



## Патогенетические корреляции андрогенного дефицита и уронефрологических заболеваний почек у мужчин (литературный обзор)

И.А. Тюзиков

ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

В литературном обзоре на основе современных эпидемиологических и клинично-экспериментальных исследований рассмотрены механизмы патофизиологического взаимодействия андрогенного дефицита, ассоциированных с ним метаболических нарушений (компонентов метаболического синдрома) и нарушений гомеостаза, обусловленных уронефрологическими заболеваниями почек у мужчин. Описаны как механизмы развития андрогенного дефицита при патологии почек, так и взаимное влияние андрогенного дефицита на анатомо-функциональное состояние почек у мужчин. В краткой форме представлена информация о механизмах и диагностико-прогностической роли гиперпролактинемии при заболеваниях почек у мужчин, а также освещены вопросы современного состояния проблемы целесообразности и возможности проведения андрогензаместительной терапии у этой категории пациентов. Заболевания почек у мужчин представляют собой сложную междисциплинарную проблему, поэтому для успешного решения современных вопросов их ранней диагностики, патогенетической терапии и профилактики требуется безусловное взаимодействие врачей различных специальностей.

**Ключевые слова:** андрогенный дефицит, заболевания почек, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, гиперпролактинемия, патогенетические связи

### Pathogenetic correlations androgen deficiency and uronephrological kidneys diseases at men (the literary review)

I.A. Tyuzikov

ООО Medical Diagnosis and Prevention Center, Yaroslavl

Mechanisms of pathophysiological interactions of androgen deficiency, associated with it the metabolic disorders (components of a metabolic syndrome) and the homeostasis disorders caused by uronephrological kidneys diseases at men based on the modern epidemiological, clinical and experimental investigations are considered in the literary review. There are described either androgen deficiency development mechanisms in kidneys pathology or mutual androgen deficiency influence an anatomic and functional condition of kidneys at men. The information about mechanisms and diagnostics and prognostic role of hyperprolactinaemia in kidneys diseases at men is presented, and also questions of a current state of a problem of expediency and carrying out possibility androgen re-placement therapies at this patients category are covered in the short form too. Kidneys diseases at men represent as the difficult interdisciplinary problem, therefore for the successful decision of modern questions of their early diagnostics, pathogenetic therapy and prevention unconditional interaction of various medical specialties is required.

**Key words:** androgen deficiency, kidneys diseases, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hyperprolactinaemia, pathogenetic relations

#### Введение

Заболевания почек традиционно рассматриваются в рамках соответствующих медицинских специальностей (урология или нефрология), в которых сформировались как общепринятая точка зрения на патогенез многих из них, так и свои традиционные (стандартные) подходы к диагностике, лечению и профилактике [1–3]. Однако в современных условиях происходит существенный патоморфоз большинства заболеваний человека, который многие эксперты связывают с тем, что мы живем в век так

называемых «болезней цивилизации» (ожирение, сахарный диабет (СД) /инсулинорезистентность (ИР), метаболический синдром (МС), депрессии и т. д.), объединяемых общим термином — «неинфекционные эпидемии XXI века», поскольку еще 20–25 лет назад такого «обильного» соматического коморбидного фона в популяции людей не отмечалось [4–8]. Наблюдаемый в настоящее время катастрофический рост частоты ожирения, МС, СД 2-го типа и андрогенного дефицита в мужской популяции практически полностью совпадает с аналогичными эпидемиологически-

ми тенденциями, характерными для большинства современных уронефрологических заболеваний почек у мужчин (уролитиаз, рак почки, хронические заболевания почек (ХЗП) с/без хронической почечной недостаточности (ХПН)) [9–11]. Это обусловлено тесным патогенетическим взаимодействием упомянутых метаболических и гормональных нарушений в рамках патогенеза указанных заболеваний, подтвержденным в многочисленных клинко-эпидемиологических и экспериментальных исследованиях последних лет [12–14]. В рамках андрологического обследования пациента проведение соответствующих гормональных исследований по выявлению андрогенного дефицита является стандартным тестом, но, к сожалению, в клинической практике недостаточно часто пытаются уточнить причину его развития, списывая практически все гипогонадные состояния у мужчин на возрастные или известные врачам-андрологам метаболические нарушения (например, ожирение или СД 2-го типа) [6]. Однако андрогенный дефицит с учетом универсальной физиологической роли тестостерона у мужчин можно смело назвать заболеванием-«маской», поэтому необходимо стремиться к выявлению всех возможных причин его развития [6]. В этом аспекте уронефрологические заболевания почек у мужчин (имеющиеся в анамнезе или еще не диагностированные) крайне редко учитываются в алгоритмах этиологической диагностики андрогенного дефицита и зачастую не рассматриваются андрологами как своеобразная соматическая «маска» андрогенного дефицита [6, 8, 15]. Но в настоящее время произошло накопление «критического» по количеству и качеству научного эпидемиологического и клинко-экспериментального материала, доказывающего тесные патогенетические взаимодействия андрогенного дефицита, а также всех компонентов МС в патогенезе заболеваний почек у мужчин, которое представляется двояким: с одной стороны, андрогенный дефицит как фактор риска и прогрессирования заболеваний почек у мужчин; с другой стороны, заболевания почек как этиологический фактор андрогенного дефицита у мужчин [9, 11–15]. По мнению S. Niemczyk et al. (2012), при исследовании базовых эндокринологических нарушений при ХЗП и уремии наиболее клинически значимыми гормональными нарушениями, ассоциированными с патологией почек, у мужчин являются не только андрогенный дефицит, но и вторичный гиперпаратиреозидизм, ИР, нарушения синтеза гормона роста и гиперпролактинемия [15]. Однако гипоталамо-гипофизарная система как основной вегетативный регуляторный центр пока не подвергалась комплексному исследованию при данной патологии, хотя клиническая практика уже требует этого [15].

### Эпидемиология андрогенного дефицита при заболеваниях почек у мужчин

Достоверных эпидемиологических данных о частоте андрогенного дефицита при заболеваниях почек у мужчин в современной литературе недостаточно [13, 14, 16]. По данным отечественных исследователей, частота андрогенного дефицита у мужчин с единственной почкой в пилотном исследовании достигала 60 %, при этом у 50 % из них выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации, а еще у 30 % обследованных мужчин диагностирована ранняя доклиническая стадия нефропатии единственной почки в виде клубочковой гиперфильтрации [13, 14]. P. Iglesias et al. (2012) установили, что гонадная дисфункция (андрогенный дефицит) часто наблюдается у мужчин с ХЗП, особенно осложненными терминальной стадией ХПН [16]. Дефицит тестостерона, обычно сопровождающийся повышением концентрации гипофизарного гонадотропина лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, авторы выявили у 26–66 % мужчин с различными стадиями почечной недостаточности. Уремически-ассоциированный гипогонадизм является многофакторным в своем патогенезе, и его клиническое течение редко улучшается при подключении к лечению ХПН даже гемодиализа, обычно гонадная дисфункция нормализуется только после трансплантации почки [16]. Достаточно часто андрогенный дефицит сопутствует уrolитиазу у мужчин [17–23]. При этом андрогенный дефицит нередко выступает не как изолированный фактор камнеобразования, а как компонент целой биохимической цепи, среди компонентов которого достоверно находятся ожирение и ИР [21–24]. Достоверно установлено, что уровень андрогенов в крови у мужчин обратно пропорционально связан с выраженностью ожирения и ИР [25–27]. Частота ассоциации андрогенного дефицита и ожирения у мужчин настолько высока, что в настоящее время многие исследователи рассматривают дефицит мужских половых гормонов как один из компонентов МС [8]. С другой стороны, многочисленные эпидемиологические исследования достоверно связывают ожирение с таким частым заболеванием почек, как уrolитиаз, что позволяет многим исследователям отнести уrolитиаз, как и андрогенный дефицит, к новым компонентам МС у мужчин [12, 23]. Очевидно, что ожидаемая частота недиагностированного андрогенного дефицита у мужчин с уrolитиазом должна быть достаточно высокой, так как дефицит тестостерона у мужчин достоверно связан и способен усугублять клиническое течение всех компонентов МС как наиболее важного современного этиологического фактора уrolитиаза, поскольку ведет к нарушению клубочковой фильтрации, ухудшению физико-химических свойств мочи, выступая как литогенный фактор, а также посредством снижения тонуса верхних мочевых путей

негативно влияет на уродинамику (уростаз), т. е. практически оказывает негативное влияние на все элементы современного патогенеза уролитиаза [19, 20].

Нарушения почечного кровообращения на фоне андрогенного дефицита у мужчин, возникающие вследствие дефицита оксида азота NO в почечных сосудах и приводящие к ранним нарушениям фильтрационной способности почек, также доказаны в целом ряде исследований [11, 13, 14, 16, 20, 28]. Отсутствие достоверных эпидемиологических данных о частоте андрогенного дефицита у мужчин с заболеваниями почек, по нашему мнению, связано с тем, что в существующие стандарты диагностики уронефрологических заболеваний почек у мужчин не входит минимальный гормональный скрининг, что не позволяет в большинстве случаев в клинической практике выявлять андрогенный дефицит и, наоборот, — при выявлении возможных причин гипогонадизма редко проводится целенаправленная диагностика уронефрологических заболеваний почек у гипогонадных мужчин [13, 14]. Однако такой подход, по нашему мнению, был бы обоснованным, целесообразным и особенно актуальным при заболеваниях почек на консервативной стадии ХПН, когда нет еще яркой клинической манифестации уремии, но уже активно может реализоваться ее способность индуцировать нарушения функции системы гонадостата у мужчин, ведущие к андрогенному дефициту, который и замыкает «порочный» круг патогенеза.

#### **Механизмы развития андрогенного дефицита у мужчин при заболеваниях почек**

Любые хронические или прогрессирующие уронефрологические заболевания почек у мужчин, особенно протекающие с явлениями ХПН, способны приводить к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и клинической манифестации и/или прогрессированию андрогенного дефицита в виде разнообразных репродуктивных, сексуальных и сердечно-сосудистых клинических «масок», а также к инициации вторичных эндокринных и метаболических нарушений дискорреляционного характера [6, 11, 16, 22, 28–30]. ХПН — исход большинства урологических и нефрологических заболеваний почек, который характеризуется прогрессирующей на фоне основного заболевания необратимой потерей массы функционирующих нефронов [2, 3, 6, 30–32]. Это грозное осложнение имеет многокомпонентный патогенез нарушений гомеостаза организма как за счет глубокого нарушения функции почек и тяжелого соматического фона больных, так и за счет метаболических нарушений, возникающих при лечении этих пациентов методом хронического гемодиализа, одной из мишеней которого у мужчин становится гипоталамо-гипофизарно-гонадная система [2, 3, 6, 31, 32]. При формиро-

вании ХПН у подростков наблюдается задержка полового развития, а у взрослых мужчин — гипоплазия яичек, приводящая к снижению синтеза тестостерона (гипогонадизм), нарушениям фертильности вплоть до азооспермии, нарушениям либидо и половой функции, гинекомастии [6]. Основными механизмами андрогенного дефицита (уремического гипогонадизма) при нарушении функции почек и ХПН у мужчин являются:

- нарушения гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов за счет негативных эффектов уремических токсинов на гипоталамус и гипофиз (прямой токсический эффект на гипофиз);
- прямое токсическое воздействие уремических токсинов на сперматогенный эпителий и интерстициальную ткань яичка (прямой токсический эффект на яички);
- накопление свободных радикалов в крови (оксидативный стресс), приводящее к усугублению мембрано-дестабилизирующих процессов в органах половой системы;
- системная стресс-индуцированная симпатическая гиперактивность, ведущая к дефициту вазодилататоров и к изменениям реологии крови, ее микроперфузии и ухудшению кислородного обеспечения органов и тканей, в том числе паренхимы яичка (системный гемодинамический эффект, приводящий к ишемии и гипоксии);
- прогрессирующая системная и органная эндотелиальная дисфункция на фоне вышеперечисленных патологических механизмов;
- развивающаяся ренальная анемия усугубляет гомеостатические нарушения;
- развитие вторичного синдрома гиперпролактинемии за счет нарушения экскреции почками данного гормона, что усугубляет нарушения синтеза и обмена тестостерона (уремическая гиперпролактинемия) [6, 11, 29–33].

M.I. Yilmaz et al. (2011) считают, что ухудшение почечной функции закономерно приводит к снижению синтеза тестостерона у мужчин, особенно с ХЗП [29]. При обследовании 239 пациентов мужского пола (средний возраст  $52 \pm 12$  лет), находившихся на гемодиализе, авторы обнаружили, что низкий уровень тестостерона увеличивал у них риск смертности. По их данным, уровни общего и свободного тестостерона крови находились в прямой корреляции с ухудшением почечных функций. В течение 31 месяца наблюдений в когорте произошло 22 летальных исхода и 50 сердечно-сосудистых событий (инсульты, инфаркты). При этом риск сердечно-сосудистых событий уменьшался на 22 % для каждого 1 нмоль/л увеличения уровня общего тестостерона крови, который сохранялся после поправки на возраст, почечную функцию, СД, предыдущий кардиоваскулярный анамнез и уровень

С-реактивного белка. Аналогичные корреляции выявлены и для свободного тестостерона крови [29]. Таким образом, уменьшение уровня эндогенного тестостерона у мужчин с прогрессирующими ХЗП, не находящихся на гемодиализе, было обратно пропорционально связано с эндотелиальной дисфункцией и усиливало у них риск будущих сердечно-сосудистых событий [29].

Исследования последних лет показывают, что в патогенезе уремического гипогонадизма у мужчин, наряду с прямым токсическим эффектом уремических токсинов на ткань яичек, важнейшими механизмами являются также изменения импульсной секреции и нарушения гипоталамической опиат-эргической секреции гонадотропинов [6, 16, 30]. Следовательно, гипогонадизм при уремии является по своей патофизиологической сущности смешанным, совмеща в себе элементы вторичного (гипоталамо-гипофизарного) и первичного (тестикулярная недостаточность) андрогенного дефицита [6, 16]. При обследовании 126 мужчин, находившихся на гемодиализе в течение 41 месяца, J.J. Carrero et al. (2009) установили, что независимо от возраста, уровня креатинина сыворотки и глобулина, связывающего тестостерон (ГСПС), уровень тестостерона крови был достоверно обратно пропорционально связан с уровнями маркеров воспаления интерлейкина-6 и С-реактивного белка [11]. У пациентов с историей сердечно-сосудистых заболеваний отмечались значительно более низкие уровни тестостерона крови. Во время лечения зафиксировано 65 летальных исходов, 58 % которых были результатом сердечно-сосудистых заболеваний. Мужчины с уровнем тестостерона в нижней терцили референта имели более высокие риски сердечно-сосудистой смерти, которые сохранялись после поправки на возраст, уровень ГСПС, СД, уровень альбумина и провоспалительных маркеров в крови. Гипогонадизм может быть дополнительным фактором риска для пациентов с ХЗП, находящихся на гемодиализе [11]. Триада признаков — угнетение секреции гонадотропин-рилизинг гормона, повышение чувствительности центров к действию андрогенов по механизму отрицательной обратной связи и резистентность к налоксону — получила название онтогенной регрессии и является характерной общей эндокринной характеристикой ХЗП у мужчин [6].

С формирующимся при ХПН андрогенным дефицитом связывают механизмы развития еще одного характерного признака любой ХПН — ренальной анемии [16, 30]. По данным различных авторов, до 47–67 % мужчин на гемодиализе имеют гипогонадизм, который ассоциируется с частотой и выраженностью ренальной анемии [30, 34–37]. Механизмы ренальной анемии при ХЗП и ХПН следующие:

- нарушение синтеза почечного эритропоэтина — основная причина;

- прямое токсическое поражение костного мозга и печени;
- токсическое поражение всех органов и систем, включая гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную систему (уремический гипогонадизм);
- дефицит оксида азота NO и системная вазоконстрикция;
- липотоксичность жировой ткани и системный оксидативный стресс (свободные радикалы);
- андрогенный дефицит вследствие ХПН [30, 34–37].

Тестостерон является одним из критических гормонов эритропоэза у мужчин, так как обладает выраженным анаболическим эффектом на красный росток крови [34–36]. P. Stenvinkel et al. (2012) полагают, что анемия, системное воспаление, резистентность к эритропоэтин-стимулирующим факторам и дефицит тестостерона являются очень распространенными патологическими состояниями, при которых прогноз ХЗП у мужчин существенно ухудшается [34]. Это объясняется участием тестостерона в стимуляции эритропоэза через синтез гемопоэтинов и, возможно, за счет улучшения накопления железа в эритроцитах [34]. Новым механизмом влияния дефицита тестостерона на кроветворение является индуцируемое им нарушение синтеза специфического печеночного белка гепсидина, необходимого для гемопоэза. Исследование у мужчин с ХЗП показало, что андрогенный дефицит может быть дополнительной причиной анемии и уменьшения клинического эффекта применяемых в случаях ренальной анемии рекомбинантных эритропоэтинов. Поэтому, по мнению авторов, определение уровня тестостерона в крови должно проводиться всем мужчинам с ХЗП и ренальной анемией, а вопрос о целесообразности стандартизации андрогензаместительной терапии как патогенетического метода лечения ренальной анемии требует своего скорейшего решения [34]. В ряде проведенных ретроспективных анализов выявили высокую частоту анемии у мужчин с андрогенным дефицитом: у 46,3 % гипогонадных мужчин был снижен гематокрит крови до 39,9 % по сравнению с 45,6 % у мужчин с нормальным уровнем тестостерона ( $p < 0,001$ ), при этом уровни общего и биодоступного тестостерона были прямо пропорционально связаны с уровнем гемоглобина крови [35, 36]. По данным ряда авторов, пациенты, получающие заместительную андрогенотерапию, имели достоверно более высокий уровень гематокрита, чем мужчины с нелеченным гипогонадизмом [35]. B.H. Ali et al. (2006) при лабораторном моделировании ХПН (нефрэктомия) в крови у крыс обнаружили значительное увеличение концентрации креатинина, мочевины и индоксилсульфата на 90–300 % ( $p < 0,05$ ), а также изменения красной крови, характерные для анемии, которые регрессировали после введения препаратов тестостерона самцам крыс [37].



**Механизмы поражения почек при андрогенном дефиците и ассоциированных с ним гормонально-метаболических нарушениях у мужчин**

В настоящее время совершенно очевидно, что ожирение, ИР, СД 2-го типа и андрогенный дефицит у мужчин являются своеобразной «метаболической триадой» патогенеза многих заболеваний у мужчин, в том числе заболеваний почек [5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 24–27]. МС, ключевыми компонентами которого являются ожирение и ИР, представляется одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [8, 23, 26, 38, 39]. Секретирующиеся жировыми клетками особые вещества — адипокины, или адипоцитокينات (их описано более 100) — играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма, от приема пищи до утилизации нутриентов на молекулярном уровне [40]. Нарушения гормональной функции жировой ткани играют важную, если не определяющую роль в развитии ИР и связанных с ней МС, СД 2-го типа, андрогенного дефицита у мужчин [40–42]. Появились также указания о канцерогенном действии адипокинов [32, 43]. Согласно современным данным, жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, который секретирует целый ряд адипокинов — биологически активных пептидов, оказывающих свое действие как локально, так и системно (эндокринно). В жировой ткани вырабатываются гормоны, ферменты, провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества [40–43]. Именно открытие универсальной роли адипокинов при ожирении позволило объяснить патофизиологию давно известных клинических феноменов тесной взаимосвязи ожирения, СД 2-го типа, ИР, атеросклероза, андрогенного дефицита [25–27, 40–43]. Наибольший негативный эффект жировой ткани у мужчин связывают с ее гормоном лептином [44]. Лептин («голос жировой ткани») — белок с молекулярной массой 16-kDa, синтезируемый и секретируемый главным образом адипоцитами жировой ткани [44]. Лептин, как полагают, регулирует потребление и расход энергии, действуя преимущественно через гипоталамус [44]. Воздействуя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [45]. При ожирении наблюдается повышение уровня лептина в крови, что получило название лептинорезистентность [45]. Негативный эффект лептина на синтез и метаболизм тестостерона у мужчин является абсолютно доказанным фактом. Ведущими механизмами развития андрогенного дефицита при ожирении являются негативное действие лептина жировой ткани на чувствительность андрогеновых рецепторов к тестостерону и синтез в гипофизе (угнетение) с одной стороны

и усиление ароматизации тестостерона на периферии в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани с другой стороны [44, 45]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям половой и репродуктивной систем тучных мужчин [44, 45]. Гипогонадизм у мужчин с МС может быть также следствием хронического воспаления, которое развивается на фоне ожирения [40, 41]. В клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности TNF- $\alpha$  и интерлейкина-1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона [10]. Таким образом, между компонентами МС и андрогенным дефицитом существуют настолько тесные патофизиологические связи, что их отдельные негативные патофизиологические эффекты на анатомо-функциональное состояние почек в клинике бывает достаточно сложно дифференцировать. Однако в любом случае они работают в одном направлении и схематично могут быть представлены следующим образом.

Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови (дислипидемия) обуславливает запуск системного окислительного стресса, который приводит к избыточному накоплению свободных радикалов в клетках и тканях почек с развитием ренальной липотоксичности — накоплению избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, ренальный эпителий, что в свою очередь приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [8, 32, 46, 47]. Применительно к почечной ткани можно говорить о ренальной липотоксичности жировой ткани [8, 46]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами (керамиды и диацилглицеролы) [8, 46, 47]. В почках они вызывают повреждения гломерулярного и канальцевого эпителия, что ведет к развитию микроальбуминурии и протеинурии, и как результат — к функциональной перегрузке мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии [8]. Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция почечных клеток является основным механизмом нарушений структуры и функции почек [8, 14, 46, 47].

Системное хроническое воспаление, ассоциированное с ожирением, посредством цитокиновых реакций ведет к мембрано-дестабилизирующим эффектам в клетках ренального эпителия, интерстиция и нарушению их функций [48].

Индуцируемый ожирением андрогенный дефицит у мужчин сопровождается развитием системной эндо-





### Гиперпролактинемия как предиктор андрогенного дефицита и нарушений функции почек у мужчин

Пролактин синтезируется в лактотрофах гипофиза, состоит из 198 аминокислот и имеет молекулярную массу в среднем 22 500 Да [6, 52, 53]. Рецепторы к пролактину обнаружены практически во всех органах, и описано около 100 его физиологических эффектов [53, 54]. У мужчин избыток пролактина (гиперпролактинемия) индуцирует, прежде всего, репродуктивные и сексуальные нарушения, которые связаны с развитием вторичного (гипофизарного) андрогенного дефицита на фоне повышенного уровня пролактина крови (гиперпролактинемический гипогонадизм) [6, 52–54]. Однако, исходя из локализации рецепторов к пролактину и современных данных по его влиянию на обмен веществ, все эффекты пролактина в организме можно разделить на ряд категорий: влияние на репродукцию и лактацию; на водно-солевой обмен; на морфогенез и рост; на обмен веществ; на поведенческие реакции; на иммунорегуляцию; на эктодерму и кожу [53, 54]. В почках пролактин, воздействуя на специфические рецепторы (схожие по строению с рецепторами к гормону роста), способствует задержке воды, потенцируя эффекты антидиуретического гормона — альдостерона [53, 54]. Пролактин также обеспечивает переход жидкости, натрия, хлоридов и кальция через мембрану эпителия кишечника и подавляет транспорт воды в амнионе у человека [53–55]. При нарушениях функции почек и ХПН гиперпролактинемия развивается как в ходе естественного течения почечного заболевания, так и на фоне проведения гемодиализа у 31–57 % пациентов [15, 54, 55]. S. Niemczyk et al. (2006) сообщают о том, что у пациентов в терминальной стадии ХПН исчезают суточные ритмы секреции пролактина, что ассоциируется с прогрессированием основного заболевания [56]. При этом, несмотря на применение гемодиализа, данные гормональные нарушения не только не корректируются, но и имеют тенденцию к дальнейшему прогрессированию, и никакие медикаментозные мероприятия не способны нормализовать уровень пролактина в крови [56]. По данным F. Sari et al. (2012), нарастание степени выраженности гиперпролактинемии у больных с диабетической нефропатией находилось в прямой зависимости от степени нарушения фильтрационной способности почек и объема повреждения почечной паренхимы, что позволяет рассматривать уровень пролактина у мужчин с ХЗП как предиктор нарушения и прогрессивного ухудшения функционального состояния почек [57]. Согласно последним данным J.J. Carrero et al. (2012), в настоящее время число мужчин репродуктивного возраста, страдающих ХЗП, существенно возрастает [58]. Авторы показали, что независимо от того, находились ли эти пациенты на гемодиализе или нет, характерной эндокринопатией у всех была гиперпролактинемия,

которая достоверно ассоциировалась с частотой и выраженностью эндотелиальной дисфункции и андрогенного дефицита, предопределявшими высокий уровень летальности этих пациентов от прогрессирования основного почечного заболевания [58].

### Современное состояние проблемы фармакотерапии гормональных нарушений у мужчин, ассоциированных с заболеваниями почек и хронической почечной недостаточностью

Предположения о необходимости медикаментозной коррекции гиперпролактинемии и андрогенного дефицита у мужчин с ХПН пока не получили своего окончательного и доказательного подтверждения, официального регламентирования и остаются дискуссионными [6, 16, 59–60]. При проведении перитонеального диализа или гемодиализа у мужчин с терминальной стадией ХПН большинство половых и репродуктивных нарушений у них прогрессирует [15, 16, 56–60]. Гиперпролактинемия, как и нарушения функции тестикулярного стероидогенеза, в целом обычно регрессируют у мужчин с ХПН лишь после успешной трансплантации почки [6, 16, 56–60]. K.L. Johansen (2004) полагает, что исследований, которые непосредственно оценили бы эффекты заместительной терапии тестостероном у мужчин с ХПН, недостаточно, но имеющиеся результаты небольших по объему исследований позволяют предположить, что назначение андрогенов может стимулировать анаболические процессы у больных с терминальной стадией ХПН даже в отсутствие явного гипогонадизма [59, 60]. Экстраполяция результатов лечения гипогонадных пожилых мужчин с нормальной почечной функцией предполагает, что заместительная терапия тестостероном может улучшить либидо, положительно повлиять на мышечную массу и плотность костной ткани у пациентов с ХЗП и ХПН [60]. Однако из-за потенциальных побочных эффектов терапии тестостероном необходимы дальнейшие исследования, чтобы более точно определить баланс риска и пользы такой терапии [60]. P. Iglesias et al. (2012) на основе обзора современной литературы пришли к обоснованному заключению, что умеренно-ассоциированный гипогонадизм является многофакторным в своем патогенезе, его клиническое течение редко улучшается даже при подключении к терапии программного гемодиализа и обычно нормализуется после трансплантации почки [16]. Экспериментальные и клинические данные последних лет свидетельствуют, что тестостерон обладает важными клиническими эффектами, которые можно использовать для коррекции сексуальных и репродуктивных нарушений у достаточно молодых мужчин с ХПН, лечения ренальной анемии, увеличения мышечной массы тела, и также для уменьшения прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний

у мужчин с ХПН [16]. Кроме того, низкий уровень тестостерона крови у мужчин на гемодиализе был достоверно связан с увеличенным риском их смертности [16]. В настоящее время авторы обзора рассматривают все доступные терапевтические варианты управления уремическим гипогонадизмом: от оптимальной программы диализа и соответствующей диеты до гормональной заместительной терапии препаратами тестостерона.

Другие потенциальные возможности фармакотерапии уремического гипогонадизма включают, по мнению P. Iglesias et al. (2012), использование антиэстрогенов, агонистов дофамина, эритропоэстимулирующих факторов, витаминов, микроэлементов, хорионического гонадотропина и, конечно, трансплантацию почки [16]. Андрогенотерапия у этих больных, очевидно, может применяться, но с осторожностью и под строгим контролем. И хотя имеющиеся данные предполагают вероятную эффективность терапии тестостероном у мужчин с ХЗП/ХПН, необходимы дальнейшие исследования по безопасности и эффективности такой терапии [16].

### Заключение

Научные достижения последних десятилетий предоставляют уникальные и убедительные доказательства того, что в современных условиях прогрессирующего роста числа заболеваний, протекающих на фоне

МС и андрогенного дефицита, существенно изменяется не только структура и клиническое течение заболеваний почек, но и трансформируется традиционный, преимущественно монодисциплинарный, подход к объяснению их патогенеза. Заболевания почек у мужчин представляют собой комплексную междисциплинарную проблему, поэтому для успешного решения современных вопросов их ранней диагностики, патогенетической терапии и профилактики требуется безусловное взаимодействие врачей различных специальностей, занимающихся проблемами улучшения мужского здоровья как одного из приоритетов развития российского здравоохранения. Современное успешное патогенетическое решение тактико-стратегических задач управления заболеваниями почек может лежать только в рамках гендерных особенностей пациентов, междисциплинарного подхода и доказательной медицины. Новое понимание этой проблемы может быть связано с изучением и уточнением нейроэндокринных корреляций при заболеваниях почек у мужчин, так как они имеют четкий гендерный характер. А с учетом андрогензависимости всех структур мужской мочеполовой системы, они могут оказаться весьма ценными, но пока недостаточно изученными целевыми точками приложения перспективной диагностики, патогенетической терапии и профилактики заболеваний почек у мужчин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Клинические рекомендации. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 368 с.
2. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
3. Ханно Ф.М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. Пер. с англ. под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 543 с.
4. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтера, 2006. 188 с.
5. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
6. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
7. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:499–502.
8. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):157–80.
9. Cheng H.T., Huang J.W., Chiang C.K. et al. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1268–76.
10. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:226–34.
11. Carrero J.J., Qureshi A.R., Parini P. et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):613–20.
12. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386–92.
13. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки (пилотное исследование). *Фундаментальные исследования* 2011;11(Часть 2): 366–8.
14. Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование). *Урология* 2012;3:11–4.
15. Niemczyk S., Niemczyk L., Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol* 2012;63(3):250–7.
16. Iglesias P., Carrero J.J., Díez J.J. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012;25(1):31–42.
17. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор). *Медицинский алфавит. Больница* 2011;3:33–40.
18. Scales C.D. Jr, Curtis L.H., Norris R.D. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007;177:979–82.
19. Шустер П.И. Возрастной андрогенный дефицит — один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин. *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье»*. М., 2008. С. 37–8.
20. Новикова М.С., Шилов Е.М., Калинин С.Ю. и др. Влияние гипогонадизма и его коррекции на скорость клубочковой фильтрации у мужчин с метаболическим синдромом.



Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 35–6.

21. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455–62.
22. Pérez-Torres I., Guarner V., El Hafidi M., Baños G. Sex hormones, metabolic syndrome and kidney. *Curr Top Med Chem* 2011;11(13):1694–705.
23. Sakhae K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:304–9.
24. Pham H., Utzschneider K.M., de Boer I.H. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(6):640–6.
25. Svartberg J., von Möhlen D., Schirmer H. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. *The Tromsø Study. Eur J Endocrinol* 2004;150:65–71.
26. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochem Pharmacol* 2002;63:1921–35.
27. Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30:23–32.
28. Lu Y., Fu Y., Ge Y. et al. The vasodilatory effect of testosterone on renal afferent arterioles. *Gend Med* 2012;9(2):103–11.
29. Yilmaz M.I., Sonmez A., Qureshi A.R. et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with non dialysis chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1617–25.
30. Ferrucci L., Maggio M., Bandinelli S. et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1380–8.
31. Батюшин М.М. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу. Элиста: ЗАО НПП «Джангар», 2009. 168 с.
32. Rodrigo R., Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radical Biol Med* 2002;33(3):409–22.
33. Sahovic V., Sahovic S., Grosa E. et al. Correlation between parathormone and sexual hormones in patients on haemodialysis. *Med Arh* 2012;66(3):177–80.
34. Stenvinkel P., Bárány P. Hypogonadism in males with chronic kidney disease: another cause of resistance to erythropoiesis-stimulating agents? *Contrib Nephrol* 2012;178:35–9.
35. Waalen J., von Löhneysen K., Lee P. et al. Erythropoietin, GDF15, IL6, hepcidin and testosterone levels in a large cohort of elderly individuals with anaemia of known and unknown cause. *Eur J Haematol* 2011;87(2):107–16.
36. Zitzmann M. Testosterone deficiency and treatment in older men: definition, treatment, pitfalls. *Asian J Androl* 2010;12(5):623–5.
37. Ali B.H., Ahmed I.H. Hormonal replacement therapy in an animal model with chronic renal failure and gonadectomy: biochemical and hematological study. *Ren Fail* 2006;28(4):331–5.
38. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005;Suppl. D(7):PP3–5.
39. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231–7.
40. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2276–83.
41. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347–55.
42. Sánchez-Lara K., Morales-Graf L., Green D. Cancer and obesity. *Cancer Causes Control* 2011;22(2):291–9.
43. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
44. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:1230–8.
45. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;156:595–602.
46. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:281–7.
47. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70(9):1560–6.
48. Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:1315–22.
49. Kittikulsuth W., Sullivan J.C., Pollock D.M. ET-1 actions in the kidney: evidence for sex differences. *Br J Pharmacol* 2012;Feb 28. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01922.x. [Epub ahead of print].
50. Ensling M., Steinmann W., Whaley-Connell A. Hypoglycemia: a possible link between insulin resistance, metabolic dyslipidemia, and heart and kidney disease (the cardiorenal syndrome). *Cardiorenal Med* 2011;1(1):67–74.
51. Strazzullo P., Barba G., Vuotto P. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2232–5.
52. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. 631 с.
53. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. М.: Практическая медицина, 2010. 94 с.
54. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. М.: Эндокринологический научный центр, 2007. 53 с.
55. Crambert S., Sjöberg A., Eklöf A.C. et al. Prolactin and dopamine 1-like receptor interaction in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(1):49–54.
56. Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Szamotulska K. et al. Circadian profile of the prolactin concentration in the patients with end-stage renal failure. *Pol Arch Med Wewn* 2006;116(6):1137–43.
57. Sari F., Sari R., Ozdem S. et al. Serum prolactin and macroprolactin levels in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2012;78(1):33–9.
58. Carrero J.J., Kyriazis J., Sonmez A. et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):207–15.
59. Johansen K.L. Treatment of hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11(4):348–56.
60. Johansen K.L. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17(3):202–8.