

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра урологии и нефрологии

**Д.М. Ниткин А.А. Гресь Н.И. Доста**

**Возрастные нарушения андрогенного статуса и  
болезни предстательной железы**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Минск БелМАПО  
2016

УДК 616.65:577.175.62-053(075.9)

ББК56.9я73

Н 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования  
протокол № 1 от 11.02. 2016

**Авторы:**

*Ниткин Д.М.* – заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Гресь А.А.* – профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, доктор медицинских наук

*Доста Н.И.* – доцент кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, кандидат медицинских наук

**Рецензенты:**

кафедра урологии БГМУ

Тарендь Д.Т. – заведующий урологическим отделением № 1 УЗ «МОКБ», кандидат медицинских наук, доцент

**Ниткин Д.М.**

Н 69

Возрастные нарушения андрогенного статуса и болезни предстательной железы: учеб.-метод. пособие /Д.М. Ниткин, А.А. Гресь, Н.И. Доста. – Минск.: БелМАПО, 2016.-26с.

ISBN 978-985-584-003-0

Учебно-методическое пособие содержит данные об этиопатогенетическом значении возрастных нарушений андрогенного статуса (висцерального ожирения, метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита) в развитии болезней предстательной железы (доброкачественной гиперплазии простаты, рака простаты) и симптомов нижних мочевых путей. Даны рекомендации по фармакотерапии доброкачественной гиперплазии простаты и симптомов нижних мочевых путей на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса.

Пособие предназначено для урологов, андрологов, эндокринологов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

УДК 616.65:577.175.62-053(075.9)

ББК56.9я73

**ISBN 978-985-584-003-0**

© Ниткин Д.М., [и др.], 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

## Введение

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 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 крайне распространенными болезнями современного общества, заболеваемость которых неуклонно растет по всему миру. В частности, симптоматическая ДГПЖ является наиболее распространенным урологическим заболеванием

среди мужчин старше 50 лет, поражающую 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 раковой смертности (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 симптомам 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 ДГПЖ 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).

## **Доброкачественная гиперплазия предстательной железы**

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 простат специфического 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. Karazindiyanoglu 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.

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.

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).

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.

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 тонусе 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.

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.

## **Рак предстательной железы**

Возрастные нарушения андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС и ВАД) являются благоприятным фоном для развития опухолей. В настоящее время описана связь висцерального ожирения и МС со злокачественными опухолями не менее 12 локализаций, включая рак предстательной железы и рак почки.

Доступные на сегодняшний день научные данные по корреляции между возрастными нарушениями андрогенного статуса и развитием рака простаты являются противоречивыми. Три когортных исследования на здоровых лицах

мужского пола показали положительную связь между компонентами метаболического синдрома и всеми возникшими случаями рака простаты с относительным риском 1,94 в первом исследовании (Laukkanen J.A. et al., 2004), с относительным риском 1,56 во втором исследовании (Lund Naheim L. et al., 2006) и относительным риском 1,64 в третьем исследовании (Grundmark B. et al., 2010). Одно контролируемое исследование выявило корреляцию между метаболическим синдромом и всеми случаями рака простаты у лиц негроидной расы, однако у лиц европеоидной расы такой корреляции в этом исследовании не получено (Beebe-Dimmer J.L. et al., 2009). Некоторые исследования не обнаружили прямой связи между МС и случаями рака простаты, но продемонстрировали положительную ассоциацию между компонентами МС и степенью дифференцировки рака по шкале Глисона (high grade Gleason score PC) (De Nunzio C. et al., 2011, 2012). Рак простаты со степенью дифференцировки по шкале Глисона более 7 выявлялся при биопсии достоверно чаще у лиц с компонентами МС. Haggstrom C. et al., 2012, в своем исследовании продемонстрировали более высокую канцер-специфическую смертность в группе пациентов с МС и раком простаты.

Данные последнего когортного исследования (Bhindi V. et al., 2015) также показали положительную связь между компонентами МС и развитием рака простаты. Из 2235 пациентов 494 (22,1%) имели диагностические критерии МС. Не было какого-либо индивидуального компонента МС, который бы ассоциировался с раком простаты. Однако увеличение количества компонентов МС было связано с увеличением риска диагностирования рака простаты и увеличением степени по шкале Глисона. А наличие трех и более компонентов МС ассоциировалось с более высокой канцер специфической смертностью.

В то же время два других исследования не выявили связи МС и рака простаты (Martin J. et al., 2009; Wallner L.P. et al., 2011), а исследование Tandle A. et al., 2006 продемонстрировало даже обратную корреляцию. Таким образом, большинство когортных исследований, проведенных в Европе, показывают сильную положительную корреляцию между МС и случаями рака простаты. Исследования на американской популяции мужчин либо не выявляют такой связи, либо имеют обратную связь.

Существует несколько объяснений таких гетерогенных данных в научной литературе. Во-первых, может существовать разница в скрининге рака простаты между пациентами с и без МС, которая исходит из разницы в социоэкономическом статусе и доступности первичной медицинской помощи. Например, клинические признаки МС чаще наблюдаются у лиц с более низким доходом. Во-вторых, в научной литературе по раку простаты МС обычно анализируется в бинарной манере, которая не рассматривает весь спектр тяжести МС по его компонентам. Например, включение пациентов в

контрольную группу с одним или двумя компонентами МС (расценивались исследователями как лица без МС) может нивелировать результаты и показать отсутствие корреляции (Ervin R.B. et al., 2009). При построении корреляционной зависимости следует учитывать все компоненты МС и изучать риски возникновения рака простаты с учетом градиента и количества компонентов МС. Таким образом, с методологической точки зрения анализ взаимоотношений рака простаты и МС является проблемной задачей, так как на построение зависимости будут влиять целый ряд факторов: генетика (наследственность), раса, висцеральное ожирение, распространенность МС в конкретной популяции, заболеваемость раком простаты в конкретной популяции и частота агрессивных раков, разнообразие клинических критериев МС и возможные отличия диагностических критериев МС в разных странах, ассоциациях и т.д.

Потенциальные биологические механизмы. Возможные биологические механизмы в настоящее время являются гипотетическими и до конца не выясненными, но тем не менее наиболее вероятными являются следующие: митогенные и клеточно-пролиферативные эффекты инсулина, снижение процессов апоптоза вследствие повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, дисбаланс половых стероидов (гипогонадизм на фоне гиперэстрогемии).

Инсулинорезистентность, уровень инсулина, полиморфизм гена инсулина, а также уровень глюкозы в сыворотке крови ассоциируются с высоким риском развития рака простаты (Buschemeyer W.C. et al., 2007, Albanes D. et al., 2009, Jaggers J.R. et al., 2009). Кроме того, инсулиноподобный фактор роста-1, уровень которого значительно повышается у пациентов с инсулинорезистентностью, стимулирует *in vitro* рост как андроген чувствительных, так и андроген независимых клеточных линий рака простаты. А повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови связан с повышенным риском развития рака предстательной железы (Buschemeyer W.C. et al., 2007).

Некоторыми авторами гиперинсулинемия рассматривается как проспективный фактор риска смертности от рака простаты.

Другим возможным механизмом являются возрастные изменения в гормональной регуляции мужской половой системы и развитие ВАД. Схожие процессы, описанные выше для инициации гиперплазии простаты, могут играть роль и в канцерогенезе. Хотя точная роль андрогенов и эстрогенов в развитии неопластических процессов в простате пока находится на стадии детального изучения, точно установлено что тестостерон может усиливать дифференцирующий эффект на раковые клетки простаты, а агрессивные андроген нечувствительные опухоли развиваются в условиях низкого уровня

тестостерона (Bushemeyer W.C. et al., 2007). Проведенные исследования на животных показали, что повышенные уровни эстрогенов могут способствовать тестостерон индуцированному канцерогенезу и приводить к развитию более агрессивных форм рака (De Marzo A.M. et al., 2007).

Хроническое системное воспаление, которое наблюдается у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса, также играет важную роль в канцерогенезе. Высокие уровни провоспалительных цитокинов, медиаторов и факторов роста в ткани предстательной железы могут приводить к неконтролируемому пролиферативному ответу и повышению митотической клеточной реакции с мутациями. Уровни интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и фактора некроза опухоли-альфа ассоциируется с развитием рака предстательной железы. В частности, интерлейкин-8 имеет хемотаксис- и ангиогенез-индуцирующий эффект и стимулирует андроген независимый рост культуры клеток простаты (Lee W.H. et al., 2004). ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли-альфа способны стимулировать ядерный фактор карра-В, с которым может быть связан первичный канцерогенез в простате.

Сывороточные уровни адипокинов, повышение которых часто наблюдается при висцеральном ожирении и МС, часто ассоциируются с риском развития рака простаты. *In vitro* лептин стимулирует рост андроген нечувствительных клеточных линий рака простаты, а высокий уровень лептина в сыворотке крови коррелирует с опухолями с высокой степенью злокачественности по шкале Глисона и распространенностью ракового процесса. В то время как адипонектин, уровень которого падает при ожирении и МС, показал противоопухолевую активность через ингибирование ангиогенеза. Его низкие уровни ассоциируются с более агрессивным раком простаты.

## **Симптомы нижних мочевых путей**

Понятие симптомов нижних мочевых путей (СНМП) было введено для описания наиболее часто встречаемых проявлений нарушений акта мочеиспускания, которые делят на симптомы наполнения (поллакиурия, ноктурия, urgentные позывы к мочеиспусканию, urgentное недержание мочи), симптомы опорожнения (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, странгурия) и симптомы после мочеиспускания (подтекание мочи, дриблинг). СНМП являются весьма частой урологической проблемой лиц старшего и пожилого возраста существенно нарушая качество жизни мужчины. Заболеваемость СНМП строго коррелирует с возрастом. Большинство мужчин старше 55 лет предъявляют жалобы хотя бы на один симптом нарушенного

мочеиспускания и при появлении СНМП динамично прогрессируют с возрастом.

Традиционно СНМП связывали с инфравезикальной обструкцией вследствие роста ДГПЖ. Однако исследования последних лет показали, что СНМП могут быть и не связаны с патоморфологическими процессами в предстательной железе. Целый ряд состояний и заболеваний может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания, которые условно можно разделить на ненейрогенные и нейрогенные причины (таблица 1). Ненейрогенные причины преимущественно представлены урологическими болезнями.

Таблица 1 – Причины развития симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин

<b>Ненейрогенные причины</b>	<b>Нейрогенные причины</b>
Заболевания простаты: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Простатит</li> <li>• ДГПЖ</li> <li>• Рак простаты</li> </ul>	Супраспинальные поражения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• болезнь Паркинсона,</li> <li>• болезнь Альцгеймера</li> <li>• рассеянный склероз,</li> <li>• состояния после инсульта, ЧМТ и других органических поражений ЦНС</li> </ul>
Гиперактивный мочевой пузырь (детрузорная гиперактивность)	
Инородные тела	
Гипоактивность детрузора	Спинальные поражения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• миеломенингоцеле,</li> <li>• остеохондроз,</li> <li>• спондилоартроз,</li> <li>• грыжа Шморля</li> <li>• операция на позвоночнике</li> <li>• контузия, ушиб и др. повреждения спинного мозга</li> </ul>
Инфекция мочевых путей	
Синдром ночной полиурии	
Опухоли мочевого пузыря	
Стриктуры уретры	
Камни уретры	
Диабеты	
	Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (сфинктерно-детрузорные диссинергии)

Возрастные нарушения андрогенного статуса вносят свою лепту в развитие симптомов нарушенного мочеиспускания, играя важную роль в патогенезе заболеваний предстательной железы, развития гиперактивных состояний мочевого пузыря и динамической обструкции. Роль МС и ВАД в развитии заболеваний простаты подробно рассмотрена выше.

В настоящее время рассматриваются четыре основные теории, объясняющие развитие СНМП у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса: теория уменьшения синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы в эндотелии и нейронах органов малого таза, теория метаболического синдрома и автономной гиперреактивности вегетативной нервной системы, теория увеличения активности Rho-киназы и теория атеросклероза сосудов малого таза. Эти механизмы могут действовать как раздельно, так и дополнять друг друга.

Теория уменьшения синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы в эндотелии и нейронах органов малого таза. Важную роль в регуляции тонуса гладких миоцитов мочевого пузыря, задней уретры, а также их сосудов, играет оксид азота (NO). NO (нейронального или эндотелиального происхождения) проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ). В итоге каскада биохимических преобразований изменяется проницаемость кальциевых и калиевых каналов. Внутри гладкомышечных клеток возрастает концентрация калия и снижается концентрация кальция, что приводит к расслаблению миоцитов шейки мочевого пузыря, задней уретры и простаты.

Также важно отметить скоординированное с эффектами NO участие холин- и адренергических компонентов автономной нервной системы. На фоне увеличения синтеза NO и продукции ц-ГМФ имеет место стимуляция M<sub>2,3</sub>-холинорецепторов, а также атипичных P<sub>3</sub>-адренорецепторов и блокада альфа-1-адренорецепторов, что способствуют расслаблению гладких миоцитов. Кроме того, NO может участвовать в регуляции акта мочеиспускания как нейромедиатор, модулируя нейротрансмиссию в уретре, простате и мочевом пузыре.

Таким образом, факторы, влияющие на продукцию NO и активность NO-синтазы и ц-ГМФ, опосредованно будут влиять на тонус шейки мочевого пузыря и задней уретры, инициировать и поддерживать СНМП. Инсулинорезистентность, гипергликемия, хроническое системное воспаление, низкий уровень сывороточного тестостерона существенно влияют на синтез NO и активность NO-синтаз. NO-синтазы – это группа ферментов, катализирующих образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH под влиянием неадренергических и нехолинергических нервов (NANC-система). При этом активность NO-синтазы, NANC системы и ФДЭ-5 в мочевых путях зависит от уровня тестостерона (Chamness S.L. et al., Werkstrom V. et al 2006, Filippi S. et al., 2007).

Теория автономной гиперреактивности вегетативной (симпатической) нервной системы. Компенсаторная гиперинсулинемия при МС 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 объема простаты (Sarma A.V. et al., 2009). В основе повышения активности автономной симпатической нервной системы у данных пациентов лежит нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах. Кроме того, гликемия способствует повышению внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция в миоцитах и нейронах задней уретры и мочевого пузыря, что также способствует автономной активности симпатической нервной системы и повышенной экспрессии альфа-адренорецепторов. Биомаркеры автономной гиперактивности симпатической нервной системы (артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, повышенные уровни катехоламинов) положительно коррелируют с объективными признаками СНМП.

Теория увеличения активности Rho-киназы. Еще одной теорией сопряженного развития возрастных нарушений андрогенного статуса и СНМП может быть теория возрастного увеличения активности Rho-киназы. Базальный тонус и тоническое сокращение гладкомышечных клеток нижних мочевых путей происходит с участием Rho-киназы, модулирующей чувствительность элементов контрактильного механизма клетки к внутриклеточному кальцию. Кроме того, в клетках эндотелия каскад реакций с участием Rho-киназы приводит к уменьшению активности NO, что нарушает процесс расслабления гладкой мускулатуры сосудов и поддерживает вазоконстрикцию. Таким образом, Rho-киназа оказывает влияние на целый ряд факторов, ведущих к повышению активности гладкомышечных клеток, способствующих возникновению СНМП. Повышенная активность Rho-киназы наблюдается при метаболическом синдроме, так как альфа-адренергическая активность вследствие автономной гиперактивности симпатической нервной системы, снижение синтеза оксида азота, повышенные уровни интерлейкина-8 и эндотелина-1, которые часто сопровождают МС, являются механизмами повышения активности Rho-киназы.

Теория атеросклероза сосудов малого таза. Данная теория объясняет развитие СНМП вследствие атеросклеротического поражения сосудов мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы. Развивающаяся при этом хроническая ишемия приводит к замещению гладкомышечных элементов фиброзной тканью, что проявляется снижением сократительной способности гладкомышечного аппарата нижних мочевых путей. Это приводит к снижению эластичности и растяжимости уретры, шейки мочевого пузыря, детрузора и развитию СНМП. Атеросклеротические поражения сосудов являются типичными сосудистыми осложнениями метаболического синдрома.

## Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и СНМП, обусловленных ДГПЖ, на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса

В настоящее время для лечения СНМП/ДГПЖ рекомендованы следующие группы лекарственных средств:

1. альфа-адреноблокаторы,
2. ингибиторы 5-альфа редуктазы,
3. антихолинэргические препараты,
4. бета-3-адреномиметики,
5. ингибиторы ФДЭ-5,
6. растительные препараты.

Альфа-адреноблокаторы. Являются хорошо изученной группой лекарственных средств для лечения СНМП/ДГПЖ. Доступен целый ряд формул альфа-адреноблокаторов, обладающих разной селективностью по отношению к альфа-1-адренорецепторам (таблица 2).

Таблица 2 – Селективность альфа-адреноблокаторов к разным типам альфа-1-адренорецепторов

Препарат	Специфичность к $\alpha 1A$ -АР	Селективность $\alpha 1A/\alpha 1B$
Празозин	$\alpha 1A = \alpha 1D = \alpha 1B$	1,2
Доксазозин	$\alpha 1B = \alpha 1D = \alpha 1A$	0,4
Теразозин	$\alpha 1A = \alpha 1D = \alpha 1B$	0,3
Альфузозин	$\alpha 1A = \alpha 1D = \alpha 1B$	0,33 (1:1)
Тамсулозин	$\alpha 1A = \alpha 1D > \alpha 1B$	6,3 (10:1)
Силодозин	$\alpha 1A > \alpha 1D > \alpha 1B$	593 (162:1)

Особенности терапии СНМП/ДГПЖ альфа-адреноблокаторами:

- Препараты первой линии для лечения ДГПЖ при IPSS > 8.
- Эффективность примерно одинаковая и подтверждена многочисленными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями.
- Достоверно эффективны при любом размере простаты.

- Эффективны в отношении обструктивных и ирритативных симптомов.

- Значимое улучшение симптоматики наступает у большинства пациентов на 2-4 неделе лечения.

- Не влияют на уровень ПСА.

- Не уменьшают размер ПЖ и не снижают вероятность ОЗМ и необходимости оперативного лечения.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Данная группа относится к патогенетической терапии ДГПЖ. Доступны 2 формулы: ингибитор 5-альфа-редуктазы 1 типа (финастерид) и ингибитор 5-альфа-редуктазы 1 и 2 типов (дутастерид). Дутастерид по сравнению с финастеридом является двойным ингибитором 5-альфаредуктазы, обладает в 45 раз более мощным действием при подавлении 5-альфаредуктазы – 1 типа и в 2,5 раза 5-альфаредуктазы – 2 типа, эффективен при небольших размерах простаты, через 2 года непрерывной терапии наблюдается уменьшение объема простаты в среднем на 25,7% и на 27,3% спустя 4 года (финастерид на 16% в течение 4 лет).

Рекомендуются к назначению пациентам с признаками прогрессии ДГПЖ: возраст старше 50 лет, IPSS более 8, ПСА более 1,5 нмоль/мл, объем простаты более 40 см<sup>3</sup>.

Комбинированная терапия СНМП, обусловленных ДГПЖ, дутастерид плюс тамсулозин снижает вероятность острой задержки мочи на 65,8%, вероятность хирургического вмешательства на 67,6%, вероятность прогрессии симптоматики по шкале IPSS на 42,1% (Исследование CombAT).

Антихолинергические препараты. Являются препаратами первой линии терапии гиперактивного мочевого пузыря. Пациентам с СНМП/ДГПЖ назначается при выраженной ирритативной симптоматике с ургентными позывами и ургентным недержанием мочи.

В медицинской практике используются две группы препаратов. Первая группа – это третичные амины, к которым относятся оксибутинин, толтеродин, солифенацин, дарифенацин и пропиверин. Вторая группа – это четвертичные амины, представителем которых является тропиум хлорид.

Особенности терапии М-холинолитиками СНМП/ДГПЖ:

- Перед назначением объем остаточной мочи не должен превышать 150 мл.

- Назначение М-холинолитиков должно сопровождаться регулярной оценкой количества остаточной мочи и симптомов мочеиспускания по шкале IPSS.

- М-холинолитики могут быть назначены для лечения СНМП средней или сильной степени выраженности при преобладании симптомов нарушения накопительной функции мочевого пузыря.

- Непродолжительное (в течение 12 недель) лечение является безопасным, так как не увеличивает частоту острой задержки мочи и не снижает максимальную скорость мочеиспускания.

Новым направлением стала комбинированная терапия М-холинолитиками с селективными альфа-адреноблокаторами. Результаты комбинированной терапии пациентов с СНМП/ДГПЖ представлены в таблице 3 (Chapple C. et al., 2009).

Таблица 3 – Результаты комбинированной терапии М-холинолитики + селективные альфа-адреноблокаторы пациентов с СНМП/ДГПЖ

	<b>α1-АБ + плацебо (n-323)</b>	<b>α1-АБ + М-ХБ (n-329)</b>
<b>Кол-во мочеиспусканий в сутки</b>	- 1,2	- 1,8
<b>Частота ургентных позывов</b>	- 1,8	-2,9
<b>IPSS</b>	- 2,6	- 2,1
<b>ОЗМ</b>	Менее 1%	
<b>Объем остаточной мочи</b>	Клинически значимого увеличения не зафиксировано	

Бета-3-адреномиметики. В настоящее время для терапии пациентов, страдающих СНМП/ДГПЖ, одобрена одна формула из группы бета-3-адреномиметиков – это мирабегрон. Мирабегрон имеет сходные эффекты по сравнению с солифенацином по купированию гиперактивности мочевого пузыря и ургентных позывов, но при этом лишен побочных эффектов, типичных для М-холинолитиков.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Данная группа лекарственных средств относится к первой линии терапии эректильной дисфункции. Однако влияя на активность ФДЭ-5, они не только улучшают эректильную функцию, но и существенно снижают проявления СНМП. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования применения ингибиторов ФДЭ-5 показали значительное улучшение симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и эректильной функции (ЭФ) у мужчин, имеющих одно или оба состояния. Самое длительное исследование продолжалось 12 недель.

Первые данные об эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в терапии СНМП получены уже более 10 лет назад и указывали на их достоверную

эффективность по сравнению с плацебо (Sairam K. et al. (2002), Montorsi F. et al. (2004), Truss M.C. et al. (2006)). Исследования Fibbi B. et al. (2010) показали, что ФДЭ-5 преимущественно локализуется в эндотелии сосудов и миоцитах мочевого пузыря, простаты и уретры, при этом экспрессия м-РНК ФДЭ-5 более выражена в мочевом пузыре. Porst H. et al. (2008) считают, что ингибиторы ФДЭ-5 оказывают свой положительный эффект на СНМП за счет более выраженного влияния на детрузор, а не на простату, оказывая не только миолитический, но и трофический эффект за счет улучшения кровообращения. Ингибиторы ФДЭ-5 повышают концентрацию и продлевают активность внутриклеточного ц-ГМФ, снижая тонус гладкой мускулатуры детрузора, простаты и уретры, что отражается в устойчивом снижении IPSS на 17-35 %. (Gravas S., EAU, Treatment of Non-neurogenic Male LUTS, Guidelines 2015). Однако не отмечено влияния ингибиторов ФДЭ 5 на максимальную скорость мочеиспускания.

Применение ингибиторов ФДЭ-5 вызывает стабилизацию синтеза NO в органах мочеполовой системы, оказывая положительный эффект на динамическую систему NO – NO-синтаза – ФДЭ-5, что может свидетельствовать о новой стратегии патогенетической терапии СНМП (Uckert S., Oelke M., 2011). Мета-анализ проведенных исследований позволил сделать вывод, что ингибиторы ФДЭ-5 могут существенно улучшить СНМП и эректильную функцию у мужчин с ДГПЖ и являются перспективным вариантом лечения.

В настоящее время доступны четыре формулы ингибиторов ФДЭ-5 для терапии эректильной дисфункции: силденафил, тадалафил, варданафил и уденафил. Данная группа лекарственных средств относится к новому патогенетическому направлению лечения СНМП, обусловленных ДГПЖ. Тадалафил одним из первых ингибиторов ФДЭ-5 одобрен для лечения пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания.

Растительные препараты. Для лечения ДГПЖ традиционно используется сырье различных растений: кора африканской сливы (*Pygeum africanum*), плоды вееролистной (американская, карликовая) пальмы (*Serenoa Repens*, *Sabal serullata*), семена тыквы (*Cucurbita pepo*), южноафриканское растение (*Hypoxis cooperi*), ржаная пыльца (*Secale cereale*), корень крапивы двудомной (*Urtica dioica*), экстракты растений (зверобоя, солодки, золотарника, эхинацеи, лопуха, осоки).

Фармакологические и клинические особенности применения фитопрепаратов при СНМП/ДГПЖ:

- точный механизм действия не установлен,
- различные техники извлечения экстракта,

- разная концентрации и количество активных компонентов даже в препаратах одной фирмы,
- отсутствие стандартов при приготовлении препаратов,
- не уменьшают размеры простаты, степень инфравезикальной обструкции и не влияют на прогрессию заболевания.

Вследствие чего в рекомендациях ЕАУ в отношении фитотерапии при ДГПЖ сформулировано следующее положение: в настоящее время не представляется возможным представить специфичные рекомендации в отношении фитотерапии при СНМП у мужчин из-за неоднородности продукта и методологических сложностей, связанных с проведением метаанализа.

Учитывая, что некоторые из представленных групп лекарственных средств относятся к симптоматической терапии, а другие к патогенетической, для ускорения и усиления эффекта купирования симптоматики нарушенного мочеиспускания с одной стороны и долгосрочного эффекта лечения с другой стороны, на практике все чаще стала применяться комбинированная терапия. Рекомендуются следующие варианты комбинации лекарственных средств при СНМП/ДГПЖ:

1. альфа-адреноблокатор + ингибитор 5-альфаредуктазы,
2. альфа-адреноблокатор + антихолинергические средства,
3. альфа-адреноблокатор + бета-3-адреномиметик,
4. альфа-адреноблокатор + ингибитор ФДЭ-5,
5. ингибитор ФДЭ-5 + ингибитор 5-альфаредуктазы.

Относительно новым и перспективным направлением фармакотерапии СНМП/ДГПЖ является лечение с учетом возрастных нарушений андрогенного статуса, лежащих в основе патогенеза ДГПЖ и СНМП/ДГПЖ. В этой связи весьма интересными становятся различные варианты лечения компонентов метаболического синдрома (инсулинорезистентности и саркопенического ожирения), а также коррекция возрастного андрогенного дефицита (терапия ХГТ, ГЗТ препаратами тестостерона) с учетом их влияния на ДГПЖ и СНМП/ДГПЖ. Появляется все больше публикаций об использовании лекарственных средств, улучшающих углеводный и липидный обмен, у пациентов с ДГПЖ на фоне метаболического синдрома. Опыт работы клиники профессора С. Ю. Калинин демонстрирует высокую эффективность применения метформина у пациентов с ДГПЖ в составе комплексной терапии с учетом патогенетического подхода к лечению МС. Авторы продемонстрировали результаты лечения 500 пациентов без сахарного диабета с метаболическим синдромом, гипогонадизмом и ДГПЖ, получающих терапию метформином и андрогенами с положительным эффектом как на простату, так и компоненты метаболического синдрома. Более того, у ряда пациентов данная

терапия привела к полной ликвидации как ожирения, так и МС, а также нормализации размеров ПЖ и стойкой ликвидации СНМП/ДГПЖ и ноктурии (С.Ю. Калинин и соавт., 2012, 2014).

При этом авторы рекомендуют следующую схему лечения для пациентов с ДГПЖ на фоне доказанных метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита:

1. Метформин 1000 мг внутрь утром и вечером во время еды – постоянно до ликвидации ожирения.

2. ГЗТ препаратами тестостерона (тестостерона ундеканоат 1000 мг для внутримышечного введения с пролонгированным действием 1 раз в 12 недель) – постоянно до ликвидации ожирения.

3. Альфа-липоевая кислота 600 мг внутривенно на физиологическом растворе – 15 капельниц, далее перорально 600 мг в сутки – постоянно, до ликвидации ожирения (С.Ю. Калинин и соавт., 2014).

Как правило, развитие гиперпластических процессов предстательной железы происходит в условиях возрастных нарушений андрогенного статуса (висцерального ожирения, метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита). Поэтому устранение или коррекция основных факторов риска данных состояний являются крайне необходимыми для пациентов с ДГПЖ [89]. К основным направлениям такой поведенческой терапии для пациентов с СНМП, обусловленных ДГПЖ, при МС и ВАД можно отнести:

1. Изменение образа и стиля жизни (формирование здорового образа жизни).

2. Соблюдение принципов рационального питания и питьевого режима (минимум углеводов, ограничение жиров, достаточное количество протеина, клетчатки).

3. Физическая активность (ежедневно минимум 30-40 мин, ходьба, джоггинг).

4. Нормализация режима сна.

Терапия метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита на фоне СНМП/ДГПЖ может включать в себя:

1. Лекарственные средства из группы инсулиновых сенситайзеров (метформин). Метформин назначается внутрь перед сном 500-1000 мг в сутки, длительно под контролем уровня глюкозы, инсулина и массы тела.

2. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. 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.

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

4. Витамин D (в пересчете на холекальциферол) назначается в суточной дозе 500-1500 МЕ для поддержания концентрации 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови в пределах 40-60 нг/мл.

5. При диагностированном возрастном андрогенном дефиците:

- При гипогонадотропном гипогонадизме: хорионический гонадотропин 1500 Ед внутримышечно каждые 7 суток. 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.

- При эу- или гипергонадотропном гипогонадизме: гормонозаместительная терапия тестостероном [56]. Для пациентов с ДГПЖ предпочтение отдается гелевым трансдермальным формам с суточной дозой тестостерона 25-50 мг.

Многочисленные исследования продемонстрировали патофизиологические связи между эндотелиальной дисфункцией, снижением синтеза оксида азота и развитием СНМП. Поэтому для этой категории пациентов рекомендован длительный, хронический прием ингибиторов ФДЭ-5 в виде монотерапии или в комбинации с:

1. селективными альфа-адреноблокаторами (тамсулозин, силодозин) при обструктивной симптоматике,
2. ингибиторами 5-альфа-редуктазы при признаках прогрессии ДГПЖ,
3. стимулирующей гормональной терапией хорионическим гонадотропином или заместительной терапией препаратами тестостерона при доказанном возрастном андрогенном дефиците,
4. активаторами NO-синтазы.

## Список литературы

1. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. – М. : Практ. медицина, 2006. – 240 с.
2. Калинин, С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит : (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / С. Ю. Калинин ; Эндокрин. науч. центр РАМН. – М., 2006. – 47 с.
3. 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.
4. 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.
5. Ниткин, Д.М. Возрастной гипогонадизм у мужчин: актуальные аспекты и современное состояние проблемы / Д. М. Ниткин, В. И. Вошула // Ars Medica. – 2010. – № 2(22). – С. 67–71.
6. Ниткин, Д.М. Диагностические аспекты возрастного андрогенного дефицита у мужчин / Д. М. Ниткин, В. И. Вошула // Ars Medica. – 2011. – № 14(50). – С. 292–294.
7. Ниткин Д.М. Влияние возрастного андрогенного дефицита на симптомы нижних мочевых путей у мужчин / Д. М. Ниткин // Ars Medica. - №5(75). – 2013. - С.224-226.
8. Обследование мужчины: state of art / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 111 с.
9. Ожирение и метаболический синдром у мужчин: state of art / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 126 с.
10. 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.
11. Печерский, А. В. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии метаболического синдрома / А. В. Печерский // Вестн. Сев.-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова . – 2009. – № 1. – С. 42–50.
12. 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.
13. Чупрына, П. С. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови / П. С. Чупрына, В. И. Деревянченко, С. В. Щелков // 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. 66–67.

14. 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.

15. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / K. McVary [et al.] // *The J. of Urol.* – 2005. – Vol. 174, № 4, pt. 1. – P. 1327–1333.

16. Gorbachinsky, I. Metabolic syndrome and urologic diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar, D. G. Assimos // *Rev. in Urol.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. e157–e180.

17. 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.

18. Hammarsten, J. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia / J. Hammarsten, B. Hogstedt // *Eur. Urol.* – 2001. – Vol. 39, № 2. – P. 151–158.

19. Hammarsten, J. Urological aspects of the metabolic syndrome / J. Hammarsten, R. Peeker // *Nat. Rev. Urol.* – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 483–494.

20. McVary, K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology / K. McVary // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97, suppl. 2. – P. 23–28.

21. McVary, K. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia / K. McVary, O. M. Bautista, J. Kusek // *The J. of Urol.* – 2003. – Vol. 169, suppl. – P. 322.

22. Metabolic syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence of Potential Relationship, Hypothesized Etiology and Prevention / F. Abdollah [et al.] // *Korean J. of Urol.* – 2011. – Vol. 52, № 8. – P. 507–516.

23. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer / I. A. de Santana [et al.] // *Sao Paulo Med. J.* – 2008. – Vol. 126, № 5. – P. 274–278.

24. Morgentaler, A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations / A. Morgentaler // *The J. of Urol.* – 2009. – Vol. 181, № 3. – P. 972–979.

25. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia / A. Morgentaler // *The J. Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 1362–1366.

26. O'Malley, R. L. Obesity and prostate cancer / R. L. O'Malley, S. S. Taneja // *Can. J. of Urol.* – 2006. – Vol. 13, suppl 2. – P. 11–17.

27. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia: effects on stromal cellproliferation and localformationfrom androgen / C. K. Ho [et al.] // *The J. of Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197, № 3. – P. 483–491.

28. Peters, S. L. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? / S. L. Peters, M. Schmidt, M. C. Michel // *Trends in Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 27, № 9. – P. 492–497..

29. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study / D. E. Irwin [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50, № 6. – P. 1306–1315.
30. The correlation between Metabolic syndrome and Prostatic diseases / C. de Nunzio [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 560–570.
31. The effects of metabolic conditions on prostate cancer incidence over 15 years of follow-up: results from the Olmsted County Study / L. P. Wallner [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 929–935.
32. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study / K. S. Coyne [et al.] // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 352–360.
33. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness / J. Morote [et al.] // *BJU Int.* – 2009. Vol. 104, № 4. – P. 486–489.

Учебное издание

**Ниткин** Дмитрий Михайлович  
**Гресь** Аркадий Александрович  
**Доста** Николай Иванович

**Возрастные нарушения андрогенного статуса и  
болезни предстательной железы**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д.М. Ниткин

Подписано в печать 11. 02. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 100 экз. Заказ 64.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.