нанесение тестостерона 2% в виде геля на подмышечную область, что продемонстрировало относительную безопасность и клиническую эффективность в мультинациональных открытых клинических исследованиях. Гель тестостерона нельзя наносить на область половых органов. Следует избегать контакта кожи в месте нанесения геля с кожей другого человека. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени, а также не повышает уровень тестостерона выше физиологических значений. При этом при необходимости терапию данными препаратами легко прекратить.

Сублингвальные и буккальные формы тестостерона являются эффективными и хорошо переносимыми формами доставки, которые позволяют быстро и надежно достичь физиологических значений сывороточного тестостерона при ежедневном использовании.

Подкожные депо тестостерона имплантируются каждые 5-7 месяцев и они обеспечивают относительно постоянный уровень сывороточного тестостерона без колебаний в пределах физиологических значений весь период действия (6 месяцев). Однако существуют риски использования данных способов введения с развитием местной инфекции и экструзии импланта. Такого рода осложнения наблюдаются до 10% от всех случаев их использования. В таблице 13 приведены преимущества и недостатки различных форм введения препаратов тестостерона для ГЗТ.

Таблица 13. – Преимущества и недостатки различных форм введения препаратов тестостерона для ГЗТ

<b>Формула</b>	<b>Способ введения</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
Тестостерона ундеканат	Инъекционно	Длительная (10-14 недель) продолжительность действия при стабильном уровне сывороточного тестостерона без флюктуации	Невозможность отмены препарата при возникновении побочных эффектов
Тестостерона ундеканат	Перорально	Абсорбируется из кишечника через лимфатическую систему минуя печень	Нестабильные уровни сывороточного тестостерона, падение уровня тестостерона ниже физиологических. Необходим неоднократный прием в течение суток (каждые 6 часов) вместе с жирной пищей
Местеролон	Перорально	Не подвергается ароматизации, можно применять у пациентов с гиперэстрогемией и ожирением	Узкий спектр биологической активности
Тестостерона ципионат	Инъекционно	Инъекционный препарат с относительно коротким периодом действия (2-3 недели)	Флюктуации (скачки и падения) уровня сывороточного тестостерона
Тестостерона энантат	Инъекционно	Инъекционный препарат с относительно коротким периодом действия (2-3 недели)	Флюктуации (скачки и падения) уровня сывороточного тестостерона
Трансдермальный тестостерон: гель, крем, пластырь	Накожно	Стабильный уровень тестостерона в сыворотке крови без флюктуаций	Раздражение кожи в зоне аппликации, риск переноса на кожу партнера

Формула	Способ введения	Преимущества	Недостатки
Сублингвальный тестостерон	Под язык	Быстрая абсорбция и достижение физиологического уровня тестостерона	Местное раздражение слизистой
Буккальный тестостерон	На слизистую щеки	Быстрая абсорбция и достижение физиологического уровня тестостерона	Местное раздражение слизистой
Импланты тестостерона	Под кожу	Длительная продолжительность действия при стабильном уровне сывороточного тестостерона	Риск инфекции и экстружии импланта

Суммируя и обобщая данные исследований по гормональной терапии у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса можно сформулировать следующие рекомендации по ГЗТ тестостероном:

1. Пациент должен быть полностью информирован об ожидаемых преимуществах, положительных эффектах, побочных явлениях и рисках ГЗТ. Выбор препарата должен быть обоюдным решением пациента и врача.

2. Коротко действующие препараты являются более предпочтительными по отношению к долго действующим депо при инициации и начале ГЗТ, так как при возникновении побочных эффектов терапия может быть или модифицирована, или прекращена.

3. ГЗТ противопоказана пациентам с бесплодием и желанием иметь детей, так как она может тормозить сперматогенез.

4. Терапия ХГ может быть рекомендована пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом с одновременным лечением бесплодия.

5. У пациентов с ВАД терапия тестостероном должна предприниматься только у пациентов с выраженными клиническими признаками ВАД и, если мероприятия немедикаментозной коррекции по снижению веса, изменению стиля жизни, лечения сопутствующих заболеваний оказались безуспешными.

Основными противопоказаниями к ГЗТ тестостероном являются:

1. рак предстательной железы,
2. рак грудных желез,
3. тяжелый синдром ночного апноэ,
4. мужское бесплодие и желание иметь детей,
5. гематокрит более 0,54%,

6. выраженные проявления СНМП обусловленные ДГПЖ,
7. хроническая сердечная недостаточность.

#### Факторы риска ГЗТ препаратами тестостерона.

Врачи, консультирующие пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса, часто неохотно предлагают ГЗТ тестостероном как опцию терапии, особенно пожилым мужчинам. Чаще всего причиной этого являются потенциальные риски такой терапии. Наиболее распространенными опасениями врачей являются возможные последствия длительной тестостеронотерапии на предстательную железу, грудную железу, синдром ночного апноэ и частоту сердечно-сосудистых событий.

На рост рака предстательной железы может оказывать влияние тестостерон. Некоторые исследования показали, что гипогонадизм ассоциируется с более низкой частотой развития рака простаты, но если рак простаты имеет место у гипогонадного мужчины, то это обычно рак с более высокими значениями по шкале Глисона и высокой стадией распространения. Краткосрочные контролируемые рандомизированные исследования подтверждают гипотезу, что ГЗТ препаратами тестостерона не приводит к изменениям гистологии простаты, а также к повышению интрапростатической концентрации тестостерона и дигидротестостерона. При этом большинство последних исследований указывают на то, что тестостеронотерапия не увеличивает риск развития рака простаты, но долгосрочные данные по длительной терапии препаратами тестостерона пока не доступны. Последний мета-анализ показал более высокий процент (но статистически недостоверный) выявления рака простаты у пациентов, получавших препараты тестостерона, но все эти случаи были выявлены у пациентов с повышенным ПСА, что является обычным для тестостеронотерапии. Поэтому более вероятно, что у этих пациентов микрофокусы канцера были уже до начала терапии. В силу вышеизложенного большинство исследователей в настоящее время придерживаются мнения, что терапия препаратами тестостерона не инициирует канцерогенез, но может способствовать росту уже имеющихся фокусов рака в железе. Поэтому весьма важен специфический мониторинг тестостеронотерапии.

ГЗТ тестостероном однозначно противопоказана пациентам, страдающим раком предстательной железы. Однако в настоящее время остается темой научных дискуссий идея возможности использования препаратов тестостерона у пациентов с клиническими и биохимическими признаками ВАД, имевших в анамнезе рак простаты и подвергшихся тому или иному методу радикального лечения и не имеющих признаков рецидива или прогрессии болезни. Для анализа доступны исследования только с ограниченным числом пациентов и относительно коротким

периодом наблюдения, которые не показали повышения риска рецидива на фоне тестостеронотерапии после радикального лечения рака простаты.

В соответствии с последним ретроспективным исследованием по лечению пациентов с ВАД препаратами тестостерона, в анамнезе у которых был рак простаты, ГЗТ не ассоциировалась с повышением общей или канцероспецифической смертности. Но ГЗТ назначалась преимущественно пациентам после простатэктомии в случае высокодифференцированной опухоли. Кроме того, уже доступны данные по долгосрочной безопасности у этих пациентов. В связи с этим большинство исследователей пришли к заключению, что ГЗТ препаратами тестостерона у пациентов с клиническими и биохимическими признаками ВАД может быть предложена после радикального хирургического лечения локализованного рака простаты без признаков рецидива заболевания (ПСА, пальцевое ректальное исследование, отсутствие признаков метастазирования). Однако ГЗТ может быть назначена пациентам с низким риском рецидива рака (шкала Глисона менее 8, стадия pT1-2, ПСА до операции менее 10 нг/мл). Терапия может быть инициирована не ранее чем через год после хирургического лечения у пациентов без признаков биохимического рецидива. Пациенты, которые подверглись различным вариантам лучевой терапии по поводу рака простаты с низким риском рецидива также могут рассматриваться кандидатами для ГЗТ препаратами тестостерона при клинических признаках ВАД.

Рак грудных желез у мужчин является крайне редким событием и удельный вес этой патологии составляет менее 1% от всех онкологических заболеваний в мужской популяции. Отмечается более высокая заболеваемость раком грудной железы у пациентов с синдромом Кляйнфельтера. Назначение препаратов тестостерона противопоказано мужчинам, у которых в анамнезе был рак грудной железы. Корреляции между ГЗТ препаратами тестостерона и развитием рака грудной железы, подтвержденной доказательной базой в настоящее время нет. Однако существуют единичные сообщения на небольшом числе пациентов.

ГЗТ и кардиоваскулярные риски. Как известно гипогонадизм и эректильная дисфункция являются независимыми биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного риска смертности от фатальных сердечно-сосудистых событий. При этом нормальные уровни тестостерона в сыворотке крови ассоциируются с низким риском смертности. Некоторые исследования продемонстрировали позитивное влияние ГЗТ препаратами тестостерона на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. С момента возникновения тестостеронотерапии до настоящего времени в медицинской литературе не было публикаций, которые бы указывали на связь ГЗТ и повышенного риска больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт). Однако одно плацебо контролируемое исследование и два



наблюдательных исследования предположили, что ГЗТ тестостероном может все-таки быть связанна с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. Эти исследования были тщательно проанализированы Федеральным Агентством по лекарственным средствам (США) и пришли к выводу, что каждое из этих исследований имеет большое количество ограничений, которые не дают возможности сделать определенных выводов (FDA Briefing, 2014). Европейское Агентство по лекарственным средствам по данному вопросу пришло к консенсусу, что не существует убедительных доказательств взаимосвязи повышенного риска сердечных проблем и ГЗТ препаратами тестостерона у пациентов с гипогонадизмом. Однако, должна быть обновлена информация по продуктам тестостерона в соответствие с современными доступными данными по безопасности и предупреждением о том, что дефицит тестостерона должен быть подтвержден клиническими и лабораторными признаками до начала терапии. Кроме того, последний и всесторонний мета-анализ доступных рандомизированных исследований пришел к выводу о отсутствии причинной связи между ГЗТ тестостероном и побочными кардиоваскулярными событиями. Сравнительное ретроспективное исследование между 6355 пациентами, принимавшими ГЗТ препаратами тестостерона, и 19065 пациентами, не принимавшими данные препараты, не продемонстрировало повышенного риска инфаркта миокарда у пациентов с ГЗТ. Однако тестостеронотерапия должна с осторожностью инициироваться у пациентов с уже существующими кардиоваскулярными болезнями и этой категории пациентов должен производиться постоянный мониторинг гематокрита. При повышении гематокрита более 54% пациенту может быть выполнено кровопускание (до 500 мл). Также следует помнить, что ГЗТ препаратами тестостерона противопоказана у мужчин с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, так как задержка жидкости, ассоциированная с длительной тестостеронотерапией, может ухудшить данное состояние.

Что касается обструктивного синдрома ночного апноэ в настоящее время нет доказательств, что ГЗТ препаратами тестостерона может приводить к возникновению или ухудшению данного состояния.

Учитывая вышеизложенное, можно сформулировать следующие выводы относительно рисков ГЗТ тестостероном:

1. Небольшие когортные исследования и клинические случаи указывают на возможную корреляцию между ГЗТ препаратами тестостерона и возникновением рака грудной железы, однако веских доказательств этой взаимосвязи пока нет.

2. Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают гипотезу, что ГЗТ препаратами тестостерона не приводит к гистологическим изменениям в простате.

3. Последние исследования указывают, что ГЗТ препаратами тестостерона не увеличивает риск рака простаты, но долгосрочные наблюдения пока еще не доступны.

4. Нет доказательств корреляции между ГЗТ препаратами тестостерона и обструктивным синдромом ночного апноэ.

5. Не существует реальных доказательств того, что ГЗТ препаратами тестостерона, которая приводит к нормализации уровня тестостерона в сыворотке крови в пределах физиологических значений, связана с развитием больших сердечно-сосудистых событий.

6. ГЗТ препаратами тестостерона улучшает некоторые важные модифицируемые кардиоваскулярные факторы риска.

7. ГЗТ препаратами тестостерона, если таковая показана, следует назначать с осторожностью пациентам с существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, тромбоэмболией в анамнезе (особенно в сочетании с тромбофилией) и хронической сердечной недостаточностью.

С целью снижения вероятных рисков ГЗТ тестостероном необходимо соблюдать следующие рекомендации:

1. Перед началом ГЗТ препаратами тестостерона должны проводиться гематологические и кардиоваскулярные обследования, а также оценка состояния грудной железы и простаты.

2. До и в течение ГЗТ препаратами тестостерона рекомендован мониторинг гемоглобина, гематокрита, ПСА.

3. Пациентам с клиническими и биохимическими признаками ВАД после радикального хирургического лечения локализованного рака простаты без признаков рецидива заболевания (ПСА, пальцевое ректальное исследование, отсутствие признаков метастазирования) может быть предложена ГЗТ препаратами тестостерона. Однако ГЗТ следует предлагать только пациентам с низким риском рецидива рака (шкала Глисона менее 8, стадия pT1-2, ПСА до операции менее 10 нг/мл), не ранее чем через год после хирургического лечения.

4. До начала ГЗТ препаратами тестостерона должна быть выполнена оценка кардиоваскулярных факторов риска, а у пациентов с ранее существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы должна быть выполнена оптимизация вторичной профилактики.

5. Пациенты с гипогонадизмом и ранее существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, венозной тромбоэмболией в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, которым требуется ГЗТ препаратами тестостерона, должны находиться под постоянным мониторингом с клинической оценкой, контролем гематокрита (не более 0,54%) и уровня тестостерона (в пределах физиологических значений).

### Мониторинг ГЗТ препаратами тестостерона.

Всем пациентам, получающим ГЗТ препаратами тестостерона, необходим регулярный мониторинг, так как на этом фоне могут возникнуть различные андрогензависимые симптомы и состояния. Несмотря на то, что побочные эффекты тестостеронотерапии крайне ограничены, тем не менее, клиническая значимость их остается пока еще до конца не понятной. При ГЗТ препаратами тестостерона могут наблюдаться следующие побочные реакции: аллергические реакции, дерматиты (при накожном использовании), угнетение сперматогенеза при длительном применении, полицитемия, задержка жидкости, гинекомастия, увеличение размеров простаты. Поэтому контроль за всеми изменениями в организме пациента является важнейшей задачей при ГЗТ.

Кроме оценки позитивных эффектов тестостеронотерапии и выявления побочных реакций все пациентам необходим мониторинг за:

- уровнем тестостерона,
- гематокритом,
- состоянием предстательной железы,
- состоянием сердечно-сосудистой системы,
- плотностью костной ткани.

Уровень тестостерона. В настоящее время пока еще недостаточно данных, для того чтобы определить оптимальный уровень тестостерона в сыворотке крови на фоне тестостеронотерапии. По мнению экспертов, уровень тестостерона должен быть в пределах нормальных среднефизиологических значений для конкретной возрастной группы мужчин. Обычно этого достаточно для купирования различных проявлений андрогенного дефицита. Оптимальный график мониторирувания значений тестостерона в сыворотке крови будет зависеть от конкретного препарата тестостерона и формы введения.

Гематокрит. Полицитемия и повышение уровня гематокрита являются наиболее частыми побочными эффектами ГЗТ препаратами тестостерона. Клиническое значение повышения гематокрита пока до конца не ясно, но это может быть ассоциировано с повышенной вязкостью крови и тромбозами. Эффект на эритропоэз может стать очевидным к 3 месяцу терапии и достигать максимума к 12 месяцам лечения.

Состояние простаты. ГЗТ может ассоциироваться с незначительным повышением уровня ПСА и объёма простаты, достигая плато к 12 месяцу терапии. Лица со значительным или постоянным повышением уровня ПСА на фоне ГЗТ должны быть подвергнуты обследованию для исключения рака простаты (биопсия простаты). Состояние сердечно-сосудистой системы. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы показан пациентам с ранее существующими заболеваниями и включает в себя контроль кардиограммы, АД, гематокрита.

Плотность костной ткани. Минеральная плотность костной ткани должна мониторироваться у пациентов, у которых до начала ГЗТ были не нормальные значения костной плотности при денситометрии. Повышение минеральной плотности костной ткани наблюдается уже к 6 месяцу тестостеронотерапии и может продолжаться в течение 3 лет.

Обобщая доступную информацию по мониторингу ГЗТ тестостероном можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Ответ на ГЗТ препаратами тестостерона следует оценивать на 3, 6 и 12 месяц от начала терапии, а далее ежегодно.
2. Значение гематокрита должно быть исследовано на 3, 6 и 12 месяц от начала терапии препаратами тестостерона, а далее ежегодно. При повышении гематокрита более 0,54 необходимо снизить дозу гормона или прекратить лечение.
3. Состояние простаты должно быть оценено путем пальцевого ректального исследования и уровня ПСА до начала терапии, а также на 3, 6 и 12 месяц лечения, а далее ежегодно.
4. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы проводится всем пациентам с кардиоваскулярной патологией до и во время терапии.

### **Эффективность и безопасность гормональной терапии возрастного андрогенного дефицита у пациентов с ДГПЖ**

Одним из ограничительных моментов широкого использования гормональной заместительной терапии препаратами тестостерона является риск негативного влияния на состояние предстательной железы. Несмотря на появление публикаций опровергающих подобного рода опасения, однозначного ответа пока учеными не получено. Не вызывает сомнений целесообразность ГЗТ у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом, однако особый интерес представляет подобного рода терапия у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты на фоне факторов прогрессии. В этой связи в рамках НИР «Возрастные нарушения андрогенного статуса у мужчин: роль в развитии доминирующих неинфекционных урологических болезней» поставлена задача оценить эффективность и безопасность гормональной терапии возрастного андрогенного дефицита у пациентов с ДГПЖ. При анализе полученных данных были сформулированы следующие выводы:

1. ГЗТ внутримышечным депо тестостерона ундеканоата на фоне сопутствующей ДГПЖ является эффективным методом лечения возрастного андрогенного дефицита у мужчин, приводящий к достоверному купированию клинических проявлений гипогонадизма за 3-х летний период наблюдения, что проявляется достоверным снижением суммарного балла шкалы AMS с  $43,41 \pm 4,30$

до  $32,39 \pm 3,09$  ( $t=6,34$ ,  $P<0,01$ ) при сохранении уровней общего тестостерона в сыворотке крови в пределах физиологических значений.

2. Тестостеронотерапия при ВАД обладает позитивным влиянием на нормализацию углеводного обмена у пациентов с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, что проявляется достоверным снижением уровня сывороточного инсулина с  $111,23 \pm 11,37$  пмоль/л до  $103,91 \pm 9,18$  пмоль/л,  $P<0,01$ .

3. ГЗТ тестостероном у пациентов с ДГПЖ и возрастным гипогонадизмом в течение 3 лет наблюдения не увеличивает риск прогрессии гиперпластических процессов в простате, что проявляется отсутствием достоверной отрицательной динамики симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ, по шкале IPSS (с  $15,05 \pm 1,99$  баллов до  $16,04 \pm 1,79$  баллов,  $P>0,05$ ), отсутствием достоверного роста общего ПСА в сыворотке крови (с  $3,01 \pm 0,47$  нг/мл до  $3,06 \pm 0,45$  нг/мл,  $P>0,05$ ), отсутствием достоверной динамики по увеличению объема предстательной железы (с  $60,54 \pm 8,92$  см<sup>3</sup> до  $63,72 \pm 8,77$  см<sup>3</sup>,  $P>0,05$ ), а также отсутствием достоверной отрицательной динамики уродинамических показателей, объективно характеризующих акт мочеиспускания (максимальной скорости мочеиспускания (с  $13,18 \pm 1,65$  мл/с до  $13,33 \pm 1,47$  мл/с,  $P>0,05$ ) и объема остаточной мочи (с  $69,02 \pm 19,75$  мл до  $75,04 \pm 19,19$  мл,  $P>0,05$ )).

4. Терапия возрастного андрогенного дефицита внутримышечным депо тестостерона ундеканоата на фоне сопутствующей ДГПЖ является относительно безопасным методом ГЗТ. За 3-х летний период наблюдения зарегистрировано 16 (28%) нежелательных явлений, которые относились к категории ожидаемых и описанных ранее при применении ГЗТ тестостероном и не требовали прекращения лечения и выбывания пациента из исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания / И. А. Корнеев [и др.] // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 65–69.
2. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? / С. Ю. Калинин [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2013. – № 4. – С. 40–48.
3. Бондаренко, В. М. Патогенетические аспекты эректильной дисфункции / В. М. Бондаренко, Н. И. Доста, А. А. Жебентяев // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 217–225.
4. Витамин D и мочекаменная болезнь / С. Ю. Калинин [и др.] // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 97–102.
5. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция / И. А. Тюзиков [и др.] // Андрология и генит. хирургия. – 2013. – № 4. – С. 36–44.
6. Влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса / О. И. Братчиков [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 10–16.
7. Влияние терапии тестостероном (1% трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование / А. З. Винаров [и др.] // Андрология и генит. хирургия. – 2016. – № 4. – С. 59–67.
8. Возрастной андрогенный дефицит и симптомы нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / С. П. Даренков [и др.] // Андрология и генит. хирургия. – 2013. – № 1. – С. 6–10.
9. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: лечить, не лечить, кому лечить? / З. Р. Гусова [и др.] // Вестн. урологии. – 2016. – № 1. – С. 72–85.
10. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин / Е. А. Кузнецова [и др.] // Андрология и генит. хирургия. – 2015. – № 3. – С. 10–16.
11. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. – М. : Практик. медицина, 2006. – 240 с.
12. История учения об эректильной дисфункции / Е. В. Помешкин [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10–13.
13. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин / О. И. Братчиков [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 4. – С. 40–45.

14. Коган, М. И. Возрастной андрогенный дефицит. Патогенез, диагностика, клиника, лечение : учеб.-метод. пособие / М. И. Коган, Х. С. Ибишев, З. Р. Гусова. – Ростов н/Д, 2010. – 24 с.
15. Корнеев, И. А. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И. А. Корнеев, С. Ю. Глазнева // Мужское здоровье : материалы IV Всерос. конгр., Москва, 12–14 нояб. 2008 г. / Рос. о-во «Мужское здоровье» ; [под ред. А. А. Камалова]. – М., 2008. – С. 49–50.
16. Корякин, М. В. Структурный анализ причин мужского бесплодия / М. В. Корякин, А. С. Акопян // Молекулярные исследования мужской субфертильности / под ред. А. А. Николаева. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2000. – С. 19–40.
17. Мамедов, М. Н. Влияние гормон-заместительной терапии на кардиометаболические показатели / М. Н. Мамедов, Г. Г. Шарвадзе, А. А. Евдокимова // Андрология и генит. хирургия. – 2014. – № 1. – С. 51–57.
18. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента / И. А. Тюзиков[и др.] // Андрология и генит. хирургия. – 2013. – № 3. – С. 48–57.
19. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 224 с.
20. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии / С. Ю. Калинин [и др.] // Consilium Medicum. – 2012, Т. 14. – № 7. – С. 19–24.
21. Обследование мужчины: stateofart / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 111 с.
22. Ожирение и метаболический синдром у мужчин: stateofart / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 126 с.
23. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия / В. А. Божедомов [и др.] // Урология. – 2009. – № 2. – С. 51–56.
24. Особенности патогенеза, диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с гипогонадизмом / С. И. Гамидов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 33–42.
25. Пашкова, Е. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение / Е. Ю. Пашкова, О. А. Рождественская // Андрология и генит. хирургия. – 2015. – № 1. – С. 95–101.
26. Печерский, А. В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / А. В. Печерский ; Рос. мед. акад. последиплом. образования. – М., 2009. – 48 с.
27. Пушкарь, Д. Ю. Современные возможности коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин / Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал // Эффектив. фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 12–19.

28. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин / И. И. Дедов[и др.]// Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 78–80.
29. Роживанов, Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р. В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 24–31.
30. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы / И. А. Тюзиков[и др.]// Тихоокеан. мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 14–18.
31. Савзиханов, Р. Т. Популяционное исследование симптомов андрогенодефицита / Р. Т. Савзиханов // Вестн. урологии. – 2016. – № 1. – С. 38–51.
32. Старцев, В. Ю. Проблемные вопросы ранней диагностики андрогенного дефицита у мужчин пожилого возраста / В. Ю. Старцев, Е. А. Киселев, С. В. Рищук // Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН. – 2016. – № 4. – С. 1–8.
33. Существует ли взаимосвязь инсулинорезистентности с эректильной дисфункцией и уровнем сывороточного общего тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И. А. Хрипун[и др.]// Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 582–584.
34. Тюзиков, И. А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы) / И. А. Тюзиков, А. Г. Мартов, Е. А. Греков // Эксперим. и клин. урология. – 2012. – № 3. – С. 39–47.
35. Тюзиков, И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек / И. А. Тюзиков // Сахар. диабет. – 2014. – № 1. – С. 47–56.
36. Тюзиков, И. А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) / И. А. Тюзиков // Андрология и генит. хирургия. – 2013. – № 2. – С. 5–10.
37. Тюзиков, И. А. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор) / И. А. Тюзиков, А. Г. Мартов, С. Ю. Калинин // Бюл. сиб. медицины. – 2012. – № 2. – С. 93–100.
38. Тюзиков, И. А. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространённости андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование) / И. А. Тюзиков // Андрология и генит. хирургия. – 2013. – № 3. – С. 23–28.
39. Шустер, П. И. Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уrolитиаза у мужчин / П. И. Шустер // Мужское здоровье : материалы IV Всерос. конгр., Москва, 12–14 нояб. 2008 г. / Рос. о-во «Мужское здоровье» ; [под ред. А. А. Камалова]. – М., 2008. – С. 37–38.
40. Эффективность различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы в зависимости от андрогенного статуса / О. И. Братчиков[и др.]// Андрология и генит. хирургия. – 2016. – № 4. – С. 21–27.
41. Adverse events associated with testosterone administration / S. Basaria [et al.] // The N. Engl. J. of Med. – 2010. – Vol. 363, № 2. – P. 109–122.



42. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / O. M. Calof [et al.] // *The J. of Gerontol. A Biol. Sci. and Med. Sci.* – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 1451–1457.
43. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study / H. A. Feldman [et al.] // *The J. of Clin. Endocrinol. and Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 589–598.
44. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinarytract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study / K. Shigehara [et al.] // *The Aging Male.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 53–58.
45. Aoki, Y. Metabolic syndrome and Nocturia / Y. Aoki, O. Yokoyama // *Low. Urin. Tract Symptoms.* – 2012. – Vol. 4, suppl. S1. – P. 11–15.
46. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir [et al.] // *The Aging Male.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 29–34.
47. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study / D. M. Lee [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2011. – Vol. 166, № 1. – P. 77–85.
48. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan / Y. Kohjimoto [et al.] // *Am. J. of Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 923–929.
49. Aversa, A. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation / A. Aversa, D. Francomano, A. Lenzi // *Front. in Endocrinol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 17.
50. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study / S. Kalinchenko [et al.] // *The Aging Male.* – 2008. – Vol. 11, № 2. – P. 57–61.
51. Brannian, J. D. Obesity and fertility / J. D. Brannian // *S. D. Med.* – 2011. – Vol. 64, № 7. – P. 251–254.
52. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis / G. Corona [et al.] // *Expert Opin. on Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13, № 10. – P. 1327–1351.
53. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months / A. Morgentaler [et al.] // *The J. of Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, № 11. – P. 2818–2825.
54. Gorbachinsky, I. Metabolic syndrome and urologic diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpınar, D. G. Assimos // *Rev. in Urol.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. e157–e180.
55. Guidelines on male hypogonadism [Electronic resource] / G. R. Dohle [et al.] ; Eur. Assoc. of Urology. – 2015. – Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>. – Date of access: 12.08.2015.
56. Guidelines on male infertility / A. Jungwirth [et al.] ; Eur. Assoc. of Urology. – [Sheffield] : Elsevier, 2012. – 68 p.

57. Hammarsten, J. Urological aspects of the metabolic syndrome / J. Hammarsten, R. Peeker // *Nat. Rev. Urol.* – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 483–494.
58. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care / B. Lunenfeld [et al.] // *The Aging Male.* – 2015. – Vol. 15, № 4. – P. 187–197.
59. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men / F. C. W. Wu [et al.] // *The N. Engl. J. of Med.* – 2010. – Vol. 363, № 2. – P. 123–135.
60. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / H. R. Amanatkar [et al.] // *Ann. of Clin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 19–32.
61. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men / T. R. Trinick [et al.] // *The Aging Male.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 10–15.
62. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations / C. Wang [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55, № 1. – P. 121–130.
63. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men / M. Zitzmann [et al.] // *The J. of Sex. Med.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 579–588.
64. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study / D. J. Yassin [et al.] // *World J. of Urol.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 1049–1054.
65. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia / A. Morgentaler // *The J. Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 1362–1366.
66. Nieschlag, E. *Andrology: male reproductive health and dysfunction* / E. Nieschlag, H. M. Behre, G. Nieschlag. – 3rd ed. – Berlin : Springer-Verlag Heidelberg, 2010. – 629 p.
67. Pechersky, A. Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men / A. Pechersky // *Cent. European J. of Urol.* – 2014. – Vol. 67, № 4. – P. 397–404.
68. Ramaswamy, K. Metabolic syndrome and nephrolithiasis / K. Ramaswamy, O. Shah // *Transl. Androl. Urol.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 285–295.
69. Ritz, E. Metabolic syndrome and kidney disease / E. Ritz // *Blood Purif.* – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 59–62.
70. Testosterone Replacement Therapy : Advisory Committee Briefing Materials Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk, 17 Sept. 2014. – 2014. – 159 p.
71. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study / G. Corona [et al.] // *The J. of Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 1577–1592.
72. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms / J. A. Pearl [et al.] // *The J. of Urol.* – 2013. – Vol. 190, № 5. – P. 1828–1833.
73. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study / M. L. Eisenberg [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 493–494.

74. Yassin, A. A. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone / A. A. Yassin, F. Saad, L. J. Gooren // *Andrologia*. – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 259–264.
75. Zitzmann, M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men / M. Zitzmann // *Nat. Clin. Pract. Urol.* – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 161–166.

Учебное издание

**Ниткин** Дмитрий Михайлович

**ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА  
В РАЗВИТИИ ДОМИНИРУЮЩИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ  
УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Учебно-методическое пособие

2-е издание

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 7,06. Уч.- изд. л. 5,38. Тираж 120 экз. Заказ 105.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

