

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

27
2015

урология и нефрология

**МУЖСКОЕ
ЗДОРОВЬЕ**

С П Е Ц Ы П У С К

Министерство здравоохранения Республики Крым
Министерство курортов и туризма Республики Крым
Ялтинский городской совет
Управление здравоохранения г. Севастополя

2-4 II МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС

СЕНТЯБРЯ
2015

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ»

Место проведения:

Г. ЯЛТА, ОТЕЛЬ «ЯЛТА ИНТУРИСТ», УЛ. ДРАЖИНСКОГО, 50

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Актуальные вопросы эндокринологии
- Актуальные вопросы урологии
- Современные аспекты акушерства и гинекологии
- Современные аспекты неонатологии и педиатрии
- Актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии
- Современная офтальмология
- Клиническая лабораторная диагностика – современные возможности
- Современные аспекты гепатологии и гастроэнтерологии
- Актуальные вопросы терапии и кардиологии
- Актуальные вопросы инфектологии
- Актуальные вопросы оториноларингологии, пульмонологии, аллергологии
- Актуальные вопросы дерматовенерологии
- Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии

Участие в конгрессе бесплатное

По вопросам участия обращайтесь, пожалуйста, к техническому организатору:
Осадская Мария, 8 (495) 234-07-34 (доб. 181), m.osadskaya@medforum-agency.ru

www.krimzdrav.ru



Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор С.Ю. КАЛИНЧЕНКО:
«Гормонами не только можно, но и нужно управлять» 4

Стандарты лечения

- Б. ЛЮНЕНФЕЛЬД, Г.Ж. МСХАЛАЯ, М. ЗИЦМАН, С. АРВЕР,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Ю.А. ТИШОВА, А. МОРГЕНТАЛЕР
Рекомендации по диагностике, лечению
и мониторингованию гипогонадизма у мужчин 6

Клинические исследования

- А.А. КАМАЛОВ, М.Е. ЧАЛЫЙ, М.В. ЕПИФАНОВА
Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия 22

Обзор

- И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА
Дефицит вазопрессина как причина ноктурии
и гормонально-метаболических нарушений у мужчин.
Роль десмопрессина в их коррекции 26
- С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ, Д.А. ГУСАКОВА, Л.О. ВОРСЛОВ,
Ю.А. ТИШОВА, Е.А. ГРЕКОВ, А.М. ФОМИН
Витамин D как новый стероидный гормон
и его значение для мужского здоровья 38

Лекции для врачей

- И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА
Дефицит мелатонина как причина гормонально-метаболических
нарушений у мужчин 48
- С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА
Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение 56
- С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА
Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины:
патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая
фармакотерапия 66

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

S.Yu. KALINCHENKO, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

T. FALEYEVA

t.faleeva@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor S.Yu. KALINCHENKO:
'Not Only Hormones May, but Must Be Controlled' 4

Treatment Standards

- B. LUNENFELD, G.Zh. MSKHALAYA, M. ZITZMANN, S. ARVER,
S.Yu. KALINCHENKO, Yu.A. TISHOVA, A. MORGENTALER
Recommendations on the Diagnosis, Treatment and Monitoring
of Hypogonadism in Men 6

Clinical Studies

- A.A. KAMALOV, M.Ye. CHALY, M.V. YEPIFANOVA
Empirical Approaches to Treatment of Male Infertility 22

Review

- I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA
Vasopressin Deficiency as a Cause of Nocturia and Hormonal-Metabolic
Disorders in Men. A Role of Desmopressin in Their Correction 26
- S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV, D.A. GUSAKOVA, L.O. VORSLOV,
Yu.A. TISHOVA, Ye.A. GREKOV, A.M. FOMIN
Vitamin D as a Novel Steroid Hormone and Its Role for Men's Health 38

Clinical Lectures

- I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA
Melatonin Deficiency as a Cause of Hormone-Metabolic Disorders in Men 48
- S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA
Sarcopenia: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Picture,
Diagnostics, Treatment 56
- S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA
Insulin Resistance and Male Reproductive Health: Pathogenic Interactions
and Pathogenetic Pharmacotherapy 66



XV КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

С УЧАСТИЕМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ 

18–20 сентября 2015, Санкт-Петербург
Конгрессно-выставочный центр «Экспофорум»

**В нынешнем году конгресс станет
по-настоящему международным событием!**



Конгресс проводится с расширенным участием EAU



В работе конгресса планирует участвовать
свыше 1300 специалистов из России и стран СНГ.
Более 100 ведущих урологов Европы
посетят конгресс



Площадь выставки – более 1500 м²,
на которой продемонстрируют свою продукцию
свыше 70 компаний



50% пленарных докладов
читаются зарубежными специалистами



Мероприятие входит в план научно-практических
мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2015 год

Организаторы



По всем вопросам, касающимся участия в конференции делегатов
(регистрация, оплата участия, участие в гала-ужине, общая информация)
и юридических лиц (спонсорство и выставка), обращайтесь в компанию «СТО Конгресс».



Папета Артем
105613, г. Москва, Измайловское шоссе 71, стр. 8
Тел.: +7 (495) 646 01 55
Факс: +7 (495) 960 21 91
www.ctocongress.ru



Профессор С.Ю. КАЛИНЧЕНКО: «Гормонами не только можно, но и нужно управлять»



Об основных причинах мужского бесплодия, о том, что включает в себя понятие «здоровый мужчина», об уникальной методике возмещения андрогенного дефицита и способах восстановления сексуальной гармонии в семье, а также о возможностях гормональной терапии – в беседе с признанным экспертом по мужскому здоровью, заведующей кафедрой эндокринологии РУДН, руководителем «Клиники мужского здоровья и долголетия семейной пары» д.м.н., профессором Светланой Юрьевной КАЛИНЧЕНКО.

– Согласно статистике, частота бесплодия в стране за последние годы увеличилась в среднем на 27%. Насколько велика роль мужского фактора?

– Удивительно, но всего 50 лет тому назад в мире не существовало такого понятия, как мужское бесплодие, и причину отсутствия детей в семье обычно связывали с женским репродуктивным нездоровьем. Как это ни печально, но сегодня причиной бездетности в половине случаев является именно мужской фактор. Свой вклад в нарушение мужской репродуктивной функции, безусловно, вносит эректильная дисфункция, которая сейчас весьма успешно консервативно лечится, в том числе и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Среди них есть уникальные препараты, которые не только нормализуют половую функцию, но и улучшают кровоток в жировой ткани, помогая справиться с ожирением.

Еще одна причина мужского бесплодия, которая становится все более актуальной, – это снижение количества и качества сперматозоидов. Так уж предусмотрено природой, что любые проблемы со здоровьем у мужчины отражаются на сперматогенезе. Все мы ориентированы на рождение здоровых детей,

но детям также нужны здоровые родители. Мудрая природа диктует условие – сначала следует привести в порядок свое здоровье, а уже потом заниматься размножением.

– Что, с Вашей точки зрения, включает в себя понятие «здоровый мужчина»?

– В нашей клинике мы давно сформулировали определение здорового мужчины. Во-первых, это мужчина с окружностью талии менее 94 см. Лишний жир может нарушить секрецию тестостерона, что в свою очередь ведет к ожирению. Иначе говоря, ожирение может быть как причиной, так и следствием дефицита тестостерона. Во-вторых, это мужчина с желанием и возможностью проведения полового акта в 45, 50, 60, 70 лет и до последнего вздоха как в 30-летнем возрасте. Желание свидетельствует о достаточном уровне тестостерона, возможность проведения полового акта – об отсутствии какой-либо сосудистой патологии. В-третьих, это мужчина, который ежедневно спит не менее семи часов в темноте. Сон есть основа гормонального здоровья, именно во сне вырабатывается такой гормон, как мелатонин. В-четвертых, это мужчина с нормальным мочеиспусканием,

он не встает ночью в туалет, а значит, у него нет ноктурии, которая может свидетельствовать о заболеваниях предстательной железы.

– Существуют ли сложности в диагностике возрастного гипогонадизма?

– Абсолютно все физиологические проблемы в мужском организме регулируются тестостероном. Тестостерон отвечает и за сексуальные, и за социальные амбиции мужчины. Первым признаком дефицита тестостерона становится лишний вес. К сожалению, наши мужчины обращаются за помощью к специалисту не в тот момент, когда у них появляются жировые отложения на животе, повышается артериальное давление и обнаруживается высокий уровень сахара в крови, а только когда у них появляются проблемы с эректильной функцией. Пока нарушений эрекции нет, мужчина считает, что он здоров. Получается, что он долгое время живет с дефицитом тестостерона, то есть в гипогонадном состоянии. Это негативно отражается как на его физическом, так и психологическом здоровье.

– Можно ли считать андрогенотерапию панацеей для больных гипогонадизмом?

андрология



Актуальное интервью

– Я бы сказала, что назначение заместительной гормональной терапии является фундаментом успешного лечения. Однако необходимо разбираться в каждом конкретном случае. Так, дефицит тестостерона может быть вызван недостатком витамина D. Витамин D регулирует уровень целого ряда гормонов, в том числе и тестостерона, дефицит этого витамина может привести к бесплодию (и не только у мужчин, но и у женщин). Можно сказать, что витамин D для мужчины, как масло для машины, а тестостерон выступает в качестве бензина, без которого машина не сдвинется с места. Поэтому назначение заместительной гормонотерапии без нормализации уровня витамина D не приведет к желаемому эффекту.

– В чем особенность разработанной Вами методики возмещения андрогенного дефицита?

– Существуют два основных метода андрогенотерапии: введение тестостерона извне и стимуляция выработки собственного тестостерона. В каждом конкретном случае врач выбирает метод индивидуально. Гормональная терапия эффективна в 100% случаев, если она назначена грамотно.

Наш метод основан на стимуляции выработки собственного тестостерона. Его первооткрывателем был мой учитель, профессор Бруно Люненфельд, который знаменит многими новаторскими работами в области репродуктивной медицины. Кстати, он находится на андрогенотерапии более 20 лет и в свои 88 лет чувствует себя и выглядит на 60! У большинства мужчин с андрогенным дефицитом сохраняется способность секретировать собственный тестостерон. Учитывая этот факт, мы разработали и запатентовали методику возмещения андрогенного дефицита, доказав, что можно стимулировать выработку тестостерона у мужчин и старше 40 лет. Препарат аналога гормона гонадотропина вводится в виде инъекций и заново запускает

гормональный мотор. После окончания курса терапии, при условии ликвидации ожирения и дефицита витамина D баланс тестостерона налаживается и остается таковым надолго. Важно и то, что данная терапия не только увеличивает выработку тестостерона, но и стимулирует сперматогенез.

– Долголетие семейной пары также находится в приоритете деятельности специалистов Вашей клиники...

– Здоровыми должны быть оба супруга, без этого невозможно достичь гармонии в паре. Гормональные возрастные нарушения у мужа и жены, снижение выработки половых гормонов могут стать причиной семейного кризиса. Когда к нам обращается за помощью мужчина, мы приглашаем на консультацию и его супругу. Рядом со здоровым мужчиной должна быть здоровая женщина, которая также не страдает от ожирения, сохраняет сексуальное здоровье, крепко спит и не встает в туалет ночью.

Если у мужчины причины сексуальных проблем кроются в снижении тестостерона, то у женщины – тестостерона и эстрогена. Нормализация уровня гормонов способствует восстановлению сексуальной функции, нормализации сна и веса и в итоге – полового влечения друг к другу.

– Насколько длительным является процесс восстановления сексуального здоровья семьи?

– Любая заместительная гормональная терапия работает достаточно быстро. На сегодняшний день более 20 тысяч наших пациентов обрели сексуальное здоровье. Однако мы нацелены на то, чтобы сделать наших пациентов не только здоровыми, но и счастливыми. Мы даже вывели формулу счастья или формулу «6 С» – это сон (мелатонин), смех (ряд гормонов), солнце (витамин D), спорт (тестостерон), секс (для мужчин – тестостерон, для женщин – эстроген + тестостерон) и гормон счастья

серотонин. Именно наличие этих шести составляющих и делает людей по-настоящему счастливыми, и мы можем им в этом помочь. Гормонами не только можно, но и нужно управлять.

– Какое направление сейчас представляет для Вас наибольший интерес?

– Сегодня мне интересно улучшать качество жизни пациентов в зрелом возрасте. Не секрет, что с увеличением средней продолжительности жизни человечество столкнулось с понятием «потерянные годы», суть которого в том, что преклонный возраст зачастую сопровождается дряхлостью и болезнями, приводящими к социальной дезадаптации. Основываясь на современных представлениях о патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний, дефиците половых и других стероидных гормонов, гормона D как пусковом моменте развития ожирения и его осложнений, мы сформировали и внедрили в практику понятие «квартет здоровья». К настоящему времени накоплен огромный положительный опыт применения его компонентов – половых гормонов, витамина D, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов. Мы наблюдаем уникальные терапевтические эффекты: ликвидацию инсулинорезистентности, ожирения, артериальной гипертензии, профилактику атеросклероза, анемии, болезни Альцгеймера, остеопороза, депрессии и т.д. Говорю это с уверенностью, опираясь на опыт назначения компонентов квартета здоровья не только пациентам, но и близким. Моей бабушке, которая благодаря гормональной терапии успешно перенесла операцию по поводу колоректального рака четыре года назад, в этом году исполняется 90 лет! Все старшее поколение моей семьи здорово благодаря заместительной гормональной терапии: они достаточно деятельны, позитивны, и это тоже важный источник семейного счастья. ☺

андрология



¹ Университет им. Бар-Илана, Рамат Ган, Израиль

² Клиника репродуктивной медицины МАМА, Москва, Россия

³ Университетская клиника Мюнстера, Мюнстер, Германия

⁴ Каролинская университетская больница и Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

⁵ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁶ Гарвардская медицинская школа, Бостон, США

Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин*

Б. Люненфельд¹, Г.Ж. Мсхалая², М. Зицман³, С. Арвер⁴, С.Ю. Калинин⁵, Ю.А. Тишова⁵, А. Моргенталер⁶

Адрес для переписки: Георгий Жиулиевич Мсхалая, mskhalaya@mail.ru

Гипогонадизм (или дефицит тестостерона) у взрослых мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками, может наблюдаться при сложно диагностируемых клинических состояниях, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, заболеваний гипофиза или яичек, а также у мужчин с идиопатическими, метаболическими или ятрогенными нарушениями, приводящими к дефициту тестостерона. Эти рекомендации не охватывают всего диапазона патологий, обуславливающих развитие гипогонадизма (дефицита тестостерона), а фокусируются на его клинических вариантах, связанных с метаболическими или идиопатическими нарушениями, которые составляют большую часть случаев гипогонадизма, наблюдаемых у взрослых мужчин.

Ключевые слова: гипогонадизм, возрастной гипогонадизм, мужчины, дефицит тестостерона, тестостерон

Введение

Группа экспертов по гипогонадизму Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male – ISSAM) состоит из урологов, эндокринологов, андрологов и специалистов в разных областях внутренних болезней. Первые рекомендации ISSAM были опубли-

кованы в 2002 г. [1]. В 2005 г. они были пересмотрены в связи с необходимостью постоянного обновления представленной в них информации [2]. Клинические рекомендации содержали самые надежные доказательства, доступные экспертам на момент создания, но в связи с накоплением информации они опять были обновлены в 2009 г. [3].

Когда в дальнейшем появилось большое количество свежих данных, это послужило стимулом к подготовке в 2013 г. проекта обновленных рекомендаций [4]. Проект был представлен на VII Международном конгрессе ISSAM в Москве. Окончательный вариант был обнародован в 2014 г. на Международном конгрессе ISSAM в Казахстане и принят консенсусом. Однако необходимо помнить, что рекомендации не заменяют клинический опыт. Принимать решение о начале лечения, выбирать протокол терапии или препарат в каждом конкретном случае необходимо с учетом индивидуальных потребностей и желаний пациентов. При разработке данных рекомендаций междисциплинарная группа экспертов не получала корпоративного финансирования или вознаграждения.

Гипогонадизм (или дефицит тестостерона) у взрослых мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками (подробно описанными далее), может наблюдаться при сложно диагностируемых кли-

*Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // Aging Male. 2015. Vol. 18. № 1. P. 5–15.



нических состояниях, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, заболевания гипофиза или яичек, а также у мужчин с идиопатическими, метаболическими или ятрогенными нарушениями, приводящими к дефициту тестостерона. Эти рекомендации не охватывают всего диапазона патологий, обуславливающих развитие гипогонадизма (дефицита тестостерона), а фокусируются на его клинических вариантах, связанных с метаболическими или идиопатическими нарушениями, которые составляют большую часть случаев гипогонадизма, наблюдаемых у взрослых мужчин.

Рекомендация 1. Определение

Гипогонадизм (дефицит тестостерона) у взрослых мужчин – клинический и биохимический, ассоциированный с низким уровнем тестостерона синдром, который может оказывать неблагоприятное влияние на функции различных органов и качество жизни. Несмотря на то что клиническая значимость гипогонадизма у мужчин становится все более очевидной, его распространенность в общей популяции недооценивается. У многих мужчин гипогонадизм остается недиагностированным и нелеченым [5].

Рекомендация 2. Клинический диагноз

Для установления диагноза гипогонадизма необходимо наличие характерных признаков и симптомов (уровень доказательности (далее – уровень) 2, степень доказательности (далее – степень) А) в сочетании со сниженным уровнем тестостерона в сыворотке крови. Симптомы гипогонадизма можно разделить на симптомы сексуальных расстройств и симптомы, не связанные с половой функцией. К симптомам сексуальных расстройств относят эректильную дисфункцию, снижение частоты утренних эрекций [6] и снижение полового влечения (снижение либидо) [7–9], а также трудности в достижении оргазма и снижение его интенсивности. Симптомы,

не связанные с сексуальными расстройствами, включают утомляемость, нарушение концентрации внимания, депрессию, снижение жизненной активности и ухудшение самочувствия. К признакам гипогонадизма также относят анемию, остеопению и остеопороз, абдоминальное ожирение и метаболический синдром [10].

Важно, чтобы клиницисты различали формы гипогонадизма, которые требуют пожизненной заместительной терапии – врожденные (например, синдром Кальмана или синдром Клайнфельтера) или приобретенные (например, анорхия вследствие травмы или орхизектомии, повреждений/опухолей гипофиза, возрастного гипогонадизма), и обратимые формы гипогонадизма. Потенциально обратимые формы гипогонадизма наиболее часто наблюдаются при метаболических нарушениях, таких как ожирение/сахарный диабет 2 типа, воспалительных заболеваниях (например, хронической обструктивной болезни легких, хронических воспалительных заболеваниях кишечника) или психологических проблемах, таких как депрессивное настроение или стресс.

Опросники для выявления симптомов мужского гипогонадизма, несмотря на свою чувствительность, характеризуются низкой специфичностью. J.E. Morley и соавт. сравнили наиболее распространенные опросники, используя уровень биодоступного тестостерона в качестве биохимического золотого стандарта для диагностики гипогонадизма у 148 мужчин. Было обнаружено, что чувствительность опросника для выявления андрогенной недостаточности у пожилых мужчин (Androgen Deficiency in the Aging Male – ADAM) составила 97%, опросника возрастных симптомов мужчин (Aging Male's Symptoms – AMS) – 83%, опросника Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study – MMAS) – 60%. Специфичность для ADAM составила 30%, для MMAS – 59% и для AMS – 39% [11]. Несмотря на низ-

кую специфичность, AMS (в настоящее время валидированный для многих языков [12, 13]) и другие опросники для выявления мужского гипогонадизма могут быть полезны для оценки наличия и тяжести симптомов как необходимого условия для начала [14] и мониторинга клинического ответа на терапию тестостероном [15–18]. Физикальное обследование пациентов с предполагаемым гипогонадизмом должно включать оценку количества и распределения волосяного покрова на теле (в том числе рост бороды и лобковое оволосение), наличия папиллярно-пигментной дистрофии (*acanthosis nigricans*), ассоциированной с инсулинорезистентностью [19–22], наличия и степени увеличения молочных желез, размера и консистенции яичек, патологии мошонки, внешнего вида полового члена и наличия подкожных бляшек. У пациентов пожилого возраста необходимо оценить размер, консистенцию, симметричность предстательной железы, наличие в ней узловых образований и уплотнений. Следует отметить, что у пожилых мужчин предстательная железа может быть увеличена, несмотря на низкий уровень тестостерона [23]. Кроме того, следует измерить массу тела, рост, индекс массы тела и окружность талии, поскольку симптомы и признаки, потенциально свидетельствующие о дефиците тестостерона у мужчин, включают потерю роста, уменьшение мышечной массы и силы и увеличение количества жировых отложений (особенно в абдоминальной области) и высокий индекс массы тела [24, 25]. Чем больше симптомов обнаруживается у мужчины, тем выше вероятность истинного дефицита тестостерона [26]. Однако иногда наличие даже одного симптома позволяет заподозрить симптоматический гипогонадизм. Высокая распространенность симптоматического гипогонадизма характерна для мужчин пожилого возраста, а также мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ожирением [27], доброкачественной гиперплазией

андрология



предстательной железы (ДГПЖ) и симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) [28, 29].

Само по себе наличие симптомов не является признаком дефицита тестостерона. Для подтверждения диагноза симптоматического гипогонадизма симптомы должны сопровождаться снижением концентрации общего или свободного тестостерона в сыворотке крови (уровень 2, степень А).

В ряде проспективных исследований сообщалось о возникновении симптомов гипогонадизма (в том числе приливов, снижения либидо и эректильной дисфункции) как побочных эффектов антиандрогенной терапии [30, 31]. Другими осложнениями антиандрогенной терапии являются остеопороз с повышением риска переломов и ухудшение течения сопутствующих патологий (сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома), а также соматические, функциональные и когнитивные нарушения [32–35].

На основании представленных в настоящем документе данных мы рекомендуем проведение скрининга на гипогонадизм у мужчин при следующих состояниях:

- снижение либидо;
- ослабление утренних эрекций;
- эректильная дисфункция;
- подавленное настроение;
- утомляемость;
- снижение жизненных сил;
- когнитивные нарушения;
- инсулинорезистентность;
- ожирение, абдоминальное ожирение;
- метаболический синдром;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2 типа;
- снижение мышечной массы и силы;
- снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз;
- применение глюкокортикоидов, опиоидов, нейрорептиков.

Рекомендация 3. Патогенез

Метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет 2 типа, воспалительные заболевания

и другие упоминавшиеся выше сопутствующие состояния) модифицируют функционирование оси «гипоталамус – гипофиз – гонады», подавляя один или несколько ее отделов (снижение функции гипоталамо-гипофизарного сегмента/снижение функции клеток Лейдига), но не окончательно, как при перманентных формах гипогонадизма, когда функция одного из отделов утрачивается безвозвратно.

Обуловленное возрастом снижение продукции тестостерона (или возрастной гипогонадизм) также связано с нарушением работы оси «гипоталамус – гипофиз – гонады» [36] и может быть необратимым.

Общепризнано, что гипогонадизм и соответствующая сопутствующая патология усиливают друг друга и что (потенциально временная) заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) может ослабить этот порочный круг.

Факторы риска развития гипогонадизма могут включать хронические заболевания, в том числе сахарный диабет 2 типа, нарушение функции щитовидной железы, гиперпролактинемия, хроническую obstructивную болезнь легких, ревматоидный артрит, заболевания почек и ВИЧ-ассоциированные заболевания, ожирение, метаболический синдром [37], стресс, гемохроматоз и дефицит витамина D [38–40]. Рекомендуется проводить обследование на указанные хронические заболевания с последующим их лечением (уровень 2, степень А).

Несмотря на то что до сих пор отсутствует единое мнение относительно значения нормального уровня ТТГ у пожилых людей [41–44], у всех больных с гипогонадизмом необходимо исключать нарушение функции щитовидной железы, поскольку симптомы гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами гипогонадизма.

Показано, что у мужчин с депрессией уровень общего тестостерона ниже, чем у мужчин без депрессии. Наиболее низкий уровень

общего тестостерона наблюдался у мужчин с тяжелой, резистентной к лечению депрессией [45]. На фоне ЗТТ снижалась выраженность симптомов депрессии у мужчин с гипогонадизмом, в том числе у мужчин среднего возраста с гипогонадизмом и у мужчин, принимающих антидепрессанты [46].

Лекарственные средства, такие как глюкокортикоиды, опиоиды и нейрорептики, провоцируют развитие дефицита тестостерона [47–49]. Глюкокортикоиды являются наиболее распространенными противовоспалительными средствами. Однако их длительное применение приводит к нежелательным побочным эффектам, в том числе к гипогонадизму [49]. Кроме того, сообщалось о снижении уровня общего тестостерона на фоне терапии статинами [50]. А.М. Aloisi и соавт. [51] впервые показали, что морфин вызывает резкое и длительное снижение уровня общего тестостерона. Этот факт в настоящее время подтвержден в многочисленных последующих исследованиях [52].

Рекомендация 4. Лабораторная диагностика

У пациентов с риском развития или подозрением на наличие гипогонадизма рекомендуется проведение тщательного физикального и биохимического обследования (уровень 2, степень А).

Ключевой лабораторный тест для подтверждения диагноза гипогонадизма – определение уровней общего и свободного тестостерона в сыворотке крови. Необходимо помнить о возможном транзиторном снижении уровня тестостерона, например на фоне острых заболеваний [53], которое должно быть исключено при тщательном клиническом обследовании и повторном измерении уровня гормонов.

Мы рекомендуем считать нижней границей нормы уровень общего тестостерона, равный 12,1 нмоль/л. Однако из-за индивидуальных различий в чувствительности к тестостерону у некоторых



мужчин симптомы гипогонадизма могут появляться при уровнях общего тестостерона, превышающих это пороговое значение, и ЗТТ может улучшить их состояние. Проведение ЗТТ целесообразно при наличии симптомов гипогонадизма и концентрации тестостерона выше 12 нмоль/л (на основании клинической оценки) и обязательно при снижении уровня свободного тестостерона.

Уровень свободного тестостерона менее 225 пмоль/л (65 пг/мл) [54] или менее 243 пмоль/л (70 пг/мл) [10] может быть рекомендован в качестве нижней границы нормы и при наличии одного или более симптомов гипогонадизма может служить основанием для назначения ЗТТ (уровень 2, степень В). Другие авторы на основании клинического опыта в качестве нижней границы уровня свободного тестостерона предлагали более высокое пороговое значение: 347 пмоль/л (100 пг/мл, или 10,0 нг/дл) [55, 56].

Забор крови для определения уровня общего тестостерона желательно производить между семью и 11 часами утра [57] (уровень 2а, степень А), хотя у мужчин пожилого возраста суточные колебания концентрации тестостерона значительно сглажены. В поперечном исследовании с участием 3006 мужчин (средний возраст 60,3 года), проходивших скрининг на рак предстательной железы, уровни тестостерона в крови не изменялись в период с шести часов утра до 14 часов дня, а затем в период с 14 до 18 часов дня снижались только на 13% [58]. Наш клинический опыт свидетельствует, что циркадные изменения уровня тестостерона у мужчин с симптомами гипогонадизма могут быть сглажены независимо от возраста.

Новые данные указывают, что нагрузка глюкозой может вызывать острое снижение уровня тестостерона [59]. Клиническое значение этого наблюдения адекватно не изучено, чтобы в настоящее время рекомендовать проведение исследования крови на тестосте-

рон натошак. Хотя это позволило бы одновременно измерить уровни глюкозы и липидов и помочь в выявлении сопутствующих заболеваний.

Наиболее широко используемым показателем для диагностики гипогонадизма является определение уровня общего тестостерона. К сожалению, не было достигнуто консенсуса относительно нижнего порога общего тестостерона, свидетельствующего о наличии дефицита тестостерона, и общепринятой нижней границы нормы общего тестостерона не существует [60]. Отсутствие консенсуса обусловлено тем, что ни в одном исследовании не было продемонстрировано четкого порогового значения общего тестостерона или свободного тестостерона, которые разделили бы мужчин на тех, кто ответит, и тех, кто не ответит на лечение. В 2010 г. группа экспертов EMAS в качестве нижней границы уровня общего тестостерона предложила значение 11 нмоль/л [6]. Гипогонадизм может обсуждаться при уровне общего тестостерона ниже

12,1 нмоль/л – значения, полученного при измерении общего тестостерона методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией в трех больших когортах, включавших более 10 000 мужчин разного возраста [60].

В то же время число повторов САГ (триплеты цитозин-аденин-гуанин) в гене андрогеновых рецепторов у мужчин отличается и влияет на активность андрогеновых рецепторов [61–64] (рис. 1). Следовательно, существуют межиндивидуальные различия в чувствительности к тестостерону. Это также подтверждается тем, что степень снижения концентраций тестостерона в крови может быть более точным предиктором развития гипогонадизма, чем фактические уровни общего тестостерона и биодоступного тестостерона [65].

Аналогично число повторов САГ в гене андрогенового рецептора > 24 при наличии симптомов и нормальной концентрации тестостерона в крови может рассматриваться как доклиническая стадия гипогонадизма [66].

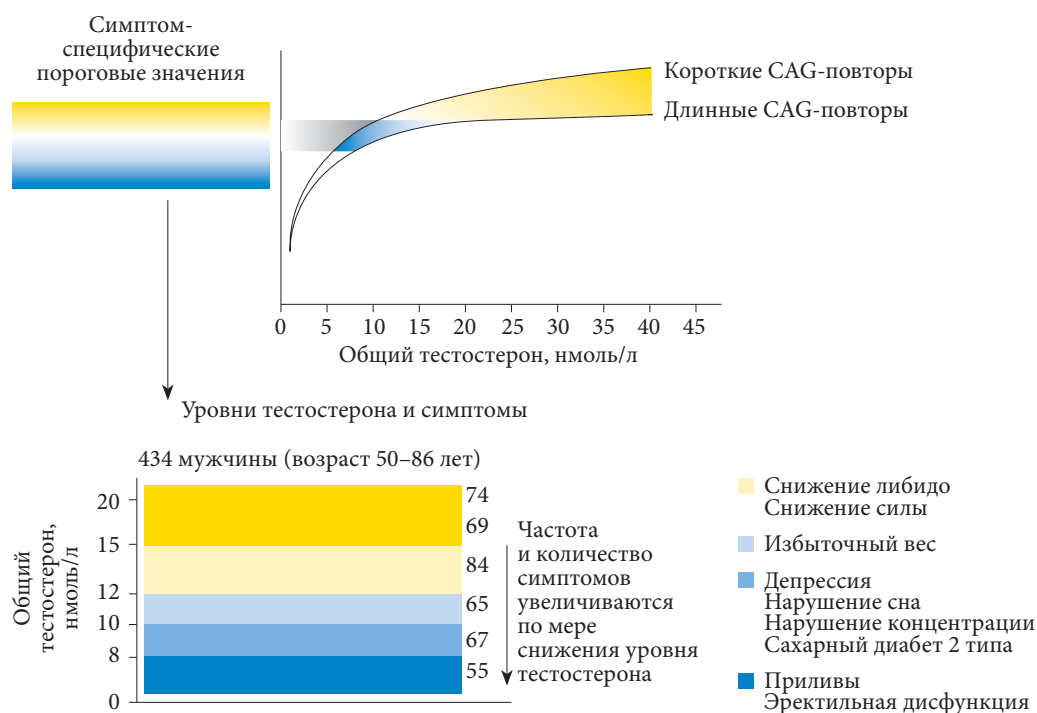


Рис. 1. Континуум пороговых значений при гипогонадизме



Распространенность симптомов гипогонадизма увеличивается при уровне общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л (350 нг/дл) (уровень 2b, степень А). Однако M. Zitzmann и соавт. продемонстрировали, что симптомы дефицита тестостерона могут наблюдаться при таком достаточно высоком показателе общего тестостерона, как 15 нмоль/л. В их исследовании частота утраты либидо или жизненных сил была выше при концентрациях тестостерона < 15 нмоль/л ($p < 0,001$), тогда как депрессия и сахарный диабет 2 типа (в том числе у мужчин без ожирения) значимо чаще наблюдались у мужчин с уровнем общего тестостерона менее 10 нмоль/л ($p < 0,001$). Было обнаружено, что эректильная дисфункция представляет собой комбинированную патологию, обусловленную метаболическими факторами риска, курением и депрессией, однако только уровень общего тестостерона менее 8 нмоль/л был признан значимым фактором, запускающим расстройства эрекции ($p = 0,003$) [26]. Н.М. Behre и соавт. [14] продемонстрировали, что у мужчин в возрасте 50–80 лет с уровнем общего тестостерона < 15 нмоль/л и симптомами гипогонадизма проводимая в течение шести месяцев ЗТТ улучшала состав тела и качество жизни, причем эти показатели улучшались и в последующие 12 месяцев ЗТТ. Кроме того, было показано, что сниженный уровень общего тестостерона ассоциирован с подпороговыми симптомами тревоги и депрессии [67]. В недавнем исследовании также сообщалось об увеличении частоты выявления симптомов гипогонадизма у мужчин более молодого возраста (≤ 40 лет) с уровнем общего тестостерона ниже 400 нг/дл (13,9 нмоль/л) [68]. Исследовать концентрацию свободного или биодоступного тестостерона необходимо при несоответствии уровня общего тестостерона клиническим проявлениям, поскольку на уровень общего тестостерона могут влиять индивидуальные различия в кон-

центрации глобулина, связывающего половые гормоны. Кроме того, определение свободного или биодоступного тестостерона необходимо, если мужчина страдает ожирением.

Метод равновесного диализа представляет собой золотой стандарт измерения уровня свободного тестостерона, но может отсутствовать в рутинной практике или быть экономически недоступным в некоторых регионах. Определение уровня свободного тестостерона, основанное на аналоговом иммуноанализе, широко распространено и с успехом применяется в клинической практике [69], однако у некоторых авторов его надежность вызывает сомнения [56]. Измерение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке одновременно с определением уровня общего тестостерона позволяет затем рассчитать уровень свободного тестостерона [70] (уровень 2b, степень А).

Измерение концентрации лютеинизирующего гормона в крови помогает дифференцировать первичный и вторичный гипогонадизм. Все случаи повышения уровня лютеинизирующего гормона и снижения концентрации тестостерона (ниже нормы или в пределах нижнего квартиля) могут свидетельствовать о тестикулярной недостаточности и требуют обсуждения начала ЗТТ [71]. Повышенный уровень лютеинизирующего гормона при нормальных значениях тестостерона, но наличии симптомов гипогонадизма следует рассматривать как гипогонадизм. Определение пролактина в сыворотке крови показано при уровне общего тестостерона < 5,2 нмоль/л (150 нг/дл) [72, 73] или при подозрении на вторичный гипогонадизм, вызванный опухолью гипофиза (например, пролактиномой) [24, 74, 75] (уровень 2, степень А).

В настоящее время обсуждается существование различных фенотипов нечувствительности к андрогенам, обусловленной главным образом мутациями андрогеновых рецепторов. Более тонкое мо-

дулирование эффектов андрогенов обусловлено полиморфизмом, представленным повторами САG в первом экзоне гена андрогенового рецептора: транскрипция андрогензависимых генов-мишеней снижается по мере увеличения числа тринуклеотидных повторов. Как клиническое состояние полиморфизм САG-повторов может быть связан с различиями андрогеничности различных тканей и психологических черт мужчин: чем больше повторов САG, тем менее очевиден эффект андрогенов (при сравнении индивидуумов с одинаковыми уровнями тестостерона). Строго определенное пороговое значение для диагностики гипогонадизма, по-видимому, будет заменено континуумом, охватывающим как генетические особенности, так и симптоматику. Кроме того, полиморфизм САG-повторов может в значительной степени определять эффекты применяемого наружного тестостерона, а соответствующие фармакогенетические характеристики, вероятно, будут влиять на показания, а также виды терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом.

Рекомендуется также лабораторная диагностика не только уровня лютеинизирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны, но и тиреотропного гормона, пролактина и витамина D.

Рекомендация 5. Оценка исходов лечения и принятие решения о продолжении терапии

Положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем органов наблюдается на разных сроках лечения [76].

Уменьшение массы жировой ткани и увеличение тощей массы тела и силы мышц отмечаются в течение 12–16 недель после начала ЗТТ и стабилизируются к 6–12 месяцам лечения, но могут продолжать улучшаться в течение ряда лет.

Значимое повышение либидо обычно наблюдается в первые



три – шесть недель после начала ЗТТ. Для достижения значительного улучшения эректильной и эякуляторной функций может потребоваться 12 месяцев ЗТТ [77]. Достоверное улучшение качества жизни обычно происходит в течение трех-четырёх недель после начала ЗТТ, для достижения максимального эффекта в отношении качества жизни требуется долгосрочная ЗТТ.

Влияние на депрессивное настроение начинает обнаруживаться через три – шесть недель после начала ЗТТ, достигая максимальной выраженности через 18–30 недель терапии.

Положительное влияние на костную ткань отмечается после шести месяцев ЗТТ, в то время как для достижения максимального положительного эффекта в отношении минеральной плотности костной ткани может потребоваться два-три года [78, 79] или даже шесть лет (по мнению A. Haider и соавт. [80]). Влияние ЗТТ на липиды обнаруживается через четыре недели, достигая максимума через 6–12 месяцев лечения. Чувствительность к инсулину может улучшиться через несколько дней после начала ЗТТ, но влияние на гликемический контроль становится очевидным только спустя 3–12 месяцев. Отсутствие улучшения клинических симптомов в течение разумного периода времени должно быть поводом к коррекции ЗТТ (пересмотру доз, оценке приверженности и достигнутого уровня тестостерона). Для выявления других причин данных симптомов необходимо дальнейшее обследование (уровень 1b, степень А).

Рекомендация 6. Состав тела и подвижность

У мужчин с гипогонадизмом ЗТТ улучшает состав тела (снижает жировую массу, увеличивает тощую массу). Метаанализы рандомизированных исследований показали положительное влияние ЗТТ в отношении уменьшения массы жировой ткани у мужчин среднего и пожилого возраста [81, 82] (уровень 1a, степень А), при

этом достоверно увеличивались тощая масса и сила хвата.

J. Rodriguez-Tolra и соавт. ясно продемонстрировали, что у мужчин с дефицитом тестостерона ЗТТ снижает массу жировой ткани в целом и в большей степени в андронидных и гионидных областях, приводит к улучшению состава тела, увеличивая тощую массу преимущественно в области рук и ног [83].

ЗТТ – потенциально эффективное лечение дефицита тестостерона у стареющих мужчин с ожирением [20]. Имеются также доказательства того, что долгосрочная терапия тестостероном может приводить к значительному и устойчивому снижению массы тела, окружности талии и индекса массы тела у тучных мужчин с гипогонадизмом [84–86]. Успешное достижение потери массы тела, как и одновременное увеличение тощей массы, положительно влияет на сахарный диабет 2 типа [87].

Более высокие уровни свободного тестостерона положительно коррелируют с более низким риском развития ограничений подвижности и их прогрессирования [88].

Рекомендация 7. Плотность костной ткани и частота переломов

При гипогонадизме частота остеопении, остеопороза и переломов повышена как у молодых, так и у пожилых мужчин [89]. В недавнем метаанализе, а также в алгоритме FRAX (шкала оценки вероятности возникновения переломов) гипогонадизм был отнесен к патологии, достоверно ассоциированной с развитием вторичного остеопороза [90, 91]. Согласно последним рекомендациям Общества эндокринологов (Endocrine Society), определение уровня общего тестостерона рекомендуется всем мужчинам, обследующимся по поводу остеопороза, а также при назначении терапии препаратами, влияющими на костную ткань [92]. ЗТТ способствует увеличению плотности костной ткани при гипогонадизме у мужчин любого возраста (уровень 1b, степень А).

Низкие уровни тестостерона у пожилых мужчин ассоциированы с повышенным риском падений [93]. ЗТТ положительно влияет на мышечную массу и силу, что может уменьшить склонность к падениям и таким образом уменьшить риск переломов. С ЗТТ должны обязательно сочетаться физические упражнения, в том числе на растяжку и равновесие.

У стареющих мужчин с гипогонадизмом и нормальной плотностью костной ткани рекомендуется определять плотность костной ткани раз в два года. У мужчин со сниженной минеральной плотностью костной ткани, получающих ЗТТ, для оценки стабилизации или прогрессирования рекомендуется ежегодно проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Этот метод является золотым стандартом, позволяющим получить наибольшее количество достоверных данных. Можно использовать количественную компьютерную томографию, но во время этого исследования пациенты получают большую дозу облучения. Ультразвуковое измерение плотности костной ткани отражает изменения, достигнутые при ЗТТ, и может использоваться для клинического наблюдения при недоступности других методов [94].

Рекомендация 8. Тестостерон и половая функция

Начальный этап обследования всех мужчин с эректильной дисфункцией и/или снижением либидо должен включать в себя определение уровня общего тестостерона и, если возможно, свободного тестостерона. Данные симптомы как при наличии дефицита тестостерона, так и без него могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом 2 типа, гиперпролактинемией, метаболическим синдромом, обструкцией шейки мочевого пузыря, заболеванием периферических сосудов) или приемом лекарственных препаратов (уровень 2a, степень А).



Мужчинам со слабыми утренними эрекциями, эректильной дисфункцией и/или сниженным либидо и подтвержденным дефицитом тестостерона может быть назначена ЗТТ. Метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по ЗТТ у мужчин с сексуальными расстройствами и различными уровнями общего тестостерона обнаружил преимущества ЗТТ в отношении некоторых аспектов полового влечения, эректильной функции и работоспособности [95] (уровень 2а, степень А).

При отсутствии ответа на силденафил у пациентов с сахарным диабетом 2 типа применение комбинации перорального тестостерона ундеcanoата и силденафила приводило к улучшению эрекции, значительному росту суммы баллов по международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function 5) и увеличению частоты половых контактов [96]. Обнаружено, что ЗТТ оказывала положительное действие на сексуальную функцию у мужчин с гипогонадизмом и неадекватным ответом на ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.

Международное многоцентровое проспективное исследование IPASS с участием 1493 мужчин показало, что ЗТТ достоверно улучшает либидо, эректильную функцию и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа [97].

У стареющих мужчин с одним или несколькими симптомами сексуальной дисфункции в сочетании с пограничными значениями уровня общего тестостерона может быть оправдан короткий (три – шесть месяцев) курс ЗТТ. Тем не менее существуют данные, что некоторым мужчинам для улучшения сексуальной функции необходим 12-месячный курс [77]. Отсутствие улучшения половой функции после адекватного курса терапии требует обследования для выявления других причин эректильной дисфункции (уровень 2а, степень В).

Отсутствие адекватного ответа на ЗТТ требует повторной оценки возможных причин, ответственных за развитие сексуальных расстройств.

Рекомендация 9. Тестостерон и ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа

Многие компоненты метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение регуляции обмена глюкозы и инсулинорезистентность – также присутствуют у мужчин с гипогонадизмом [98]. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа ассоциированы с низкими уровнями общего тестостерона, а у большинства пациентов с этими состояниями наблюдаются симптомы гипогонадизма [27, 99, 100].

Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в Японии и включавшее более 1150 здоровых мужчин среднего возраста, показало, что вероятность развития метаболического синдрома ассоциировалась с более низкими уровнями общего тестостерона в сыворотке [101].

Мы предлагаем определять уровень общего тестостерона у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (уровень 2b, степень А).

Помимо устранения проявлений дефицита тестостерона ЗТТ может оказывать другие положительные воздействия на метаболический статус мужчин с гипогонадизмом и диабетом и/или метаболическим синдромом (уровень 2а, степень В), в том числе улучшать суррогатные показатели кардиометаболического риска [102], значимо снижая уровни глюкозы в плазме натощак, индекс оценки гомеостатической модели (Homeostasis Model Assessment Index), содержание триглицеридов и величину окружности талии. Показано, что низкие и средние дозы ЗТТ могут безопасно применяться для улучшения соматических и психологических симптомов слабости в сочетании с улучшени-

ем антропометрических и гликометаболических показателей у стареющих мужчин с избыточным весом и возрастным гипогонадизмом и нарушениями гликемии натощак [103]. ЗТТ оказывала достоверное положительное влияние на контроль гликемии (HbA1c), уровни инсулина и чувствительность к нему, а также на уровень С-реактивного белка [77, 104].

Рекомендация 10. Тестостерон и сердечно-сосудистые заболевания

Многочисленные исследования продемонстрировали достоверную обратную связь между уровнем тестостерона в крови и маркерами атеросклероза. В поперечных исследованиях обнаружена ассоциация между низким уровнем тестостерона у мужчин и эндотелиальной дисфункцией [105], а также толщиной комплекса «интима – медиа» сонной артерии независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска [106]. Проспективные исследования у мужчин с ишемической болезнью сердца, получавших ЗТТ, показали, что ЗТТ улучшала эндотелиальную функцию [107] и снижала толщину комплекса «интима – медиа» сонной артерии, причем эти эффекты не зависели от индекса массы тела [102, 108]. По мере уточнения роли воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [109] многие исследования подтвердили наличие ассоциации между низким уровнем тестостерона и системным воспалением низкой степени активности. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют об обратной зависимости между некоторыми провоспалительными цитокинами и уровнем общего тестостерона у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [110], в то время как ЗТТ у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом может привести к снижению уровней маркеров воспаления [97, 111–113].

По данным метаанализа всех плацебоконтролируемых рандо-



мизированных клинических исследований эффектов ЗТТ при сердечно-сосудистой патологии с участием почти 5500 пациентов, ЗТТ не сопровождалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [114]. В рандомизированных клинических исследованиях, включавших больных с метаболическими нарушениями, наблюдалось протективное влияние ЗТТ на сердечно-сосудистый риск [114] (уровень 1, степень А).

В недавнем исследовании R.S. Tap и соавт. установили, что риск инфаркта миокарда у 19 968 мужчин с гипогонадизмом, в течение пяти лет находившихся на ЗТТ, был в семь раз ниже, а риск инсульта – в девять раз ниже, чем в общей популяции. Состояние больных, ранее перенесших инфаркт миокарда или инсульт, не ухудшалось [115, 116].

Дефицит тестостерона может влиять не только на качество жизни мужчин, но и на ее продолжительность. Существуют достоверные результаты наблюдательных исследований, свидетельствующие, что низкие уровни эндогенного тестостерона ассоциированы с повышенным риском общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [117–119]. Учитывая серьезные ограничения, присущие этим видам исследований [120–121], тем не менее нет возможности сделать вывод о существовании причинно-следственной связи с уровнем тестостерона в крови. Адекватные проспективные контролируемые исследования по оценке влияния терапии тестостероном на смертность отсутствуют.

Рекомендация 11. Депрессия и когнитивная функция

Недавно проведенный метаанализ показал достоверный положительный эффект ЗТТ у пациентов с депрессией, оцененной по шкале Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression), по сравнению с плацебо [122] (уровень 1a, степень А). Обнаружено, что ЗТТ

облегчает симптомы депрессии у мужчин с гипогонадизмом, в том числе у мужчин среднего возраста с метаболическим синдромом [123], возрастным гипогонадизмом и у пациентов, получающих антидепрессанты [46].

Несмотря на то что данные о влиянии ЗТТ на когнитивную функцию у мужчин с гипогонадизмом противоречивы [124, 125], целесообразность проведения ЗТТ можно обсуждать после исключения других причин когнитивных нарушений [126, 127].

Рекомендация 12. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и симптомы нижних мочевых путей

Примерно у одного из пяти мужчин с ДГПЖ снижен уровень общего тестостерона. Установлена четкая ассоциация СНМП/ДГПЖ с увеличением индекса массы тела и низким уровнем общего тестостерона [128].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что ЗТТ увеличивает риск ДГПЖ либо способствует ухудшению СНМП [76, 129]. В ограниченном числе исследований сообщалось, что ЗТТ положительно влияет на СНМП у мужчин с гипогонадизмом и незначительной ДГПЖ [130, 131].

Рекомендация 13. Рак предстательной железы

Последние данные не подтвердили длительно существовавших опасений, что терапия тестостероном увеличивает риск развития рака предстательной железы или ускоряет рост скрытой опухоли. Действительно, в нескольких небольших работах сообщалось о низкой частоте прогрессирования рака предстательной железы или его рецидива на фоне терапии тестостероном у пациентов после радикального лечения локализованного рака простаты [132] или у больных с нелеченым раком предстательной железы, находящихся под активным наблюдением [133].

По нашему мнению, взаимосвязь между тестостероном и раком предстательной железы, по-видимому, соответствует кривой «насыщения», характерной для многих биологических систем, в которой рост коррелирует с уровнем ключевых нутриентов до достижения концентрации, при которой будет достигнут избыток нутриента [134] (рис. 2).

Доказательства того, что на фоне ЗТТ субклинические изменения предстательной железы трансформируются в клинически выявляемый рак предстательной железы, отсутствуют (уровень 2, степень В).

Анализ мировых данных, полученных в 18 проспективных исследованиях (более 3000 пациентов и 6000 лиц из контрольных групп), не выявил достоверной ассоциации между уровнем тестостерона в крови и риском развития рака предстательной железы [135]. В другом метаанализе не было обнаружено значимой связи между ЗТТ и заболеваемостью раком предстательной железы или необходимостью проведения биопсии предстательной железы по сравнению с группой плацебо/отсутствия лечения [136].

В многоцентровом проспективном исследовании IPASS с участием 1493 мужчин распространенность таких побочных эффектов, как повышение гематокрита и увеличение простатического специфического антигена (ПСА), составила 51%, случаев рака предстательной железы не отмечалось [97]. В наблюдательном проспек-

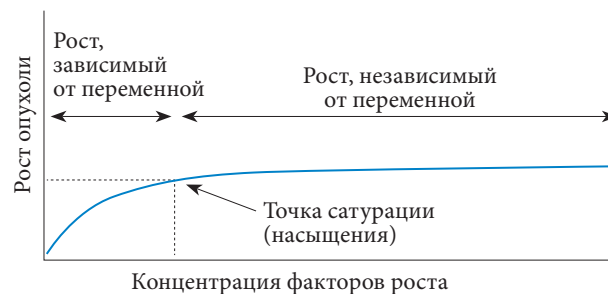


Рис. 2. Кривая насыщения (насыщения), демонстрирующая взаимосвязь между уровнем тестостерона и раком предстательной железы



тивном реестровом исследовании с участием 1023 пациентов, получавших ЗТТ в среднем в течение пяти-шести лет, заболеваемость раком предстательной железы оказалась гораздо ниже заболеваемости в скрининговых исследованиях, проведенных в общей популяции [137].

По данным крупных наблюдательных исследований, при повышении уровня эндогенного тестостерона риск рака предстательной железы не увеличился. Метаанализ 19 плацебоконтролируемых исследований также не выявил повышенного риска развития рака предстательной железы на фоне ЗТТ [138]. Анализ в группе плацебо (исследование REDUCE) показал отсутствие повышенного риска рака, ассоциированного с уровнем тестостерона в крови или уровнем дигидротестостерона, более чем у 3000 мужчин, которым биопсия простаты была выполнена через два и четыре года.

Тем не менее из-за отсутствия крупномасштабных продолжительных контролируемых исследований невозможно с полной уверенностью говорить о безопасности ЗТТ в отношении риска развития рака предстательной железы. Таким образом, перед началом ЗТТ необходимо оценить вероятность развития рака предстательной железы у больного, определив как минимум уровень ПСА в крови.

Во время ЗТТ рекомендуется выполнять ежегодное пальцевое ректальное исследование для выявления новых пальпируемых образований, хотя данные, подтверждающие значение данного вида исследования как метода диагностики, отсутствуют. Обследование, проводимое перед началом терапии, должно включать оценку других предикторов риска рака предстательной железы, таких как возраст, наличие рака предстательной железы в семейном анамнезе, этническая/расовая принадлежность. При подозрении на рак предстательной железы (наличие соответствующих клини-

ческих проявлений) может быть оправдано проведение биопсии. При отрицательных результатах биопсии простаты может быть начата терапия тестостероном (уровень 2a, степень B). После старта ЗТТ необходимо проводить обследование пациентов на наличие заболевания простаты, оценивая уровень ПСА в крови через три – шесть месяцев, 12 месяцев и далее как минимум раз в год (уровень 2, степень B).

В первые два – шесть месяцев ЗТТ часто наблюдается увеличение уровня ПСА и объема предстательной железы, поскольку простата является андрогензависимым органом. Увеличение уровня ПСА будет более выражено при значимом дефиците тестостерона и менее выражено (или отсутствовать) у мужчин с более легкой степенью гипогонадизма [139]. Уровень ПСА, достигнутый через шесть месяцев после начала ЗТТ, следует принять за новый исходный уровень.

При достаточно высоком риске рака предстательной железы (подозрительные данные пальцевого ректального/ультразвукового исследования простаты или уровень ПСА > 4,0 нг/мл) рекомендуется проведение трансректальной биопсии предстательной железы под контролем ультразвука и консультация уролога для дальнейшего клинического обследования. Во время ЗТТ направлять больного к урологу для обследования предстательной железы и, возможно, выполнения биопсии следует при выявлении новых пальпируемых образований в простате по данным пальцевого ректального исследования или при вызывающем беспокойство повышении уровня ПСА. Вызывающим беспокойство следует считать повышение уровня ПСА на 1 нг/мл от исходного значения [140] или скорость повышения ПСА > 0,35 нг/мл в год [141] (уровень 2b, степень A).

Рекомендация 14. Терапия и системы доставки

Для ЗТТ следует использовать препараты натурального тестос-

терона. Доступные в настоящее время внутримышечные, подкожные, трансдермальные, пероральные и буккальные препараты тестостерона являются безопасными и эффективными (уровень 1b, степень A).

Лечащий врач должен обладать достаточными знаниями и иметь адекватное представление о фармакокинетике, а также преимуществах и ограничениях применения каждого из препаратов для ЗТТ. Выбор препарата для ЗТТ должен быть результатом совместного решения информированного пациента и врача.

Поскольку во время лечения существует вероятность развития побочных явлений (особенно повышения гематокрита или развития рака предстательной железы), требующих быстрого прекращения ЗТТ, у пациентов с возрастным гипогонадизмом начинать терапию предпочтительнее с короткодействующих препаратов, а не с препаратов тестостерона пролонгированного действия (депо). Однако необходимо отметить, что повышение гематокрита обычно связано только с высокими концентрациями тестостерона в сыворотке и редко встречается при применении препаратов для ЗТТ, которые были созданы для поддержания максимальных уровней сывороточного тестостерона в пределах нормальных значений. ЗТТ сопровождается дозозависимым повышением уровней гематокрита и гемоглобина. Это вызывает беспокойство в связи с возможными нежелательными явлениями, обусловленными повышением вязкости крови. Некоторые авторы рекомендуют прекращать ЗТТ при гематокрите > 54%, что может быть целесообразно, хотя исходный уровень гематокрита > 50% является относительным противопоказанием к началу терапии тестостероном [24]. Однако эта рекомендация основана только на предположении, поскольку клиническая значимость величины гематокрита > 54% неизвестна. Метаанализ, выполненный M.M. Fernandez-Balsells



и соавт. [136], показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах не сообщалось. По результатам более ранних исследований (поиск по базе данных MEDLINE с 1966 по 2004 г.), у мужчин, получавших ЗТТ, риск повышения гематокрита до уровня > 50% был примерно в четыре раза выше по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо (отношение шансов 3,69, 95%-ный доверительный интервал 1,82–7,51). Однако, несмотря на это, частота сердечно-сосудистых событий, апноэ во сне или смерти в обеих группах достоверно не отличалась. О патологическом повышении гематокрита сообщалось у 43,8% пациентов, получавших внутримышечные инъекции тестостерона энантата, и у 15,4% пациентов, находившихся на трансдермальной терапии тестостероном [142]. Отсутствие увеличения числа сердечно-сосудистых событий при повышенном гематокрите может быть связано с тем, что тестостерон оказывает сосудорасширяющее и антиатеросклеротическое действие [143]. Изолированное повышение величины гематокрита может быть следствием недостаточного потребления жидкости в жаркий день. Только при повторных значениях гематокрита > 54% следует дополнительно назначать аспирин, кровопускание и/или приостанавливать ЗТТ до достижения уровня гематокрита < 54%. После нормализации величины гематокрита ЗТТ может быть продолжена с применением более низких доз. Периодическое гематологическое обследование должно проводиться до назначения ЗТТ, затем через три-четыре и 12 месяцев терапии, далее ежегодно. Хотя до сих пор неизвестно, какое верхнее значение гематокрита является клинически допустимым, может потребоваться коррекция дозы для поддержания значения гематокрита на уровне менее 52–55%. В клинической практике рекомендуется учитывать различия во времени достижения разных эф-

- Плотность костной ткани
- Эректильная функция
- Чувствительность к инсулину
- Ожирение
- Число эритроцитов
- Депрессия
- Сила
- Либи́до

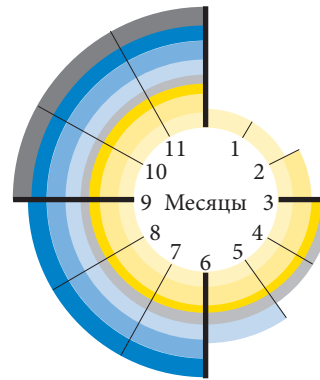


Рис. 3. Время развития эффектов заместительной терапии тестостероном

фектов ЗТТ. Для каждого симптома или ткани-мишени существует определенный временной интервал ожидаемого ответа на заместительную терапию андрогенами (рис. 3).

Существующие данные недостаточны для определения оптимального целевого уровня тестостерона в крови у мужчин с возрастным гипогонадизмом. В настоящее время цель применения ЗТТ – поддержание уровня сывороточного тестостерона в пределах нормы. Следует избегать стойких супрафизиологических концентраций тестостерона в сыворотке. Доказательства в пользу или возражения против необходимости сохранения физиологического циркадного ритма уровня тестостерона в сыворотке отсутствуют (уровень 2, степень В).

У мужчин со значительным эритроцитозом (гематокрит > 52%) (уровень 3, степень А), тяжелым нелеченым обструктивным апноэ во сне (уровень 3, степень В) или нелеченой тяжелой застойной сердечной недостаточностью (уровень 3, степень В) ЗТТ не должна начинаться без предварительного устранения сопутствующего заболевания.

Декларация интересов

Эти рекомендации были разработаны без какой-либо финансовой поддержки. Внешние источники финансирования и поддержки отсутствовали. Гонорары или

другие компенсации не выплачивались.

Б. Люненфельд не получал финансовой поддержки от фармацевтических компаний-производителей препаратов тестостерона.

Г.Ж. Мсхалая получал выплаты от следующих компаний-производителей препаратов тестостерона как консультант и/или член научно-экспертных советов: Bayer Pharma, Besins Healthcare.

М. Зицман сообщает об отсутствии конфликта интересов, связанного с содержанием этого документа.

С. Арвер сообщает об отсутствии конфликта интересов, связанного с содержанием этого документа.

С.Ю. Калинин получила выплаты от следующих компаний-производителей препаратов тестостерона как консультант и/или член научно-экспертных советов: Bayer Pharma, Besins Healthcare.

Ю.А. Тишова получала выплаты от следующих компаний-производителей тестостерона как консультант и/или член научно-экспертных советов: Bayer Pharma, Besins Healthcare.

А. Моргенталер получал выплаты от следующих компаний-производителей препаратов тестостерона как консультант и/или член научно-экспертных советов или в виде исследовательских грантов: AbbVie, Antares, Auxilium, Clarus, Endo, Lilly.

Авторы несут ответственность за содержание и написание данной статьи. 🌐

андрология



Литература

1. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male // *Aging Male*. 2002. Vol. 5. № 2. P. 74–86.
2. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male*. 2005. Vol. 8. № 2. P. 56–58.
3. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R.S. et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male*. 2009. Vol. 12. № 1. P. 5–12.
4. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update // *Aging Male*. 2013. Vol. 16. № 4. P. 143–150.
5. Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men // *Aging Male*. 2011. Vol. 14. № 1. P. 10–15.
6. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 2. P. 123–135.
7. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients: 2002 update // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 440–456.
8. Lejeune H., Huyghe E., Droupy S. Hypoactive sexual desire and testosterone deficiency in men // *Prog. Urol.* 2013. Vol. 23. № 9. P. 621–628.
9. Lunenfeld B., Arver S., Moncada I. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 4. P. 187–197.
10. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guideline on male hypogonadism. EAU, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf.
11. Morley J.E., Perry H.M. 3rd, Kevorkian R.T., Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism // *Maturitas*. 2006. Vol. 53. № 4. P. 424–429.
12. Chen W., Liu Z.Y., Wang L.H. et al. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? // *Aging Male*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 92–96.
13. Rabah D.M., Altaweel W., Arafa M.A. Clinical assessment and validation of an Arabic Aging Male Symptoms questionnaire in patients with androgen deficiency // *Aging Male*. 2011. Vol. 14. № 1. P. 33–36.
14. Behre H.M., Tammela T.L., Arver S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 4. P. 198–207.
15. Zengerling F., Schrader A.J., Cronauer M.V. et al. The 'Aging Males' Symptoms' Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 4. P. 253–257.
16. Lee C.P., Jiang J.R., Chen Y. et al. The 'Aging Males' Symptoms' (AMS) Scale assesses depression and anxiety // *Aging Male*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 97–101.
17. Moore C., Huebler D., Zimmermann T. et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46. № 1. P. 80–87.
18. Nakamura M., Fujimura T., Nagata M. et al. Association between lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction assessed using the core lower urinary tract symptom score and International Index of Erectile Function-5 questionnaires // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 111–114.
19. Hermanns-Lê T., Scheen A., Piérard G.E. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004. Vol. 5. № 3. P. 199–203.
20. Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Gooren L.J. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review // *Curr. Diabetes Rev.* 2012. Vol. 8. № 2. P. 131–143.
21. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L. et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 25. № 2. P. 337–353.
22. Corona G., Rastrelli G., Morelli A. et al. Hypogonadism and metabolic syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* 2011. Vol. 34. № 7. P. 557–567.
23. Brunton S.A., Sadovsky R. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care // *J. Fam. Pract.* 2010. Vol. 59. № 7. Suppl. P. 1–8.
24. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 5. P. 2536–2559.
25. Schneider G., Nienhaus K., Gromoll J. et al. Depressive symptoms in 50-year-old males and their relation to genetic androgen receptor polymorphism and sex hormone levels in three different samples // *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 2011. Vol. 19. № 3. P. 274–283.
26. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 4335–4343.
27. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 7. P. 762–769.
28. Kaplan S.A., O'Neill E., Lowe R.S. et al. Testosterone in aging men with benign prostatic hyperplasia: data from the Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS) // *Aging Male*. 2013. Vol. 16. № 2. P. 48–51.
29. Schatzl G., Brössner C., Schmid S. et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology // *Urology*. 2000. Vol. 55. № 3. P. 397–402.
30. Higano C. Androgen deprivation therapy: monitoring and managing the complications // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2006. Vol. 20. № 4. P. 909–923.



31. Choong K., Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy // *Aging Male*. 2010. Vol. 13. № 1. P. 1–9.
32. Sharifi N., Gulley J.L., Dahut W.L. Androgen deprivation therapy for prostate cancer // *JAMA*. 2005. Vol. 294. № 2. P. 238–244.
33. Joly F., Alibhai S.M., Galica J. et al. Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with non metastatic prostate cancer // *J. Urol*. 2006. Vol. 176. № 6. Pt. 1. P. 2443–2447.
34. Mohile S.G., Bylow K., Dale W. et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation // *Cancer*. 2007. Vol. 109. № 4. P. 802–810.
35. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // *J. Natl. Cancer Inst*. 1993. Vol. 85. № 5. P. 365–376.
36. Saad F., Gooren L.J. Late onset hypogonadism of men is not equivalent to the menopause // *Maturitas*. 2014. Vol. 79. № 1. P. 52–57.
37. Cattabiani C., Basaria S., Ceda G.P. et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men // *J. Endocrinol. Invest*. 2012. Vol. 35. № 1. P. 104–120.
38. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol*. 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
39. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res*. 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
40. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
41. Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J. et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97. № 5. P. 1554–1562.
42. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
43. Brochmann H., Bjoro T., Gaarder P.I. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community (Naerøy) // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1988. Vol. 117. № 1. P. 7–12.
44. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. № 1. P. 5–11.
45. Dobs A.S., Few W.L. 3rd, Blackman M.R. et al. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. Vol. 81. № 11. P. 4108–4112.
46. Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS) // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 1. P. 14–21.
47. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 2. P. 109–123.
48. Molitch M.E. Drugs and prolactin // *Pituitary*. 2008. Vol. 11. № 2. P. 209–218.
49. Martens H.F., Sheets P.K., Tenover J.S. et al. Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis: effect of low dose prednisone therapy // *J. Rheumatol*. 1994. Vol. 21. № 8. P. 1427–1431.
50. Schooling C.M., Au Yeung S.L., Freeman G., Cowling B.J. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Med*. 2013. Vol. 11. P. 57.
51. Aloisi A.M., Aurilio C., Bachiooco V. et al. Endocrine consequences of opioid therapy // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. Vol. 34. Suppl. 1. P. 162–168.
52. Reddy R.G., Aung T., Karavitaki N., Wass J.A. Opioid induced hypogonadism // *BMJ*. 2010. Vol. 341. ID C4462.
53. Isidori A.M., Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs // *J. Endocrinol. Invest*. 2005. Vol. 28. № 3. Suppl. P. 14–22.
54. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. Vol. 92. № 2. P. 405–413.
55. Morgentaler A., Khera M., Maggi M., Zitzmann M. Commentary: who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions // *J. Sex. Med*. 2014. Vol. 11. № 7. P. 1636–1645.
56. Kacker R., Hornstein A., Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population // *Aging Male*. 2013. Vol. 16. № 4. P. 164–168.
57. Diver M.J., Imtiaz K.E., Ahmad A.M. et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003. Vol. 58. № 6. P. 710–717.
58. Crawford E.D., Barqawi A.B., O'Donnell C., Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population // *BJU Int*. 2007. Vol. 100. № 3. P. 509–513.
59. Caronia L.M., Dwyer A.A., Hayden D. et al. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013. Vol. 78. № 2. P. 291–296.
60. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96. № 8. P. 2430–2439.
61. Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function // *Nucleic Acids Res*. 1994. Vol. 22. № 15. P. 3181–3186.
62. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene // *Asian J. Androl*. 2007. Vol. 9. № 2. P. 147–179.



63. Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology // *Front. Horm. Res.* 2009. Vol. 37. P. 52–61.
64. Zitzmann M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy // *Pharmacogenomics.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 1341–1349.
65. Holm A.C., Fredrikson M.G., Theodorsson E. et al. Change in testosterone concentrations over time is a better predictor than the actual concentrations for symptoms of late onset hypogonadism // *Aging Male.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 249–256.
66. Canale D., Caglieresi C., Moschini C. et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 63. № 3. P. 356–361.
67. Berglund L.H., Prytz H.S., Perski A., Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromsø study // *Aging Male.* 2011. Vol. 14. № 1. P. 37–41.
68. Scovell J.M., Ramasamy R., Wilken N. et al. Hypogonadal symptoms in young men are associated with a serum total testosterone threshold of 400 ng/dL // *BJU Int.* 2014. [Epub. ahead of print].
69. Morgentaler A. Commentary. Guideline for male testosterone therapy: a clinician's perspective // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 2. P. 416–417.
70. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. № 10. P. 3666–3672.
71. Tajar A., McBeth J., Lee D.M. et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men // *Pain.* 2011. Vol. 152. № 7. P. 1495–1501.
72. Citron J.T., Ettinger B., Rubinoff H. et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. № 2. P. 529–533.
73. Bunch T.J., Abraham D., Wang S., Meikle A.W. Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction // *Aging Male.* 2002. Vol. 5. № 1. P. 38–46.
74. Araujo A.B., O'Donnell A., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 12. P. 5920–5926.
75. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays // *J. Endocrinol. Invest.* 2005. Vol. 28. № 3. Suppl. P. 28–31.
76. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.
77. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study) // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68. № 2. P. 203–215.
78. Snyder P.J., Peachey H., Berlin J.A. et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 8. P. 2670–2677.
79. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study // *Aging Male.* 2012. Vol. 15. № 2. P. 96–102.
80. Haider A., Meergans U., Traish A. et al. Progressive improvement of T-scores in men with osteoporosis and subnormal serum testosterone levels upon treatment with testosterone over six years // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 496948.
81. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 63. № 3. P. 280–293.
82. Bhasin S., Calof O.M., Storer T.W. et al. Drug insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2. № 3. P. 146–159.
83. Rodriguez-Tolrà J., Torremadé Barreda J., del Rio L. et al. Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome // *Aging Male.* 2013. Vol. 16. № 4. P. 184–190.
84. Saad F., Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
85. Yassin A.A., Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss // *Clin. Obes.* 2013. Vol. 3. № 3–4. P. 73–83.
86. Francomano D., Ilacqua A., Bruzziches R. et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // *Urology.* 2014. Vol. 83. № 1. P. 167–173.
87. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with 'diabetes': results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. ID 683515.
88. Krasnoff J.B., Basaria S., Pencina M.J. et al. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham Offspring Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 6. P. 2790–2799.
89. Kacker R., Conners W., Zade J., Morgentaler A. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility // *J. Urol.* 2014. Vol. 191. № 4. P. 1072–1076.
90. Drake M.T., Murad M.H., Mauck K. et al. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 6. P. 1861–1870.
91. Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al. FRAX and its applications to clinical practice // *Bone.* 2009. Vol. 44. № 5. P. 734–743.
92. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 6. P. 1802–1822.
93. Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M. et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 19. P. 2124–2131.
94. Zitzmann M., Brune M., Vieth V., Nieschlag E. Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound // *Bone.* 2002. Vol. 31. № 3. P. 422–429.



95. *Corona G., Isidori A.M., Buvač J. et al.* Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 6. P. 1577–1592.
96. *Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V.* Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone // *Aging Male.* 2003. Vol. 6. № 2. P. 94–99.
97. *Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al.* IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 2. P. 579–588.
98. *Tan W.S., Ng C.J., Khoo E.M. et al.* The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study) // *Aging Male.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 231–236.
99. *Kapoor D., Aldred H., Clark S. et al.* Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 911–917.
100. *Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al.* Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 5. P. 1508–1516.
101. *Tsujimura A., Miyagawa Y., Takezawa K. et al.* Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? // *Urology.* 2013. Vol. 82. № 4. P. 814–819.
102. *Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al.* Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-months, randomized double blind placebo-controlled study // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 10. P. 3495–3503.
103. *Strollo F., Strollo G., More M. et al.* Low-intermediate dose testosterone replacement therapy by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients // *Aging Male.* 2013. Vol. 16. № 2. P. 33–37.
104. *Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L.* Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 726–733.
105. *Akishita M., Hashimoto M., Ohike Y. et al.* Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men // *Hypertens. Res.* 2007. Vol. 30. № 11. P. 1029–1034.
106. *Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al.* Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 17. P. 2074–2079.
107. *Kang S.M., Jang Y., Kim J.Y. et al.* Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. № 7. P. 862–864.
108. *Zitzmann M., Vorona E., Wenk M. et al.* Testosterone administration decreases carotid artery intima media thickness as indicator of vascular damage in middle-aged overweight men // *J. Androl.* 2008. Vol. 29. Suppl. P. 54–55.
109. *Herring M.J., Oskui P.M., Hale S.L., Kloner R.A.* Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2. № 4. ID e000271.
110. *Nettleship J.E., Pugh P.J., Channer K.S. et al.* Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease // *Horm. Metab. Res.* 2007. Vol. 39. № 5. P. 366–371.
111. *Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al.* Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2010. Vol. 73. № 5. P. 602–612.
112. *Kelly D.M., Jones T.H.* Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217. № 3. P. 25–45.
113. *Vodo S., Bechi N., Petroni A. et al.* Testosterone-induced effects on lipids and inflammation // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. ID 183041.
114. *Corona G., Maseroli E., Rastrelli G. et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis // *Expert Opin. Drug Saf.* 2014. Vol. 13. № 10. P. 1327–1351.
115. *Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G.* Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience // *Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).* P. 238–239. Abstract No 1353.
116. *Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G.* Testosterone therapy is not associated with increased cardiovascular risk in study registry // *J. Men Health.* 2014. Vol. 11. № 3. P. 139.
117. *Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A. et al.* Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 10. P. 3007–3019.
118. *Hyde Z., Norman P.E., Flicker L. et al.* Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease, but not other causes: the Health in Men Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 1. P. 179–189.
119. *Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al.* Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 6. P. 2050–2058.
120. *Yeap B.B.* Testosterone therapy and mortality in US veterans // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 5. P. 667–668.
121. *Wu F.C.* Caveat emptor: does testosterone treatment reduce mortality in men? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 6. P. 1884–1886.
122. *Zarrouf F.A., Artz S., Griffith J. et al.* Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 4. P. 289–305.
123. *Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al.* Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 7. P. 2572–2582.
124. *Morley J.E., Kaiser F., Raum W.J. et al.* Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. № 14. P. 7537–7542.



125. Maggio M., Dall'Aglio E., Lauretani F. et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men // J. Nutr. Health Aging. 2012. Vol. 16. № 1. P. 40–54.
126. Janowsky J.S. Thinking with your gonads: testosterone and cognition // Trends Cogn. Sci. 2006. Vol. 10. № 2. P. 77–82.
127. Etgen T., Sander D., Bickel H., Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. Vol. 108. № 44. P. 743–750.
128. Kim J.W., Oh M.M., Yoon C.Y. et al. Nocturnal polyuria and decreased serum testosterone: is there an association in men with lower urinary tract symptoms? // Int. J. Urol. 2014. Vol. 21. № 5. P. 518–523.
129. Pearl J.A., Berhanu D., François N. et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 5. P. 1828–1833.
130. Shigehara K., Sugimoto K., Konaka H. et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study // Aging Male. 2011. Vol. 14. № 1. P. 53–58.
131. Yassin D.J., El Douaihy Y., Yassin A.A. et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study // World J. Urol. 2014. Vol. 32. № 4. P. 1049–1054.
132. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Lai W.S. et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 2. P. 639–644.
133. Morgentaler A., Lipshultz L.I., Bennett R. et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 4. P. 1256–1260.
134. Morgentaler A., Traish A.M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. № 2. P. 310–320.
135. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 3. P. 170–183.
136. Fernández-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 6. P. 2560–2775.
137. Haider A., Zitzmann M., Doros G. et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries // J. Urol. 2014. Vol. 193. № 1. P. 80–86.
138. Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L. et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. № 11. P. 1451–1457.
139. Morgentaler A., Benesh J.A., Denes B.S. et al. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 11. P. 2818–2825.
140. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 5. P. 482–492.
141. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen in men with and without prostate disease // JAMA. 1992. Vol. 267. № 16. P. 2215–2220.
142. Dobs A.S., Meikle A.W., Arver S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. № 10. P. 3469–3478.
143. Jones T.H., Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process // Atherosclerosis. 2009. Vol. 207. № 2. P. 318–327.

Recommendations on the Diagnosis, Treatment and Monitoring of Hypogonadism in Men

B. Lunenfeld¹, G.Zh. Mskhalaya², M. Zitzmann³, S. Arver⁴, S.Yu. Kalinchenko⁵, Yu.A. Tishova⁵, A. Morgentaler⁶

¹ Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

² Center for Reproductive Medicine MAMA, Moscow, Russian Federation

³ Centre for Reproductive Medicine and Andrology, University Clinics Muenster, Münster, Germany

⁴ Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet Stockholm, Stockholm, Sweden

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁶ Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Contact person: Georgy Zhiuliyevich Mskhalaya, mskhalaya@mail.ru

Hypogonadism or testosterone deficiency in adult men as defined by low levels of serum testosterone accompanied by characteristic symptoms and/or signs as detailed further on can be found in long-recognized clinical entities such as Klinefelter syndrome, Kallmann syndrome, pituitary or testicular disorders, as well as in men with idiopathic, metabolic or iatrogenic conditions that result in testosterone deficiency. These recommendations do not encompass the full range of pathologies leading to hypogonadism (testosterone deficiency), but instead focus on the clinical spectrum of hypogonadism related to metabolic and idiopathic disorders that contribute to the majority of cases that occur in adult men.

Key words: hypogonadism, late-onset, men, testosterone deficiency, testosterone



ОООН «Российское диализное общество» создано в 1998 году и является общественной организацией, объединяющей нефрологов России

Основные направления деятельности РДО

- Проведение национальных общероссийских конференций (1 раз в 2 года)
- Проведение ежегодного Международного семинара по нефрологии (с 1995 г.)
- Проведение локальных конференций в разных регионах России
- Проведение курсов продленного медицинского образования в сотрудничестве с Международным обществом нефрологов, ERA-EDTA и ФДПО МГМСУ
- Национальный регистр пациентов, получающих ЗПТ (публикуется 1 раз в 2 года)
- Подготовка национальных рекомендаций по различным разделам нефрологии
- Журнал «Нефрология и диализ» (4 номера в год) распространяется в России, Украине, Казахстане, Армении, Белоруссии и Грузии. В журнале публикуются оригинальные статьи и литературные обзоры по актуальным вопросам нефрологии, случаи из практики и клинические разборы, национальные рекомендации, переводы международных рекомендаций KDIGO (с разрешения). Аудитория журнала: нефрологи, педиатры и трансплантологи

Подробную информацию об обществе, правилах вступления и способах оплаты членских взносов можно получить на сайте www.nephro.ru

Краткая информация о мероприятиях, планируемых РДО в 2015 г.

1. VIII межрегиональная конференция РДО Приволжского федерального округа

Даты проведения: 24-25 апреля 2015 г.

Место проведения: Россия, Саратов

2. Неделя нефрологии – 2015, в рамках которой пройдут:

IX общероссийская конференция РДО

XIV международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс)

Международный конгресс Международного общества очищения крови ISBP 2015

Даты проведения: 15-19 сентября 2015 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

3. VII межрегиональная конференция РДО Дальневосточного федерального округа

Даты проведения: 16-17 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Хабаровск

4. Ежегодный обучающий курс по нефрологии в рамках программы нефрологических посольств ISN GO под руководством Н. Левина (США)

Даты проведения: 26-31 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Москва

5. I межрегиональная конференция РДО Уральского федерального округа

Даты проведения: 4-5 декабря 2015 г.

Место проведения: Россия, Екатеринбург

Контактная информация

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3, стр. 3

Андрусев Антон Михайлович, тел. (499) 1963122

Алпацкая Татьяна Николаевна, тел.: (499) 1961011, (903) 1887145

E-mail: rosdialysis@mail.ru

Сайт: <http://www.nephro.ru>



Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия

А.А. Камалов, М.Е. Чалый, М.В. Епифанова

Адрес для переписки: Михаил Евгеньевич Чалый, m.chaluy@icloud.com

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения биокомплекса АндроДоз® у мужчин с патоспермией, в том числе идиопатической, при наличии и отсутствии иммунологического фактора infertility. АндроДоз® содержит необходимые, участвующие в сперматогенезе микроэлементы и витамины в строго определенных концентрациях. На фоне применения комплекса АндроДоз® улучшились количественные и качественные характеристики сперматозоидов, выросла концентрация сперматозоидов, увеличился объем эякулята, а также снизился уровень антиспермальных антител в эякуляте.

Ключевые слова: идиопатическая патоспермия, сперматогенез, антиспермальные антитела, витаминно-минеральные комплексы

Введение

За последние годы нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело особую медицинскую и социальную значимость. В России около 16% пар бесплодны, при этом на долю мужского фактора приходится до 50%, причем наблюдается тенденция к росту этого показателя [1]. По данным клинических и экспериментальных исследований, наиболее распространены (50%) нарушения сперматогенеза в виде идиопатической патозооспермии [2].

Важнейшие доказательства реально происходящего снижения показателей активности сперматогенеза содержатся в выводах аналитического исследования. Были суммированы данные 61 статьи за 1938–1990 гг., посвященной количественной оценке сперматогенной функции здоровых мужчин. В анализ были включены показатели эякулята 14 947 здоровых мужчин в возрасте 17–64 лет, обследованных в различных странах мира. Было установлено, что концентрация сперматозоидов за последние 50 лет снизилась с 113 млн/мл

в 1940 г. до 66 млн/мл в 1990 г. (в 1,7 раза). За этот же период несколько уменьшился и средний объем эякулята – с 3,4 до 2,75 мл. Причиной сложившейся ситуации стали различные неблагоприятные факторы, влияющие на активность сперматогенеза, которые можно условно разделить на три группы: физические, химические, бытовые. К физическим факторам, в наибольшей степени сказывающимся на сперматогенезе, относятся температура, облучение и вибрация. Из химических факторов следует отметить разнообразные соединения, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Такие вещества способны вмешиваться в естественные пути регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме. Бытовые факторы связаны с индивидуальными особенностями образа жизни, которые систематически, а в последние годы охватывая все более широкие массы, угнетают сперматогенез [3]. Согласно литературным данным, суточные дозы витаминов и микроэлементов, необходимые для обеспечения нормальной функции сперматогенеза, таковы: более 300 мг/сут витамина E,



более 1000 мг/сут витамина С, более 3000 мг/сут карнитинов (L- и ацетил-), 100–225 мкг/сут селена, 60–200 мг/сут коэнзима Q₁₀, 66–400 мг/сут цинка (ZnSO₄), 5 мг/сут фолиевой кислоты, 600 мг/сут глутатиона. Такое высокое содержание веществ организм не способен усвоить при единовременном приеме, для повышения биодоступности и эффективности были разработаны специальные витаминно-минеральные комплексы.

Биокомплекс третьего поколения АндроДоз® содержит необходимые микроэлементы и витамины, участвующие в сперматогенезе, в строго определенных концентрациях (таблица). Результатом подбора витаминов и микроэлементов, входящих в состав комплекса АндроДоз®, стало повышение количественного и качественного состава спермы у мужчин с идиопатической патозооспермией. Научные доказательства были получены на основании положительного эффекта и улучшения показателей спермограмм, в клинических исследованиях, проведенных с участием мужчин с идиопатической патозооспермией [4]. Синергизм девяти действующих веществ в подобранных терапевтических концентрациях в данном комплексе, как видно, обладает большей эффективностью, чем при использовании тех же действующих веществ отдельно или в других комбинациях.

В данной статье приводятся результаты многоцентрового исследования комплекса АндроДоз® у пациентов с патозооспермией и иммунологическим фактором infertility. Исследование проводилось в девяти ведущих отечественных урологических клиниках.

Цель

Изучение эффективности и безопасности использования комплекса АндроДоз® при коррекции патозооспермии.

Материал и методы

В клиническом исследовании приняли участие 73 пациента в возрасте от 20 до 65 лет (в среднем 34,32 ± 7,9 года) с различными вариантами патозооспермии, включая идиопатическую, как с наличием антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте, так и с их отсутствием. Продолжительность infertile периода составила от 14 месяцев до четырех лет (в среднем 22,27 ± 17,1 месяца).

Обследование пациентов, помимо общеклинического анализа крови, включало исследования эякулята (спермограмма, тест на АСАТ), биохимический анализ крови, определение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, общий анализ мочи, трансректальное ультразвуковое исследование.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (n = 41) или отсутствия (n = 32)

АСАТ в эякуляте. В первой группе были выделены две подгруппы, в которые вошли соответственно пациенты с содержанием АСАТ не более 10% (n = 30) и более 10% (n = 11).

Пациенты принимали АндроДоз® по одной капсуле четыре раза в день. Длительность курса лечения в обеих группах составила три месяца.

Результаты

Статистически значимое увеличение объема эякулята у пациентов с исходным объемом эякулята менее 2 мл отмечалось в обеих группах начиная с третьего визита (полтора месяца употребления комплекса АндроДоз®). Через полтора месяца терапии объем эякулята нормализовался всего у 66,66% пациентов с исходно измененным показателем, в том числе у 29,49 и 95,12% пациентов с АСАТ и без АСАТ соответственно. Вязкость спермоплазмы нормализовалась у 18,4% с исходно измененным показателем (длина нити менее 20 мм) и у 16,8 и 20,4% пациентов в группах с АСАТ и без АСАТ соответственно.

Отмечено повышение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята через полтора месяца от начала лечения. Выраженность эффекта усиливалась по мере достижения трех месяцев терапии с сохранением достигнутых показателей в последующем периоде наблюдения. Положительная динамика наблюдалась и через три месяца

андродоз

Таблица. Состав комплекса АндроДоз®

Наименование	Содержание в суточной дозе	Норма физиологической потребности	% от адекватного уровня потребления
Аргинин	720 мг	6,1 г	11,8
Карнозин	92 мг	200 мг	46
Карнитин	240 мг	300 мг	80
Коэнзим Q ₁₀	10 мг	30 мг	33,3
Глицирризиновая кислота	6 мг	10 мг	60
Цинк	3,6 мг	15 мг	24
Селен	34 мкг	70 мкг	48,5
Витамин Е	3,2 мг	10 мг	32
Витамин А	0,36 мг	1 мг	36



после окончания курса приема комплекса: концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась у 48,48 и 100% пациентов в группах с АСАТ и без АСАТ соответственно.

По окончании исследования количество пациентов с нормальной жизнеспособностью сперматозоидов (более 58%) увеличилось в 2,29 раза в группе без АСАТ и в 1,95 раза в группе с АСАТ. Выявленная положительная динамика была характерна для пациентов с исходно сниженной популяцией сперматозоидов с прогрессивным движением (< 32%), где показатель вырос в 1,74 раза по сравнению с исходным уровнем, причем эффект наблюдался и после окончания терапии.

Выявлено статистически значимое снижение количества патологических форм сперматозоидов в обеих группах, сохраняющееся в период наблюдения и наиболее выраженное (на 26,32%) через полтора месяца лечения среди пациентов с исходно повышенным содержанием патологических форм (> 96%).

В группе пациентов без АСАТ выявлено статистически достоверное повышение уровня ингибина В,

прибавка которого к моменту завершения курса приема комплекса составила 21,7%.

Снижение уровня АСАТ отмечалось в обеих подгруппах пациентов с титром АСАТ более 10% и менее 10%. Изменения были статистически значимыми у пациентов с АСАТ более 10% (снижение титра АСАТ в среднем на 26,5%, $p < 0,05$), отмечались и через три месяца терапии с сохранением достигнутого эффекта через полтора месяца наблюдения.

За время приема комплекса и в период наблюдения ни одного нежелательного явления или побочной реакции зарегистрировано не было. В ходе исследования у восьми партнерш пациентов обеих групп (10,9%) наступила беременность, одна из которых завершилась выкидышем на сроке шесть-семь недель, а семь других прослежены до срока пять месяцев и далее развивались благополучно.

Выводы

При назначении курса добавки Андродоз® при различных вариантах патозооспермии у мужчин статистически значимо улучшался качественный состав эякулята (87,6% пациентов). Андродоз®

оказался эффективным и безопасным средством лечения патозооспермии как с наличием иммунологического фактора, так и без него. Состав данного комплекса универсален, что позволяет ему широко влиять на поврежденные звенья сперматогенеза. Андродоз® может быть рекомендован к использованию в качестве средства первой линии эмпирической терапии при идиопатической патозооспермии.

При планировании зачатия естественным путем рекомендуется принимать антиоксидантные комплексы в течение от одного до 12 месяцев (оптимально начинать прием за три месяца до предполагаемого оплодотворения, продолжать до наступления беременности). Андродоз® также целесообразно назначать в процессе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям (экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) для повышения эффективности процедуры. Длительность курса – в течение одного месяца, прием следует начинать не позднее чем за один месяц до проведения процедуры. ☺

Литература

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. и др.

Амбулаторная диагностика мужского бесплодия. М.: Триада, 2006.

3. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра, 2006.
4. Lombardo F., Sansone A., Romanelli F. et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview // Asian J. Androl. 2011. Vol. 13. № 5. P. 690–697.

Empirical Approaches to Treatment of Male Infertility

A.A. Kamalov, M.Ye. Chaly, M.V. Yefifanova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mikhail Yevgenyevich Chaly, m.chaly@icloud.com

Here we present the results on efficacy and safety of using AndroDoz® in men with pathospermia, including idiopathic type as well as immune-related infertility. It is noted that it has a versatile composition containing trace elements and vitamins at strict concentrations, which are necessary for spermatogenesis. By applying AndroDoz® it was found that quantitative and qualitative parameters of spermatozoa were improved including upregulated spermatozoa concentration, increased volume of ejaculate and a number of normal spermatozooids. The level of antisperm antibodies in ejaculate was shown to decline.

Key words: idiopathic pathospermia, spermatogenesis, antisperm antibodies, vitamin and mineral complex

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо

STADA
C I S

ЗДОРОВОЕ
СЕМЬЯ



**АндроДоз® —
поможет стать
отцом!**

Сбалансированный
комплекс для улучшения
мужской фертильности



Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12

¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В обзорной статье рассматриваются патогенетические и фармакотерапевтические аспекты симптома ночного мочеиспускания (ноктурии). Ноктурия, согласно современным представлениям, является универсальным возрастным феноменом, лишенным гендерной окраски, поскольку его частота у лиц обоего пола неуклонно прогрессирует с возрастом. Общими патогенетическими механизмами развития ноктурии являются 24-часовая и/или ночная полиурия, снижение резервуарной емкости мочевого пузыря и нарушения сна. Первые два механизма ноктурии тесно связаны с нарушениями секреции (прежде всего дефицитом) вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ), интерес к которому, по мнению авторов, со стороны врачей различных специальностей необоснованно низкий. На примере клинической эндокринологии данного незаслуженно забытого гормона не только показана его важная роль в поддержании уровня диуреза и сосудистого тонуса (классические эффекты), но и кратко представлен спектр его неклассических метаболических эффектов, реализуемых в тесном контакте с другими механизмами гормональной регуляции организма. По этой причине последствия нелеченой ноктурии из-за дефицита вазопрессина (АДГ), о которых также идет речь в данном обзоре, для здоровья, продолжительности и качества жизни оказываются очень драматичными, особенно для стареющего человека. На основе доказательной медицины проведен обзор эффективности и безопасности применения синтетического аналога вазопрессина (АДГ) – десмопрессина – у пациентов с ноктурией. Результаты анализа свидетельствуют о том, что в настоящее время эта группа препаратов является препаратами выбора для лечения ноктурии вследствие суточной и/или ночной полиурии, вызванной дефицитом вазопрессина (АДГ).

Ключевые слова: вазопрессин (антидиуретический гормон), ноктурия, полиурия, патогенез, десмопрессин, доказательная медицина, фармакотерапия

Введение

Длительное время патофизиология и нейрофизиология, а тем более эндокринология ночного мочеиспускания в нашей стране практически не изучалась. В отечественной урологической литературе мочеиспускание ночью обозначалось двумя терминами – «никтурия» и «ноктурия», при этом в данные понятия вкладывался совершенно разный смысл. О никтурии говорили в тех случаях, когда пациент вставал мочиться ночью в связи с увеличением ночного диуреза. Последний традиционно связывался либо с сердечно-сосудистой недостаточностью, либо с ранней стадией хронической почечной недостаточности. Под термином «ноктурия» понимали такое нарушение мочеиспускания, при котором пациент вынужден был мочиться ночью из-за ирритативных симптомов. Главным дифференциально-диагностическим тестом для разграничения этих патологических состояний служил однократный объем мочеиспускания – при ноктурии он был существенно меньше, чем при никтурии [1]. Ночное мочеиспускание у мужчин как раньше, так и сейчас урологи ассоциируют прежде всего с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. О ноктурии у женщин в учебниках по урологии не упоминается до сих пор. Таким образом, долгое время отсутствие доказательных крупномасштабных исследований феномена ночного мочеиспускания отражалось на взглядах урологов на эту проблему, о которой знали мало, а как лечить не знали вовсе. Повышенный интерес к феномену ночных мочеиспусканий в конце 90-х годов XX века был вызван тем, что появившиеся методы исследования (в том числе ставшие классикой жанра уродинамические исследования и суточный уродинамический мониторинг) показали клиническую неоднородность пациентов с точки зрения гендерной этиологии и патогенеза симптома. Это привело к необходимости пересмотра и стандарти-

зации терминов. В 2002 г. комитетом Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society) для обозначения симптома ночного мочеиспускания был предложен единый термин «ноктурия», под которым понималась необходимость вставать ночью один и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря [2]. Это событие привнесло определенный дисконформ в привычный терминологический стереотип мышления большинства российских врачей [3, 4]. Дело в том, что ноктурия и никтурия являются синонимами: *noctui* (лат.) – ночь и *nyctos* (греч.) – ночь. По мнению Е.Л. Вишневого и соавт. (2007), в окончательном виде термином «ноктурия» правильнее было бы обозначать мочеиспускание ночью, а термином «никтурия» – повышенное мочеобразование в ночное время [5]. Но согласно принятой большинством урологов терминологии аномально повышенный ночной диурез определяется как ночная полиурия. Ночная полиурия, согласно современным представлениям, является одним из патогенетических механизмов ночного мочеиспускания, то есть собственно ноктурии. Следовательно, хотя в клинической практике для обозначения ночных мочеиспусканий термины «ноктурия» и «никтурия» сегодня используются как равноправные, вкладывать в них нужно только один смысл – необходимость вставать мочиться ночью более одного раза. В этой связи предпочтение следует отдавать термину «ноктурия» как наиболее правильному с точки зрения патофизиологии, а также с целью стандартизации исследований, диагностических и терапевтических процедур [6, 7]. Сегодня уже накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что ноктурия напрямую связана с возрастом и является неспецифическим маркером инволюционных и метаболических нарушений в мочевой системе – старения. По этой причине она одинаково часто наблюдается и прогрессирует у лиц обоего пола и имеет гораздо боль-

шее диагностическое и прогностическое значение, чем то, которое ей до сих пор придает большинство врачей. Здоровый человек не должен прерывать ночной сон из-за потребности вставать мочиться. Даже однократная ноктурия рассматривается в настоящее время как патологическое состояние, требующее комплексной диагностики и максимально ранней коррекции с целью улучшения качества жизни человека. Появление ноктурии всегда свидетельствует о гормонально-метаболическом неблагополучии и нарушениях энергетического обеспечения и метаболизма органов мочевой системы вследствие митохондриальной дисфункции как уrogenитального тракта, так и всех регулирующих его систем (прежде всего нервной, сосудистой и эндокринной) в процессе старения человека [8–10].

Эпидемиология ноктурии

Ноктурия (ночное мочеиспускание) – один из наиболее частых и тягостных симптомов нижних мочевых путей (СНМП) как у мужчин, так и у женщин [11–13]. Частота однократной ноктурии у молодых мужчин 20–40 лет составляет в среднем в популяции 11–35,2%, двукратной ноктурии – 2–16,6%. Аналогичные показатели для женщин достигают 20,4–43,9% и 4,4–18% соответственно [14]. Среди лиц старше 70 лет однократную ноктурию отмечают 35–93% мужчин и 74,1–77,1% женщин, двукратную – 29–59,3 и 28,3–61,5% соответственно [15]. По данным крупного национального исследования, проведенного в США, у лиц в возрасте 45–50 лет частота однократной ноктурии составила 31%, а 14,2% опрошенных сообщили о двух и более эпизодах ночного мочеиспускания [16].

Помимо того что ноктурия – самый частый симптом нарушения мочеиспускания у стареющего мужчины, это патологическое состояние заметно опережает по времени появление других СНМП. Согласно имеющимся данным, у мужчин старше 50 лет частота ноктурии в среднем со-

ставляет 58,9%. В то же время учащение мочеиспускания отмечают всего 35,9% мужчин, а симптомы обструкции – 27,7%, причем оба этих симптома дают о себе знать только после того, как у мужчины сформируется как минимум однократная ноктурия [17]. Как показали результаты крупнейшего исследования EPIC Study (2006), в которое было включено 19 165 взрослых жителей Европы и Канады, помимо того, что частота ноктурии увеличивается с возрастом, все чаще ноктурия отмечается у молодых мужчин. Более трети мужчин младше 40 лет уже страдают ноктурией, а 13–17% пациентов в этой возрастной группе встают мочиться ночью более двух раз [16, 17].

Современный патогенез ноктурии

Патофизиология и патогенез ноктурии тесно связаны с четырьмя основными механизмами:

- 1) общим увеличением объема мочи (24-часовая полиурия);
- 2) увеличением выработки мочи только ночью (ночная полиурия);
- 3) постоянным или только ночным уменьшением емкости мочевого пузыря;
- 4) любым (первичным или вторичным) расстройством ночного сна (табл. 1) [10, 18].

В норме у здорового взрослого человека в течение суток объем продуцируемой мочи не превышает 40 мл/кг. Термин «24-часовая полиурия» обозначает, что общий объем продуцируемой за 24 часа мочи превышает 40 мл/кг, что рас-

сматривается уже как нарушение суточного диуреза [11].

Ночная полиурия устанавливается на основании превышения ночного диуреза над дневным на 20–33%. Эта доля называется индексом ночной полиурии. В норме доля ночного диуреза от общего суточного количества образующейся мочи варьирует от 14% у молодых людей до 34% у людей старше 65 лет [19].

Есть и другие методы оценки адекватности ночного диуреза. Например, объем ночного диуреза у здорового человека не должен превышать 0,9 мл/мин (или 90 мл/ч), что зависит не только от объема мочи, но и от продолжительности сна (норма – не менее восьми часов) [20].

Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы ноктурии [10, 18]

Механизм	Наиболее частые причины
Нарушения сна	Первичные нарушения сна (инсомния, синдром беспокойных ног, нарколепсия, нарушения возбудимости) Вторичные нарушения сна (патология сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, эндокринные нарушения) Неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, деменция, эпилепсия) Психиатрические заболевания (депрессия, тревожность) Хронические болевые синдромы Алкоголь Медикаменты (кортикостероиды, диуретики, бета-адреноблокаторы, тиреоидные гормоны, психотропные средства, антиконвульсанты)
24-часовая полиурия (24-часовой объем мочи > 40 мл/кг)	Сахарный диабет Несахарный диабет Первичная полидипсия Гиперкальциемия Медикаменты (диуретики, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, тетрациклин, литий, ингибиторы карбоангидразы)
Ночная полиурия	Периферические отеки/секреция предсердного натрийуретического пептида – пептидного гормона, секретируемого кардиомиоцитами и являющегося мощным вазодилататором (застойная сердечная недостаточность, автономная нейропатия, венозостаз, лимфостаз, поражения печени, гипоальбуминемия/мальабсорбция, нефротический синдром) Повышенное потребление воды Ночной прием жидкости Суточные дефекты секреции АДГ (включая поражения центральной нервной системы и гипоталамо-гипофизарной области, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мутации гена вазопрессина) Медикаменты (диуретики, этанол, стероиды) Почечные тубулярные дисфункции (включая сахарный диабет и альбуминурию) Синдром обструктивного ночного апноэ
Снижение емкости мочевого пузыря	Синдром хронической мочепузырной боли Инфравезикальная обструкция Гиперактивный детрузор Рак нижних мочевых путей Камни нижних мочевых путей Старение детрузора (ишемия и гипоксия) Пузырные дисфункции с большим количеством остаточной мочи Нейропатия мочевого пузыря Дефицит половых гормонов

Ночная или суточная полиурия – одна из наиболее частых причин ноктурии у взрослых, особенно в пожилом возрасте [21]. Чем старше человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время: после 50 лет общий объем продуцируемой мочи ночью удваивается – это неизбежный атрибут старения [5, 21]. Ноктурия развивается, когда ночной объем мочи (то есть общий объем мочи, выделяемой ночью, в том числе при первом утреннем мочеиспускании) превышает максимальный объем мочеиспускания, зависящий от функциональной способности (емкости) мочевого пузыря. Последняя может отличаться в ночное время по сравнению с дневными параметрами [10, 18]. Именно ночная и/или суточная полиурия – это ключевой фактор современного патогенеза ноктурии, связанный с характерным для старения дефицитом вазопрессина.

Клиническая эндокринология вазопрессина

Вазопрессин (известный также как аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон – АДГ, аргипрессин) представляет собой пептидный гормон с очень коротким периодом полураспада, составляющим 16–24 минуты [22, 23]. АДГ синтезируется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в виде предшественника – препроАДГ, который сначала там же трансформируется в проАДГ, а затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в нейрогипофиз. Во время транспортировки происходит так называемый процессинг: проАДГ расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид с молекулярной массой 1100 Да) и белок нейрофизин. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь происходит путем экзоцитоза и опосредуется зависимыми от кальция механизмами. В крови и тканевой жидкости АДГ легко проникает сквозь стенки капилляров почечных клубочков. Различают два типа рецепторов к вазопрессину, посредством которых он оказывает свое дей-

ствие – V1 и V2. Вазопрессинового рецепторы – это классические мембранные рецепторы, сопряженные с гетеротримерными G-белками. V1A- и V1B-рецепторы связаны с Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. V1A(V1R)-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе. V1B(V3)-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора [22, 23]. Они отвечают за поведенческую и нейроэндокринную адаптацию к стрессу, а также имеют значение при некоторых психиатрических состояниях, в частности депрессиях. V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала. Локализованы преимущественно в почках, на них направлено действие многих лекарств для борьбы с несхарным диабетом. В центральной нервной системе эти рецепторы могут быть потенциальной мишенью при коррекции когнитивных расстройств [24]. Разрушение АДГ происходит в головном мозге, печени и почках. В физиологических условиях главным регулятором секреции АДГ является осмолярность плазмы,

которая воспринимается осморорецепторами гипоталамуса, почек и печени. Осморорецепторы гипоталамуса очень чувствительны к колебаниям осмолярности: ее сдвиг всего на 1% приводит к заметным изменениям секреции АДГ. При уровне осмолярности плазмы ниже пороговой (< 280 мосм/кг) секреция АДГ тормозится, что приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. При повышении осмолярности плазмы секреция АДГ усиливается, по достижении уровня 295 мосм/кг концентрация АДГ становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта. На фоне одновременной активации механизмов утоления жажды это приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма. Еще одним важным механизмом регуляции секреции АДГ является объем циркулирующей крови, влияние которого опосредовано барорецепторами легочной артерий и вен (кардиопульмонарные барорецепторы системы низкого давления). Барорецепторная система регуляции секреции АДГ менее чувствительна, чем осморорецепторная система регуляции. Например, для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение объема циркулирующей крови в сосудах малого круга крово-

Таблица 2. Факторы, влияющие на секрецию АДГ [23]

Стимуляторы секреции АДГ	Ингибиторы секреции АДГ
Простагландин E2 Наркотические анальгетики Никотин Бета-адреномиметики Ангиотензинамид Средства для наркоза Гипоксия Гиповолемия Гипотония Гиперкапния Тошнота (кетонацидоз, укачивание, вазовагальные приступы, прием цитостатиков) Клофибрат Антиконвульсанты (карбамазепин) Метоклопрамид Барбитураты Гистамин Ацетилхолин	Гиперволемия Гипертония Альфа-адреномиметики Предсердный натрийуретический гормон Алкоголь Фенитоин

обращения на 5–10%, в то время как такую же стимуляцию секреции АДГ может вызвать сдвиг осмолярности плазмы всего на 1%. Однако обе системы регуляции секреции АДГ активно взаимодействуют [25]. Кроме того, на секрецию АДГ оказывают влияние и многие другие факторы (табл. 2) [23].

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин обладает двумя важнейшими физиологическими эффектами. Первый – антидиуретический: удержание воды в организме посредством увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, опосредованное рецепторами к АДГ типа V2. Второй – вазопрессорный, связанный с увеличением периферического сосудистого сопротив-

ления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме. В физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ не является преобладающим, поскольку увеличение секреции АДГ повышает артериальное давление не более чем на 5–10 мм рт. ст. Однако в патологических условиях выраженной потери жидкости (например, при неукротимой рвоте) именно активация секреции АДГ дополнительно приводит к значимому вазопрессорному эффекту, направленному на поддержание центральной гемодинамики (централизация кровообращения), что является важнейшей защитно-адаптивной реакцией организма. Однако указанными классическими эффектами АДГ дело не ограничивается, на что есть несколько

причин. Во-первых, АДГ не действует в организме изолированно, он находится в тесном взаимодействии с другими гормонами, в том числе осуществляя классические эффекты (рис. 1) [26–28]. Во-вторых, в настоящее время установлены и другие важные физиологические эффекты АДГ, кроме регуляции диуреза, объема циркулирующей крови и тонуса сосудистой стенки. Так, АДГ участвует в регуляции уровней глюкозы, инсулина и солей в крови, что позволяет некоторым авторам рассматривать АДГ как своеобразный метаболический сенсор [29].

В головном мозге АДГ участвует в регуляции социального поведения и, возможно, в механизмах памяти [30, 31]. Сообщается также о выявленной корреляции между особенностями гена экспрессии АДГ и крепостью семейных отношений у людей [32]. Рецепторы вазопрессина V1A задействованы в регуляции социального поведения, а именно в нахождении партнера, отцовском инстинкте у животных и отцовской любви у мужчин [33].

За счет ассоциированного дефицита мелатонина – гормона эпифиза, регулирующего цикл «сон – бодрствование», при дефиците АДГ нередко возникает инсомния. Последняя является независимым предиктором, ухудшающим качество жизни и способствующим ускорению процессов биологического старения [34, 35].

Таким образом, сегодня можно говорить о наличии у вазопрессина не только классических, но и широкого спектра неклассических антидиуретических и невазопрессорных физиологических эффектов (рис. 2) [33].

Клинические проявления нарушений секреции вазопрессина

Избыточная секреция АДГ в нейروهипофизе или каком-либо другом эктопическом его источнике (чаще всего эктопическая секреция АДГ сопровождается онкологической патологией – бронхогенный рак легкого, злокачественные

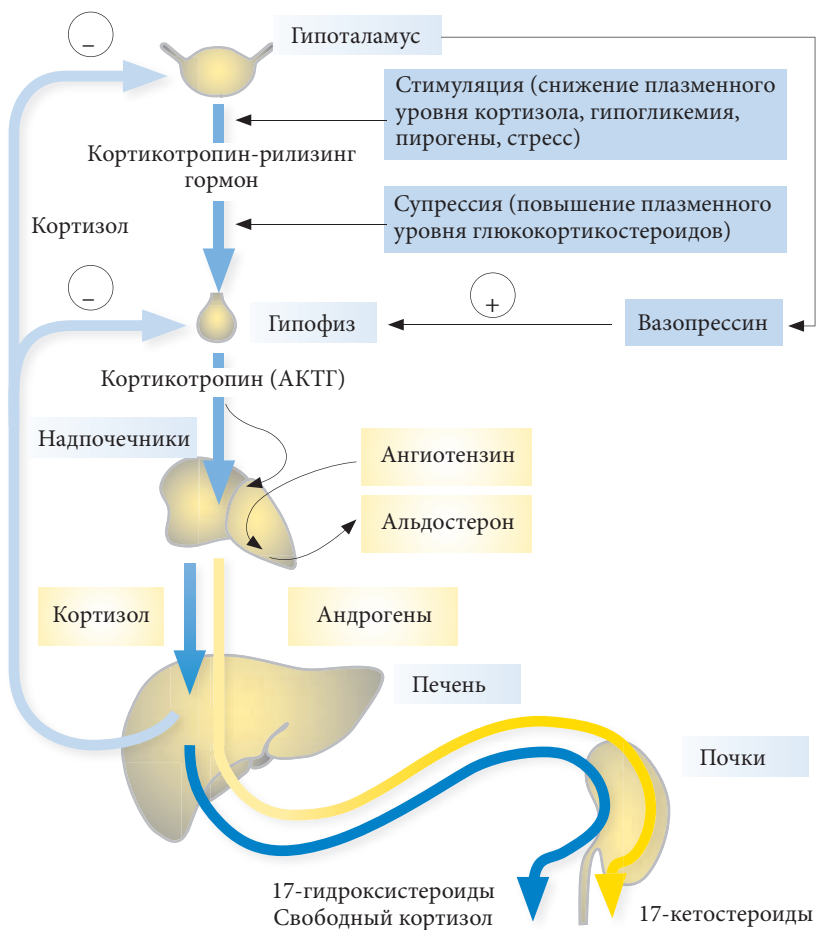


Рис. 1. Схема взаимодействия вазопрессина с другими гормонами при реализации своих классических физиологических эффектов [26–28]

опухоли поджелудочной, вилочковой желез, двенадцатиперстной кишки) приводит к развитию синдрома Пархона. Последний также известен как синдром неадекватной продукции АДГ, гиперпексический синдром, несахарный антидиабет, синдром гиперсекреции АДГ, синдром Шварца – Бартера, синдром неадекватного диуреза. Первоначально он был описан у больных с эктопической секрецией АДГ на фоне малой клеточной карциномы легких в 1957 г. [36, 37]. Затем выяснилось, что синдром гиперсекреции АДГ наблюдается и при других злокачественных опухолях [38]. Эктопическая секреция АДГ отмечается у 38% больных мелкоклеточным раком легкого, часто наряду с секрецией адренокортикотропного гормона. Развитие гипонатриемии на фоне неадекватной гиперпродукции АДГ при мелкоклеточном раке легкого – плохой прогностический признак заболевания [39]. Синдром гиперсекреции АДГ встречается и при других заболеваниях, в частности при заболеваниях центральной нервной системы и легких, а также после хирургических вмешательств. Его причиной может быть прием многих лекарственных средств, в том числе противоопухолевых (винкристина, ифосфамида, циклофосфамида, цисплатина, левамизола, мелфалана) [40]. Синдром гиперсекреции АДГ характеризуется гипонатриемией, гипоосмоляльностью плазмы и относительной гиперосмоляльностью мочи (более 100 мосм/кг) при нормальном объеме внеклеточной жидкости и циркулирующей крови. Объем внеклеточной жидкости обычно в норме (возможно незначительное увеличение объема внутрисосудистой жидкости), выведение натрия равно его поступлению (концентрация натрия в моче превышает 40 ммоль/л). Функция почек, надпочечников, щитовидной железы в норме. Концентрация калия в плазме и показатели кислотно-щелочного равновесия не изменены. Синдром гиперсекреции АДГ

часто сочетается с гипоурикемией, обусловленной повышенным выведением мочевой кислоты вследствие увеличения объема внутрисосудистой жидкости. В большинстве случаев синдром гиперсекреции АДГ клинически не проявляется. Тяжесть симптомов зависит от того, насколько выражена гипонатриемия и как быстро она развивается. К ранним симптомам относятся потеря аппетита, депрессия, сонливость, раздражительность, спутанность сознания, мышечная слабость и выраженные изменения личности. Когда уровень натрия в плазме падает ниже 110 ммоль/л, возникают патологические разгибательные рефлекс, псевдобульбарные параличи, арефлексия. Дальнейшее снижение уровня натрия в плазме приводит к коме, судорогам и смерти [41]. Лечение синдрома гиперсекреции АДГ включает в себя устранение по возможности основной причины, его вызвавшей, мощную инфузионную терапию (до 1800 мл/сут), назначение мочевины и антагонистов рецепторов к вазопрессину (демеклоциклина, кониваптана – антагонистов V1A и V2-рецепторов вазопрессина, толваптана – антагониста V2-рецепторов вазопрессина) [42]. Следствием дефицита АДГ может стать развитие несахарного диабета – хронического заболевания, встречающегося у лиц обоего пола любого возраста. Причина развития несахарного диабета кроется в нарушении функции синтеза АДГ гипоталамусом или гипофизом, что приводит к характерным клиническим симптомам заболевания – полиурии (выделение 6–15 л мочи в сутки) и полидипсии (жажда). Чаще всего им страдают люди в возрасте от 18 до 25 лет, но популяционная заболеваемость составляет менее 3 на 100 000 населения, поэтому несахарный диабет относят к сравнительно редким заболеваниям [43, 44]. Интерес к дефициту АДГ вызван его участием в механизмах патогенеза ноктурии – ночной и суточ-

ной полиурии, которые сегодня приобретают самостоятельное клиническое междисциплинарное значение в связи с ростом распространенности и негативным влиянием на качество жизни человека в любом возрасте (с учетом того, что в большей степени негативные гормонально-метаболические последствия ноктурии сказываются на состоянии здоровья стареющих людей) [45, 46].

Гормонально-метаболические последствия нелеченой ноктурии

Помимо того что ноктурия является самым распространенным из всех нарушений мочеиспускания, характерных для стареющего человека, она также оказывает самое негативное влияние на качество жизни по сравнению с другими СНМП [17, 45]. Кроме того, ноктурия лидирует по частоте среди хронических заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни [14]. Можно со всей определенностью и достоверностью утверждать, что появление ноктурии свидетельствует о значительном усилении коморбидных заболеваний у пожилого человека, что достоверно и независимо повышает риск летального исхода. Кроме того, наличие ноктурии практически одинаково ухудшает показатели выживаемости у представителей обоего пола (рис. 3) [46–48].



Рис. 2. Неклассические физиологические эффекты вазопрессина [29–33]

Сегодня хорошо известно, что nocturia достоверно связана с другими гормонально-метаболическими и соматическими проблемами старения, включая метаболический синдром, нарушения функции кишечника, ожирение, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, бессонницу, сердечную недостаточность, остеопороз, падения и связанные с ними переломы, тревогу и депрессию, хронические заболевания почек, андрогенный дефицит у мужчин, дефицит гормона D (рис. 4) [49–59].

Негативное влияние на качество жизни оказывает не столько nocturia, сколько тот каскад гормонально-соматических проблем, который она запускает. При этом одни проблемы впервые появляются при старении, а другие на фоне nocturia начинают катастрофически прогрессировать [60].

Коррекция дефицита вазопрессина как патогенетическая опция в управлении nocturiей

В настоящее время препаратом выбора при выявленном дефиците вазопрессина является его полный аналог – десмопрессин, наиболее изученный препарат из всех предложенных для эффективного управления ночной/суточной полиурией в рамках симптома nocturiей [61–78].

Десмопрессин – это структурный аналог естественного гор-

мона аргинин-вазопрессина с выраженным антидиуретическим действием. Десмопрессин получен в результате изменений в строении молекулы вазопрессина – дезаминирование L-цистеина и замещение 8-L-аргинина на 8-D-аргинин.

Десмопрессин увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному влиянию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с вазопрессином, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов.

В отличие от вазопрессина десмопрессин действует более длительно и не вызывает повышения артериального давления. Десмопрессин способствует концентрированию мочи в ночное время за счет воздействия на специфические V2-рецепторы в дистальных канальцах почек, таким образом содействуя уменьшению объема выделяемой мочи и одновременному повышению ее осмолярности при одновременном снижении осмолярности плазмы крови. Итог механизма действия десмопрессина – снижение ночного/суточного диуреза и частоты мочеиспусканий, в том числе в ночное время. Поэтому к традиционным показаниям к применению десмопрессина (несахарный диабет центрального генеза и первичный ночной энурез у детей старше шести лет) несколько лет назад добавилось еще одно. В 2011 г. Европейская ассоциация урологов одобрила препарат в качестве средства для лечения ночной полиурии у мужчин и женщин. В настоящее время десмопрессин остается в соответствующих рекомендациях по ведению пациентов с СНМП, включая инфравезикальную обструкцию [79].

На российском рынке с 2011 г. представлен десмопрессин отечественного производства – препарат Натива (ООО «Натива», Россия) в виде таблеток для перорального приема. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,1 мг на ночь. При отсутствии эффекта в течение семи дней дозу увеличивают до 0,2 мг и в последующем с частотой не более одного раза в неделю доводят ее до 0,4 мг. Следует помнить об опасности задержки жидкости в организме.

В доступной научной литературе имеются результаты около 20 клинических рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности десмопрессина в качестве специфического лечения nocturiей по сравнению с плацебо. В этих работах изучалось течение nocturiей у пациентов с особыми патологическими состояниями (рассеянным склерозом и другими множественными неврологическими заболеваниями), а также оценивалась эффективность комбинированной терапии десмопрессином, например с фуросемидом.

Результаты релевантных клинических рандомизированных исследований показали, что десмопрессин достоверно превосходил плацебо с точки зрения уменьшения частоты эпизодов nocturiей. При этом он преимущественно влиял на ночную полиурию: во всех имеющихся на сегодняшний день исследованиях отмечено достоверное уменьшение ночного диуреза.

Согласно результатам имеющихся клинических рандомизированных исследований, десмопрессин можно использовать как у мужчин, так и у женщин с ночной полиурией в индивидуально подобранных в ходе титрации минимально эффективных дозах. Оценка качества жизни также продемонстрировала положительную динамику у больных, принимавших десмопрессин, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Все эти данные соответствуют предыдущим результатам метаанализов опубликованных

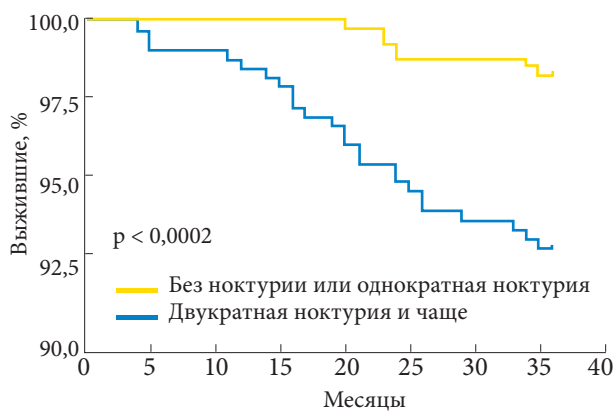


Рис. 3. Показатели выживаемости пожилых мужчин (n = 788, возраст 75 лет) в зависимости от наличия/отсутствия nocturiей [47]

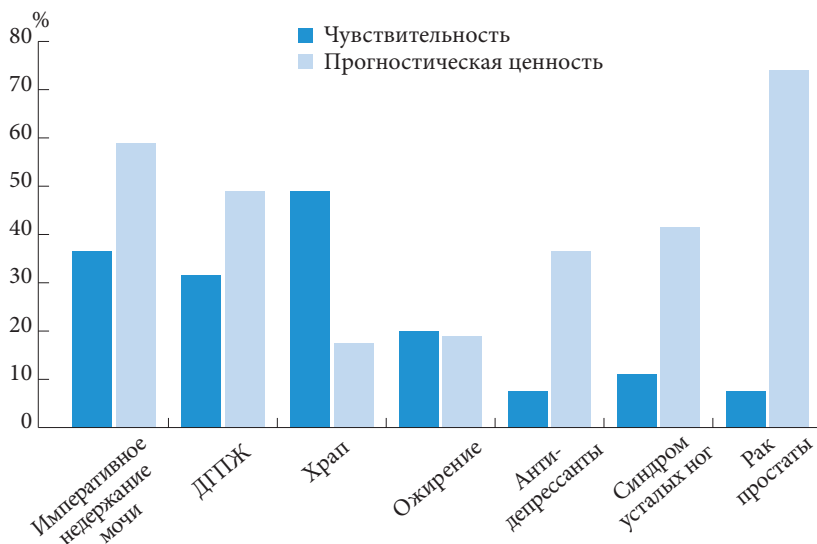
- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез у детей старше 5 лет
- Ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии)



ЛП 001402-281211

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Реклама. NAT/05/2015



Примечание. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Рис. 4. Чувствительность (частота ноктурии при патологическом состоянии) и положительная прогностическая ценность (частота патологического состояния при ноктурии) ноктурии и других патологических состояний [54]

клинических рандомизированных исследований и в целом поддерживают объективность и высокий уровень доказательности в отношении целесообразности применения десмопрессина для лечения ночной полиурии у взрослых [80–82].

Один из последних метаанализов (2014) основан на результатах десяти клинических рандомизированных исследований эффективности десмопрессина при ноктурии (n = 2191). Был сделан вывод о том, что десмопрессин в дозе 25 мкг или выше достоверно снижал объем ночного мочеиспускания и продлевал время до появления первого позыва на мочеиспускание. Доза десмопрессина 100 мкг увеличивала длительность ночного сна без необходимости вставать мочиться как минимум на один час по сравнению с плацебо, а более высокие дозы не приводили к дальнейшему улучшению результатов лечения.

Наиболее часто на фоне приема десмопрессина отмечались такие побочные эффекты, как гипонатриемия и головная боль, более серьезные нежелательные явления возникали реже [83].

Таким образом, десмопрессин (препарат «Натива», ООО «Натива», Россия) представляется современным и безопасным препаратом для коррекции ноктурии в общей популяции. С осторожностью следует использовать препарат у пожилых людей из-за риска развития гипонатриемии (необходимо титровать дозу и осуществлять контроль за натрием плазмы в процессе терапии), а также у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких из-за редких случаев развития дыхательной недостаточности [83].

Заключение

Ноктурия – это широко распространенный ассоциированный с возрастом симптом с множественным потенциальных базовых патофизиологических механизмов, многие из которых имеют негативные последствия, прямо или косвенно угрожающие жизни стареющего человека, независимо от его пола.

Сегодня термин «ноктурия» знаком врачам многих специальностей. Это объясняется общностью клинических проявлений

различных заболеваний нижних мочевых путей и у мужчин, и у женщин. При этом в основе ноктурии лежат однотипные патофизиологические механизмы, которые возникают при нарушениях гормональной регуляции всех органов мочевой системы, обусловленных биологическим старением. В настоящее время такому подходу отдан приоритет в понимании физиологии и патогенеза ночного мочеиспускания. Для того чтобы сделать более определенные выводы о перспективах патогенетической фармакотерапии ноктурии, необходимо:

- достичь междисциплинарного консенсуса относительно роли каждого механизма и метода оценки ноктурии;
- адекватно оценить и охарактеризовать общую популяцию пациентов с ноктурией;
- достичь дальнейшей интеграции и подчеркнуть важность адекватной оценки всех характеристик ноктурии для эффективного управления ею;
- систематически оценивать качество жизни и качество сна с помощью проверенных в клинических испытаниях инструментов;
- уточнить роль поведенческих и интервенционных методов лечения в управлении ноктурией;
- уточнить роль нарушений гормональной регуляции мочеобразования и мочевыведения в патогенезе полиурии и ноктурии;
- оценить клиническую эффективность восстановления нормального гормонального фона среди других направлений лечения ночного мочеиспускания.

Совершенно очевидно, что прогресс в области нашего понимания патофизиологической сущности ноктурии и соответственно прорыв в ее фармакологической патогенетической коррекции может быть достигнут только на позициях междисциплинарной и интегративной клинической медицины XXI века. ☺

Литература

- Урология: учебник для медицинских вузов / под общ. ред. Н.А. Лопаткина. М.: Медицина, 1982.
- Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. Suppl. 3. P. 11–15.
- Van Dijk L., Kooij D.G., Schelevis F.G. Nocturia in Dutch adult population // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. № 7. P. 644–648.
- Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕРА, 2001.
- Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная nocturia. М.: АНМИ, 2007.
- Тюзиков И.А., Греков Е.А., Анетов С.С. и др. Nocturia: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 3. С. 113–122.
- Abrams P, Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
- Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Nocturia как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // *Клиническая нефрология.* 2014. № 5. С. 48–55.
- Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Патогенез, диагностика и современная фармакотерапия nocturii // *Клиническая нефрология.* 2014. № 6. С. 45–57.
- Cornu J.N., Abrams P, Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 877–890.
- Irwin D.E., Milsom I, Hunskar S. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. № 6. P. 1306–1314.
- Boongird S., Shah N., Nolin T.D., Unruh M.L. Nocturia and aging: diagnosis and treatment // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010. Vol. 17. № 4. P. 27–40.
- Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 3. P. 352–360.
- Bosch J.L., Weiss J.P. The prevalence and causes of nocturia // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 1. Suppl. P. 86–92.
- Zachoval R., Krhut J., Sottner O. et al. Nocturia, incidence, ethiology, diagnostics // *Ceska Gynekol.* 2013. Vol. 78. № 6. P. 566–572.
- Coyne K.S., Zhou Z., Bhattacharyya S.K. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA // *BJU Int.* 2003. Vol. 92. № 9. P. 948–954.
- Miranda E.D., Gomes C.M., Torricelli F.C. et al. Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on quality of life of men from a community setting // *Int. Neurourol. J.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 86–90.
- Weiss J., Wein A., van Kerrebroeck P.E. et al. Nocturia: new directions // *Neurourol. Urodyn.* 2011. Vol. 30. № 5. P. 700–703.
- Weiss J.P., Weinberg A.C., Blaivas J.G. New aspects of the classification of nocturia // *Curr. Urol. Rep.* 2008. Vol. 9. № 5. P. 362–367.
- Weiss J.P., Bosch J.L., Drake M. et al. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011 // *Neurourol. Urodyn.* 2012. Vol. 31. № 3. P. 330–339.
- Weiss J.P., van Kerrebroeck P.E., Klein B.M., Nørgaard J.P. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1358–1363.
- Caldwell H.K., Young W.S. III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides* / ed. by A. Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
- Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
- Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
- Den Ouden D.T., Meinders A.E. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review // *Neth. J. Med.* 2005. Vol. 63. № 1. P. 4–13.
- Hammock E.A. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin // *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 40. № 1. P. 24–42.
- Bichet D.G. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions // *Clin. Kidney J.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
- Knepper M.A., Kwon T.H., Nielsen S. Molecular physiology of water balance // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 14. P. 1349–1358.
- Song Z., Levin B.E., Stevens W., Sladek C.D. Supraoptic oxytocin and vasopressin neurons function as glucose and metabolic sensors // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. Vol. 306. № 7. P. 447–456.
- Heinrichs M., von Dawans B., Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 548–557.
- Carter C.S., Grippio A.J., Pournajafi-Nazarloo H. et al. Oxytocin, vasopressin and sociality // *Prog. Brain Res.* 2008. Vol. 170. P. 331–336.
- Walum H., Westberg L., Henningsson S. et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008. Vol. 105. № 37. P. 14153–14156.
- Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the non-pressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2. ID 19.
- Luboshitzky R. Endocrine activity during sleep // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 13. № 1. P. 13–20.
- Juszczak M., Roszczyk M., Kowalczyk E., Stempniak B. The influence of melatonin receptors antagonists, luzindole and

андрология

- 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4-P-PDOT), on melatonin-dependent vasopressin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the rat hypothalamo-hypophysial system. In vitro and in vivo studies // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 65. № 6. P. 777–784.
36. *Krysiak R., Okopień B.* Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Przegl. Lek.* 2014. Vol. 71. № 5. P. 277–285.
 37. *Frouget T.* The syndrome of inappropriate antidiuresis // *Rev. Med. Interne.* 2012. Vol. 33. № 10. P. 556–566.
 38. *Matsuura T.* Hyponatremia in cancer patients // *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2012. Vol. 54. № 7. P. 1016–1022.
 39. *Tai P., Yu E., Jones K. et al.* Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 53. № 2. P. 211–215.
 40. *Ramos-Levi A.M., Duran Rodriguez-Hervada A., Mendez-Bailon M., Marco-Martinez J.* Drug-induced hyponatremia: an updated review // *Minerva Endocrinol.* 2014. Vol. 39. № 1. P. 1–12.
 41. *Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A. et al.* Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. № 11. Suppl. 1. P. S1–21.
 42. *Verbalis J.G., Grossman A., Höybye C., Runkle I.* Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 7. P. 1201–1207.
 43. *Saborio P., Tipton G.A., Chan J.C.* Diabetes insipidus // *Pediatr. Rev.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 122–129.
 44. *Babiker A.M., Al Jurayyan N.A., Al Jurayyan R.N. et al.* The Clinical pattern of diabetes insipidus in a large university hospital in the Middle East // *J. Trop. Pediatr.* 2015. Vol. 61. № 2. P. 100–105.
 45. *Hernández C., Estivill E., Prieto M., Badía X.* Nocturia in Spanish patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 1033–1038.
 46. *Jackson S.* Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aethiology and diagnosis // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. Suppl. 1. P. 5–8.
 47. *Nakagawa H., Niu K., Hozawa A. et al.* Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. № 4. P. 1413–1418.
 48. *Eustice S., Wragg A.* Nocturia and older people // *Nurs. Times.* 2005. Vol. 101. № 29. P. 46–48.
 49. *Graham J.N.Jr., Desroches B.R., Weiss J.P.* Nocturia causes vary with each decade // *Curr. Opin. Urol.* 2014. Vol. 24. № 4. P. 358–362.
 50. *Mobley D.F., Baum N.* Etiology, evaluation, and management of nocturia in elderly men and women // *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126. № 2. P. 147–153.
 51. *Carlson B.W., Palmer M.H.* Nocturia in older adults: implications for nursing practice and aging in place // *Nurs. Clin. North Am.* 2014. Vol. 49. № 2. P. 233–250.
 52. *Sağlam H.S., Gökkaya C.S., Salar R. et al.* The effects of age, metabolic syndrome, nocturnal polyuria and sleep disorders on nocturia // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 489–494.
 53. *Vaughan C.P., Auvinen A., Cartwright R. et al.* Impact of obesity on urinary storage symptoms: results from the FINNO study // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 4. P. 1377–1382.
 54. *Yoshimura K., Kamoto T., Tsukamoto T. et al.* Seasonal alterations in nocturia and other storage symptoms in three Japanese communities // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 5. P. 864–870.
 55. *Liao C.H., Chiang H.S., Yu H.J.* Serum testosterone levels significantly correlate with nocturia in men aged 40–79 years // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 631–635.
 56. *McKeigue P.M., Reynard J.M.* Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension // *Lancet.* 2000. Vol. 355. № 9202. P. 486–488.
 57. *Vaughan C.P., Johnson T.M. II, Goode P.S. et al.* Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 6. P. 1292–1297.
 58. *Lu Z., Gao Y., Tan A. et al.* Increased high-sensitivity C-reactive protein predicts a high risk of lower urinary tract symptoms in Chinese male: results from the Fangchenggang area male health and examination survey // *Prostate.* 2012. Vol. 72. № 2. P. 193–200.
 59. *Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. et al.* Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 2. P. 616–624.
 60. *Yoshimura K.* Correlates for nocturia: a review of epidemiological studies // *Int. J. Urol.* 2012. Vol. 19. № 4. P. 317–329.
 61. *Asplund R., Sundberg B., Bengtsson P.* Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study // *BJU Int.* 1999. Vol. 83. № 6. P. 591–595.
 62. *Lose G., Lalos O., Freeman R.M., van Kerrebroeck P.* Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. № 4. P. 1106–1113.
 63. *Mattiasson A., Abrams P., van Kerrebroeck P. et al.* Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men // *BJU Int.* 2002. Vol. 89. № 9. P. 855–862.
 64. *Rezakhaniha B., Arianpour N., Siroosbakhsh S.* Efficacy of desmopressin in treatment of nocturia in elderly men // *J. Res. Med. Sci.* 2011. Vol. 16. № 4. P. 516–523.
 65. *Van Kerrebroeck P., Rezapour M., Cortesse A. et al.* Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. № 1. P. 221–229.
 66. *Cannon A., Carter P.G., McConnell A.A., Abrams P.* Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 20–24.
 67. *Hvistendahl G.M., Riis A., Nørgaard J.P., Djurhuus J.C.* The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. № 6. P. 804–809.
 68. *Johnson T.M., Burridge A., Issa M.M. et al.* The relationship between the action of arginine vasopressin and re-

- sponsiveness to oral desmopressin in older men: a pilot study // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55. № 4. P. 562–569.
69. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 1. P. 219–223.
 70. Fu F.G., Lavery H.J., Wu D.L. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. № 3. P. 312–316.
 71. Eckford S.D., Swami K.S., Jackson S.R., Abrams P.H. Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis // Br. J. Urol. 1994. Vol. 74. № 6. P. 733–735.
 72. Fredrikson S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. 1996. Vol. 94. № 1. P. 31–34.
 73. Valiquette G., Herbert J., Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial // Arch. Neurol. 1996. Vol. 53. № 12. P. 1270–1275.
 74. Hoverd P.A., Fowler C.J. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998. Vol. 65. № 5. P. 778–780.
 75. Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M., Nørgaard J.P. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // NeuroUrol. Urodyn. 2012. Vol. 31. № 4. P. 441–447.
 76. Hilton P., Hertogs K., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1983. Vol. 46. № 9. P. 854–855.
 77. Kinn A.C., Larsson P.O. Desmopressin: a new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis // Scand. J. Urol. Nephrol. 1990. Vol. 24. № 2. P. 109–112.
 78. Hilton P., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female // Br. J. Urol. 1982. Vol. 54. № 3. P. 252–255.
 79. Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). EAU, 2015.
 80. Lose G., Mattiasson A., Walter S. et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P. 1021–1025.
 81. Hvistendahl G.M., Frøkiaer J., Nielsen S., Djurhuus J.C. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 6. P. 2671–2676.
 82. Lower urinary tract symptoms: the management of lower urinary tract symptoms in men / National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guidelines // www.publications.nice.org.uk/lower-urinary-tract-symptoms-cg97.
 83. Ebell M.H., Radke T., Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults // J. Urol. 2014. Vol. 192. № 3. P. 829–835.

Андрология

Vasopressin Deficiency as a Cause of Nocturia and Hormonal-Metabolic Disorders in Men. A Role of Desmopressin in Their Correction

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

In this review we discuss pathogenetic and pharmacotherapeutic aspects underlying nighttime urination (nocturia), which according to the current understanding considered to be a universal age-related gender-free phenomenon as its incidence both in males and females steadily progresses with age. 24-hour and/or nighttime polyuria, reduced bladder reservoir capacity and sleep disorders are the common pathogenetic mechanisms of developing nocturia. First two mechanisms of nocturia are closely related to impaired vasopressin secretion (primarily due to its deficiency), or antidiuretic hormone (ADH), that was unreasonably underappreciated by doctors of different specialties. Not only important role in maintaining level of diuresis and vascular tone ('classic' effects) was demonstrated for this undeservingly forgotten hormone in terms of clinical endocrinology, but also a range of its 'non-classic' metabolic effects was briefly outlined mediated in close contact with other mechanisms of body hormone regulation. Because of this, consequences of untreated nocturia due to vasopressin (ADH) deficiency discussed in our review turn out to be very dramatic for health, quality and expectancy of life especially for aging people. Efficacy and safety of using synthetic vasopressin (ADH) analogue such as desmopressin in patients with nocturia were analyzed from the view of evidence-based medicine. The result of analysis evidence that currently this group of medicines is considered as drugs of choice for treatment of nocturia due to daytime or nighttime polyuria caused by vasopressin (ADH) deficiency.

Key words: vasopressin (antidiuretic hormone), nocturia, polyuria, pathogenesis, desmopressin, evidence-based medicine, pharmacotherapy

¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы
народов

³ Научно-
исследовательский
институт
урологии
им. Н.А. Лопаткина –
филиал
Федерального
медицинского
исследовательского
центра
им. П.А. Герцена

Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Д.А. Гусакова^{1,3}, Л.О. Ворслов²,
Ю.А. Тишова^{1,2}, Е.А. Греков¹, А.М. Фомин^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В статье на основании последних научных данных и результатов собственных клинических исследований проанализированы проблемы мужского здоровья, обусловленные дефицитом витамина D, который, исходя из современных представлений, следует рассматривать как гормон D. Дефицит гормона D – новая неинфекционная эпидемия XXI века, и с патофизиологической точки зрения роль недостаточности гормона D в развитии мужского гипогонадизма, ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, саркопении, депрессии доказана. Все перечисленные гормонально-метаболические проблемы достоверно повышают риск смерти в мужской популяции. Это означает, что дефицит/недостаточность гормона D негативно отражается на качестве и продолжительности жизни мужчин. Кроме того, доказана тесная патогенетическая связь между нарушениями метаболизма гормона D и некоторыми андрологическими заболеваниями (мужским бесплодием, хроническим простатитом и хронической болью, доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы). Следовательно, раннее выявление и своевременная коррекция дефицита/недостаточности гормона D у мужчин представляются весьма эффективной фармакотерапевтической стратегией для патогенетической профилактики и лечения гендерных мужских заболеваний, включая андрологические, поскольку современные стандартные методы не всегда приводят к эффективным результатам.

Ключевые слова: витамин (гормон) D, тестостерон, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дефицит витамина (гормона) D, мужское бесплодие, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

Введение

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в фосфорно-кальциевом гомеостазе и влиянием на минеральную плотность костной ткани. Однако в отличие от других витаминов он не является витамином в классическом понимании этого термина, поскольку поступает в организм в неактивной форме и только за счет двухступенчатого метаболизма превращается в активную гормональную форму [1]. Витамин D оказывает разнообразные биологические эффекты благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, что также отличает его от традиционных витаминов. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм витамина D, относящихся к классу сексостероидов, – D₁, D₂, D₃, D₄, D₅. Только D₃ рассматривают как истинный витамин D. Другие представители этой группы считаются его модифицированными производными [1]. В отличие от других витаминов D в клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной и молочной желез, кишечника, иммунокомпетент-

ных клеток) выявлены специфические рецепторы. Особенности метаболизма витамина D и наличие тканевых ядерных рецепторов к 1-альфа,25-дигидроксивитамину D₃, называемых рецепторами к витамину D (vitamin D receptors – VDR), позволяют рассматривать витамин D как активный гормон, работающий в рамках эндокринной системы D-гормона. Функции этой системы заключаются в способности генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях путем регуляции транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций. При этом активными компонентами D-эндокринной системы являются лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты [2]. Биологическое действие витамина D опосредуется через специфические D-рецепторы, которые распределены в различных тканях [3, 4]. Витамин D связывается с ядерным D-рецептором, что способствует гетеродимеризации X-рецепторов ретиноидов. Это в свою очередь приводит к связыванию витамина D с промоторными локусами генов-мишеней [5]. D-рецепторы также взаимодействуют с другими транскрипционными факторами, например белками и ко-активатором транскрипции и кальцийсвязывающими белками [6]. Это медленный геномный путь, который приводит к изменениям в транскрипции гена в течение нескольких часов и дней [7]. Другой путь взаимодействия с D-рецептором – быстрый негеномный, который реализуется на поверхности клетки и способствует более быстрому реагированию генов – в течение нескольких секунд и минут [8].

Витамин D как активный метаболический гормон D

Витамин D является жирорастворимым витамином, который естественным образом присутствует в ограниченном количестве

продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только при определенных условиях – при попадании ультрафиолетовых солнечных лучей на кожу. Витамин D, образующийся под воздействием ультрафиолетовых солнечных лучей, получаемый из продуктов питания и в виде добавок к пище, биологически инертен. Для активации в организме он должен пройти два процесса гидроксилирования. Первый происходит в печени: витамин D преобразуется в 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D, или кальцитриол. Второе гидроксилирование происходит преимущественно в почках, и его результатом является синтез физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D – 1,25(OH)₂D, или кальцитриола [9]. Несмотря на то что роль и основные функции витамина D известны давно (профилактика рахита у детей, участие в фосфорно-кальциевом обмене), спектр знаний о нем в последнее время значи-

тельно расширился. Сегодня известно, что витамин D, по сути будучи гормоном D, необходим для поддержания физиологических процессов и оптимального состояния здоровья. Рецепторы к витамину D присутствуют в большинстве клеток и тканей организма человека. К биологическим функциям витамина (гормона) D относят торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина и кателицидинов (антимикробных пептидов), ингибирование продукции ренина, противовоспалительное, антигипертензивное и другие действия [1, 2, 9] (рис. 1). В детском и юношеском возрасте адекватные уровни витамина (гормона) D необходимы для обеспечения роста клеток, формирования скелета и роста. Как показали последние эпидемиологические и экспериментальные данные, низкий уровень витамина (гормона) D тесно связан с общей смертностью, развитием сердечно-сосудистых и онкологиче-



Рис. 1. Классические и неклассические эффекты витамина (гормона) D

ческих заболеваний (в основном рака молочной железы, простаты и толстого кишечника), артериальной гипертензии, саркопении, метаболического синдрома, а также инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов у взрослых [10–18].

Дефицит витамина (гормона) D – новая метаболическая пандемия XXI века

Дефицит витамина (гормона) D, который является новой неинфекционной пандемией XXI века среди взрослого населения, проживающего севернее 35-й параллели, обусловлен резким снижением периода пребывания на солнце [2, 9].

У жителей северных стран, где имеют место существенные сезонные различия в уровне естественной освещенности, уровень витамина (гормона) D в крови снижается в темные зимние месяцы, достигая максимальной концентрации в течение лета. При этом пик рождаемости отмечается весной [19]. Подобный парадокс можно объяснить, в частности, сезонными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы и нейротрансмиттеров головного мозга (серотонина, дофамина и эндоргенных опиоидов) [19].

Данные о частоте дефицита витамина (гормона) D в популяции в целом неоднозначные, что во многом обусловлено географией района исследования, уровнем годовой инсоляции, климатом, характером и привычками питания. Однако доподлинно известно, что свыше 50% людей в мире имеют дефицит витамина (гормона) D, среди пожилых людей этот показатель достигает 80–90%. Кроме того, уровень 25(OH)D с возрастом снижается даже у тех, кто проживает в регионах с достаточным уровнем инсоляции [2, 9].

Россияне относятся к группе высокого риска в отношении дефицита витамина (гормона) D в силу указанных географических факторов. На сегодняш-

ний день в России опубликованы результаты пока единичных исследований по распространенности дефицита витамина (гормона) D среди жителей страны. В России, как и в большинстве северных стран, частота дефицита витамина D среди населения приобретает угрожающий характер [20].

В ходе пилотного исследования нами установлено, что тяжелый дефицит витамина (гормона) D (уровень витамина D₃ в крови < 10 нг/мл) имеет место у 5,26% женщин и 5,38% мужчин старше 40 лет с саркопенией. У 26,32% женщин и 27,96% мужчин уровень витамина

в том числе перенесшие шунтирование желудка [9].

Крайне важно учитывать высокий риск развития дефицита витамина (гормона) D у пациентов с ожирением. Витамин (гормон) D – мощный жиросжигающий гормон с антиоксидантными свойствами, и его роль в комплексной терапии ожирения сложно переоценить [22].

Считается, что серьезный дефицит витамина (гормона) D выявляется при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови < 12 нг/мл. Уровни 25(OH)D 12–30 нг/мл свидетельствуют о недостаточности витамина (гормона) D. Оптимальной

Для профилактического поддержания оптимального уровня витамина D могут использоваться монопрепараты. В конце 2014 г. на российском рынке появился комплекс Мульти-табс Витамин D₃. Его суточная доза удовлетворяет суточную физиологическую потребность в витамине D у детей старше трех лет и взрослых

(гормона) D крови составляет около 10–20 нг/мл, у 42,11% женщин и 29,03% мужчин – около 20–29 нг/мл. Дефицит витамина (гормона) D (уровень витамина D₃ в крови > 29 нг/мл) отсутствует у 26,32% женщин и 37,63% мужчин. Учитывая высокую распространенность (74% у женщин и 62% у мужчин) дефицита витамина (гормона) D у пациентов с саркопенией, есть основания полагать, что его недостаточность – один из ключевых компонентов патогенеза саркопении – дефицита количества и качества мышечной массы [21].

В группе риска по развитию дефицита витамина (гормона) D находятся младенцы, пожилые лица, люди с ограниченным пребыванием на солнце, темнокожие, пациенты с ожирением, заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров,

концентрацией 25(OH)D в крови считается уровень 30–60 нг/мл [9]. В целом у 40–60% населения земного шара статус витамина (гормона) D расценивается как недостаточный. Эпидемиологический рост социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз, злокачественные опухоли и аутоиммунные болезни, развитие которых связано, в частности, с низким уровнем витамина D, делает вопросы коррекции уровней витамина D весьма актуальными [9]. Гиповитаминоз D чаще развивается у пожилых людей, которые практически не выходят из дома и не подвергаются инсоляции. При этом не вырабатывается витамин D₃, на который приходится до 80% необходимого количества витамина D. Кроме того, у пожилых людей значительно снижена способность синтезировать вита-

мин D при воздействии ультрафиолета В. Чтобы предотвратить развитие рака или повреждение кожи, они могут использовать солнцезащитные кремы или защитную одежду.

Примерно четверть пожилых пациентов в стационарах в определенной степени страдают остеопорозом. В группу риска в отношении гиповитаминоза D входят беременные и кормящие женщины, жители северных районов [23].

Для профилактического поддержания оптимального уровня витамина D могут использоваться монопрепараты, содержащие витамин D₃. В конце 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат Мульти-табс Витамин D₃. Его суточная доза удовлетворяет суточную физиологическую потребность в витамине D у детей старше трех лет и взрослых.

Частота дефицита витамина (гормона) D в андрологической практике

Результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой частоте нераспознанного дефицита/недостаточности витамина (гормона) D у больных уроандрологического профиля. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз медицинских данных. Исследователи пришли к выводу, что у 68% урологических пациентов неадекватный уровень витамина D, у 52% из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [24]. Чаще D-дефицит выявляется у пациентов моложе 50 лет (44,5%), чернокожих (53,2%) или лиц испанской расы (41,6%) ($p < 0,001$). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака служили независимыми предикторами статуса по витамину D [24].

По данным И.А. Тюзикова (2014), приблизительно у 50% российских мужчин имеет место неди-

агностированная недостаточность витамина (гормона) D, а у каждого третьего – тяжелый дефицит витамина (гормона) D. При этом наиболее часто дефицит витамина (гормона) D у мужчин выявляется при ожирении, андрогенном дефиците, бесплодии и заболеваниях предстательной железы [25].

Витамин (гормон) D и тестостерон у мужчин

При проведении ряда исследований выявлены сезонные колебания уровня витамина (гормона) D: высокий уровень – летом и осенью, низкий – зимой и весной. Эти колебания совпадают с аналогичными годичными циклами колебаний уровня тестостерона у мужчин [26]. Так, E. Wehr и соавт. (2010) провели перекрестное исследование с участием 2299 мужчин, посвященное оценке уровней 25(OH)D, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Кроме того, был рассчитан индекс свободных андрогенов (ИСА) [26]. Показано, что мужчины без дефицита/недостаточности витамина (гормона) D (уровень в крови ≥ 30 нг/мл) имели достоверно более высокий уровень общего тестостерона, ИСА и достоверно более низкий уровень ГСПС крови по сравнению с теми, у кого отмечались недостаточность витамина (гормона) D (20–29 нг/мл) или его дефицит (< 20 нг/мл) ($p < 0,05$ для всех показателей). Линейный регрессивный анализ показал достоверные ассоциации между уровнями 25(OH)D, общего тестостерона и ГСПС ($p < 0,05$). При этом уровни 25(OH)D, общего тестостерона и ИСА демонстрировали сезонные колебания с низшей точкой в марте (12,2 нг/мл, 15,9 нмоль/л и 40,8 соответственно) и пиком в августе (23,4 нг/мл, 18,7 нмоль/л и 49,7 соответственно, $p < 0,05$) [26]. В то же время показано, что регуляция экспрессии генов метаболизма витамина (гормона) D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Именно поэтому дефицит тестос-

терона способен гипотетически усиливать неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина (гормона) D, а терапия препаратами витамина (гормона) D может повышать уровень эндогенного тестостерона у мужчин [27–29].

Крупномасштабное европейское исследование EMAS (2012) выявило независимые корреляции между уровнем витамина (гормона) D и уровнем тестостерона у мужчин [30]. Уровень 25(OH)D положительно коррелировал с уровнем общего и свободного тестостерона крови и отрицательно с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона при поправках на возраст. D-дефицит достоверно ассоциировался с компенсированным и вторичным гипогонадизмом у мужчин [30].

K. Nimptsch и соавт. (2012) изучали взаимосвязь между уровнями 25(OH)D, общего и свободного тестостерона у 1362 мужчин [31]. Как показали результаты, уровень 25(OH)D положительно коррелировал с уровнями общего и свободного тестостерона. Зависимость между уровнями 25(OH)D, общего и свободного тестостерона при низких значениях плазменного уровня 25(OH)D оказалась линейной. При высоких уровнях витамина D кривая зависимости приобрела форму плато (рис. 2) [31].

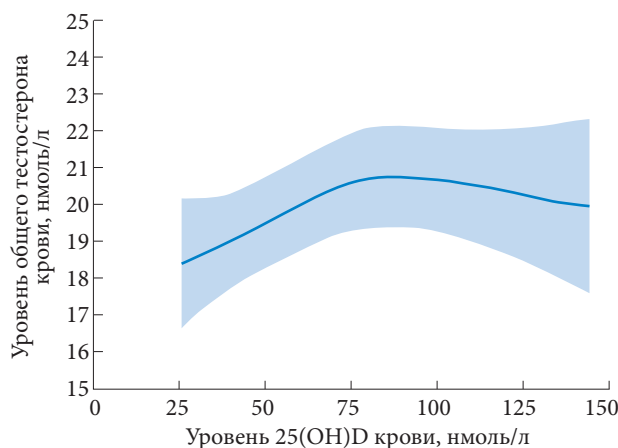


Рис. 2. Взаимосвязь между плазменными уровнями 25(OH)D и общего тестостерона у мужчин

Дефицит витамина (гормона) D и метаболические нарушения у мужчин

Получены убедительные доказательства, что дефицит/недостаточность витамина (гормона) D у мужчин достоверно ассоциируется не только с латентным гипогонадизмом, но и с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа и депрессией. Правда, многие механизмы такой связи остаются не до конца изученными [3, 9, 29, 30]. Как известно, дефицит витамина (гормона) D независимо связан с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и степенью выраженности ожирения [32]. Дефицит/недостаточность витамина (гормона) D и патогенетически обусловленный андрогенный дефицит могут быть важными эндокринологическими механизмами, нарушающими соотношение жирозапасующих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) гормонов. Развивающееся ожирение в свою очередь может

способствовать дальнейшему уменьшению уровня циркулирующего в крови витамина (гормона) D за счет его повышенного захвата жировой тканью [32]. В то же время пациенты с ожирением часто избегают солнечного света, который необходим для синтеза витамина (гормона) D. Соматические заболевания, ассоциированные с ожирением, прежде всего сердечно-сосудистые, не позволяют таким пациентам долго находиться под прямыми лучами солнца, что замыкает порочный круг патогенеза [33]. По мнению ряда исследователей, именно ожирение следует считать важным промежуточным фактором риска, приводящим к высокой мужской смертности [34]. Имеются также доказательства, что низкий уровень витамина (гормона) D служит независимым предиктором ожирения [35]. В этой связи ассоциация между низким уровнем витамина (гормона) D и инсулинорезистентностью может быть опосредована негативными метаболическими факторами ожирения [36].

Восполнение дефицита витамина (гормона) D благоприятно влияет на эффекты эндогенного инсулина, стимулируя экспрессию гена инсулинового рецептора и тем самым улучшая опосредованный инсулином внутриклеточный транспорт глюкозы [37]. У мужчин с СД 2 типа связь между уровнем витамина (гормона) D и уровнем тестостерона прослеживается более четко и достоверно. При этом частота дефицита/недостаточности витамина (гормона) D, ассоциированного с гипогонадизмом, у них достоверно выше, чем в общей популяции без СД [38].

Дефицит витамина (гормона) D и мужское бесплодие

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих роль витамина (гормона) D в сперматогенезе [39–44]. Выявлена взаимосвязь между низким уровнем витамина (гормона) D и снижением подвижности и количества морфологически нормальных сперматозоидов. В частности, установлена положительная корреляция между уровнем 25(OH)D и прогрессивной подвижностью сперматозоидов. В отличие от мужчин с нормальным уровнем витамина (гормона) D (> 30 нг/мл) у мужчин с дефицитом витамина (< 10 нг/мл) наблюдалось более низкое количество подвижных, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [30, 45].

Гормон D способен воздействовать на сперматогенез как напрямую, так и опосредованно, через уровень тестостерона – ключевого гормона, необходимого для правильного созревания сперматозоидов [39–46]. Прямое влияние гормона D на репродуктивную функцию предопределяется тем, что его рецепторы в большом количестве экспрессируются в гладких мышцах придатка яичка, сперматогониях, клетках Сертоли, семенных канальцах, предстательной железе и семенных пузырьках [46–49]. Кроме

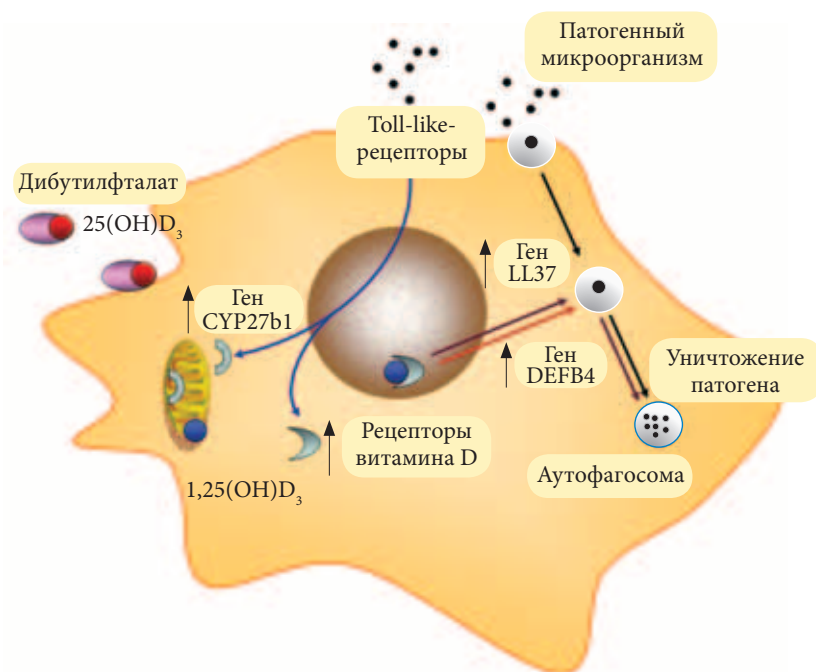


Рис. 3. Предполагаемые механизмы антибактериальных эффектов метаболитов витамина (гормона) D

того, D-рецепторы присутствуют в гомогенатах яичек [50]. Совсем недавно D-рецепторы были обнаружены в сперматозоидах человека, а ультрамикроскопические исследования позволили установить, что наибольшая их плотность наблюдается в ядрах половых клеток [40, 42, 43].

Конкретные механизмы, посредством которых витамин D влияет на мужскую репродукцию, остаются неясными. Недавно было установлено, что витамин D активирует определенные участки 19 из 2483 специфических генов, выявленных в клетках яичек самцов мышей [41]. Из этих генов наиболее важным регулятором сперматогенеза может быть ген, регулирующий клеточный гомеостаз холестерина (ген ABCA1), который представлен главным образом в клетках Сертоли. У мышей, нокаутированных по гену ABCA1, отмечалось значительное уменьшение уровня интратестикулярного тестостерона, а также снижение количества сперматозоидов по сравнению с интактными животными [51]. Отсутствие гена ABCA1 приводит к истощению запасов липидов, в том числе ЛПВП, в клетках Лейдига, служащих основным источником холестерина для стероидогенеза. Таким образом, функция клеток Лейдига может быть нарушена при отсутствии или мутации гена ABCA1.

L. Zanatta и соавт. (2011) сообщили, что нарушение метаболизма 1,25(OH)D в плазматической мембране способно приводить к нарушению поглощения кальция и дисфункции фермента гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТП) в незрелых яичках крысы, а гамма-ГТП участвует в синтезе специфических белков, секретируемых клетками Сертоли [52].

Доказано, что регулятором функции D-рецепторов в яичках выступает тестостерон, который усиливает активность 1-альфа-гидроксилазы – ключевого фермента метаболизма витамина D,

преобразующего 25(OH)D в биологически более активную форму 1,25(OH)₂D₃ [53, 54].

В экспериментальных исследованиях витамин (гормон) D продемонстрировал мощный стимулирующий эффект в отношении накопления аминокислот в яичках 11-дневных крыс, который может быть заблокирован циклогексимидом [55].

V.L. Akerstrom и соавт. (1992) выявили повышенное поглощение кальция клетками Сертоли типа TM4, которое опосредовано через 1,25(OH)₂D₃ [56].

При изучении спермы человека установлено влияние 1,25(OH)₂D₃ на уровень холестерина и фосфорилирование спермальных белков, что приводит к повышению жизнеспособности сперматозоидов [57].

Витамин (гормон) D играет важную роль в процессах экстраэпителиального созревания спермы путем воздействия на капацитацию и модулирование жизнеспособности половых клеток. S. Aquila и соавт. (2009) показали, что 1,25(OH)₂D₃

через D-рецепторы увеличивает внутриклеточный уровень Ca²⁺ в сперме и активизирует белок движения спермиев акрозин [40]. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ снижает содержание триглицеридов одновременно с увеличением активности липазы спермы. Исходя из этого выдвинута гипотеза о том, что липидный обмен в сперматозоидах активизируется для удовлетворения их энергетических потребностей, которые активно расходуются в процессе капацитации, что позволяет половым клеткам тратить энергию в меньших объемах, но в течение более длительного периода [40].

Дефицит витамина D и заболевания предстательной железы

В последние годы установлена достоверная связь между уровнем витамина D в крови и частотой заболеваний предстательной железы [58]. Так, блокада простатических рецепторов к витамину (гормону) D приводит к развитию аутоиммунного хронического простатита, что

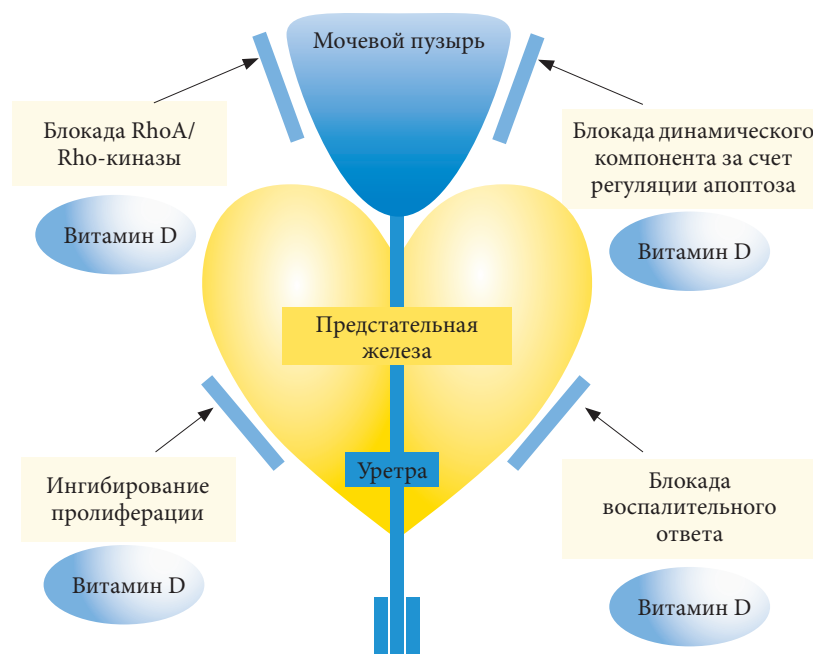


Рис. 4. Возможные механизмы влияния витамина D на анатомо-функциональное состояние пузыряно-уретропростатического комплекса

Витамин D – уникальный, стероидный гормон – активно участвует в патогенезе большинства заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин. Управление этим гормоном может стать прорывом в повышении эффективности профилактических и лечебных мероприятий при андрологических заболеваниях

связано со способностью естественных метаболитов витамина (гормона) D оказывать выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект (рис. 3) [49, 59–61]. Уровни 25(ОН)D, альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, ГСПС и ЛПВП находятся в достоверной обратной связи с объемом предстательной железы [14]. Витамин (гормон) D ингибирует ROCK-киназу, циклооксигеназу 2 и простагландины E2 в стромальных клетках простаты, что обеспечивает профилактический эффект в отношении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (рис. 4) [61, 62].

В метаанализе 2014 г., посвященном влиянию полиморфизма генов рецепторов VDR (гены BsmI, TaqI, FokI и ApaI) на риск развития рака предстательной железы (РПЖ) и основанном на анализе 126 исследований, достоверно показано, что риск развития РПЖ может быть связан не только с плазменным уровнем витамина (гормона) D, но и с полиморфизмом гена рецепторов к нему [18].

По данным W.B. Grant (2014), дефицит витамина (гормона) D ассоциируется с увеличением риска развития более агрессивного РПЖ у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена крови или подозрением на РПЖ по результатам пальцевого ректального исследования предстательной железы [63]. Поэтому предварительное определение уровня витамина (гормона) D в крови перед пункционной биопсией предстательной железы у таких пациентов может иметь значение для прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии [63]. Кроме того, данные систематического обзора 2014 г. свидетельствуют о том, что дефицит витамина (гормона) D у муж-

чин может рассматриваться как достоверный предиктор повышенного риска РПЖ [64].

Заключение

Витамин D является уникальным, многосторонним и высоко метаболически активным стероидным гормоном, который достоверно связан с другими гормональными регуляторами функций мужского организма. Спектр жизненно важных биологических эффектов витамина (гормона) D чрезвычайно широк, а распространенность его дефицита высока. Именно поэтому компенсация дефицита витамина (гормона) D является важной профилактической и лечебной опцией в рамках антивозрастных терапевтических стратегий, направленных на увеличение продолжительности качественной жизни мужчин.

Кроме того, данная проблема весьма актуальна для андрологической практики, поскольку витамин (гормон) D активно участвует в патогенезе большинства заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин. Управление этим гормоном может стать прорывом в повышении эффективности профилактических и лечебных мероприятий при андрологических заболеваниях. 🌞

Литература

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
2. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
3. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281.
4. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // Endocrinology. 2000. Vol. 141. № 4. P. 1317–1324.
5. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. № 4. P. 1193–1231.
6. Jenster G., Spencer T.E., Burcin M.M. et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. № 15. P. 7879–7884.
7. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 6. P. 726–776.
8. Blomberg Jensen M., Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa // Steroids. 2012. Vol. 77. № 10. P. 903–909.
9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
10. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. С. 33–42.
11. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 100. № 3. P. 746–755.
12. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 810. P. 106–119.
13. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // J. Sci. Med. Sport. 2014. [Epub. ahead of print].
14. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
15. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels



D Витамин 3

МУЛЬТИ-ТАБС

www.multi-tabs.ru



- ✓ Для здоровья костей и зубов
- ✓ Для поддержки иммунитета всей семьи

- ✓ увеличивает усвоение кальция и фосфора^{1,3}
- ✓ помогает профилактике остеопороза^{1,3}
- ✓ способствует поддержке иммунитета³

Суточная норма для взрослых и детей от 3 лет^{1,2}
1 таблетка в день во время приема пищи, 2-3 месяца.

№ RU7799.11.003.E.001608.02.14 от 14.02.2014 реклама

1. МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

2. ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»

3. «Диетология. Руководство под редакцией А.Ю. Барановского», 4-е издание, ИД «Питер», 2013.

**НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С НАДПИСЯМИ НА УПАКОВКЕ.**

- and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1414–1424.
16. Xu Y., Shao X., Yao Y. et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. № 9. P. 1465–1477.
 17. Meyer H.E., Robsahm T.E., Bjørge T. et al. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. № 1. P. 147–154.
 18. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 5. P. 4153–4169.
 19. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update // *Hum. Reprod.* 1992. Vol. 7. № 6. P. 735–745.
 20. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Жуков А.Ю., Калинин С.Ю. Распространенность дефицита D-гормона (25OHD₃) у пациентов с ожирением в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 78.*
 21. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Калинин С.Ю. и др. Распространенность дефицита D-гормона у пациентов с дефицитом мышечной массы в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 756.*
 22. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
 23. Барановский А.Ю. Диетология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2013. С. 181–183.
 24. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
 25. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы X конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. Минск, 2014. С. 89–91.*
 26. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
 27. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
 28. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
 29. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res.* 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
 30. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
 31. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
 32. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. № 3. P. 690–693.
 33. Compston J.E., Vedi S., Ledger J.E. et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 1981. Vol. 34. № 11. P. 2359–2363.
 34. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A. et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. Vol. 45. № 6. P. 1211–1219.
 35. Kamycheva E., Joakimsen R.M., Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 1. P. 102–106.
 36. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A. et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome // *Metabolism*. 2011. Vol. 60. № 10. P. 1475–1481.
 37. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
 38. Bellastella G., Maiorino M.I., Olita L. et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 2. P. 536–542.
 39. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 5. P. 765–778.
 40. Aquila S., Guido C., Middea E. et al. Human male gamete endocrinology: 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009. Vol. 7. ID 140.
 41. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T. et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 3. P. 1487–1492.
 42. Corbett S.T., Hill O., Nangia A.K. Vitamin D receptor found in human sperm // *Urology*. 2006. Vol. 68. № 6. P. 1345–1349.
 43. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 1303–1311.
 44. Anagnostis P., Karras S., Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 3. P. 225–235.
 45. Walters M.R. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in the seminiferous tubules of the rat testis increase at puberty // *Endocrinology*. 1984. Vol. 114. № 6. P. 2167–2174.
 46. Johnson J.A., Grande J.P., Roche P.C., Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues // *Histochem. Cell. Biol.* 1996. Vol. 105. № 1. P. 7–15.

47. Merke J., Hügel U., Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. Vol. 127. № 1. P. 303–309.
48. Blomberg Jensen M., Bjerrum P.J., Jessen T.E. et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1307–1317.
49. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 404–412.
50. Habib F.K., Maddy S.Q., Gelly K.J. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis // *J. Steroid. Biochem.* 1990. Vol. 35. № 2. P. 195–199.
51. Selva D.M., Hirsch-Reinshagen V., Burgess B. et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility // *J. Lipid. Res.* 2004. Vol. 45. № 6. P. 1040–1050.
52. Zanatta L., Zamoner A., Gonçalves R. et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity // *Arch. Biochem. Biophys.* 2011. Vol. 515. № 1–2. P. 46–53.
53. Nangia A.K., Hill O., Waterman M.D. et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment in vitro // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 3. Pt. 1. P. 1092–1096.
54. Somjen D., Katzburg S., Stern N. et al. 25 hydroxy-vitamin D(3)-1 α hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 107. № 3–5. P. 238–244.
55. Menegaz D., Rosso A., Royer C. et al. Role of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ on alpha-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis // *Steroids.* 2009. Vol. 74. № 2. P. 264–269.
56. Akerstrom V.L., Walters M.R. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. № 6. Pt. 1. P. E884–890.
57. Aquila S., Guido C., Perrotta I. et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete // *J. Anat.* 2008. Vol. 213. № 5. P. 555–564.
58. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 4. С. 26–32.
59. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis // *J. Autoimmun.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 140–148.
60. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 337–345.
61. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 377–381.
62. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 6820–6825.
63. Grant W.B. Vitamin D status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. № 9. P. 2241–2243.
64. Mandair D., Rossi R.E., Pericleous M. et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2014. Vol. 11. ID 30.

Vitamin D as a Novel Steroid Hormone and Its Role for Men's Health

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, D.A. Gusakova^{1,3}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}, Ye.A. Grekov¹, A.M. Fomin^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

³ Research Institute of Urology named after N.A. Lopatkin – Branch of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

According to the recent research data and the results of the own clinical studies we analyzed issues of male infertility due to vitamin D deficiency. Based on the modern understanding, vitamin D should be considered as hormone D. On one hand, vitamin D deficiency is a novel non-infectious epidemics of the XXI century, and according to the pathophysiologic viewpoint it has been proved that vitamin D deficiency plays a role in development of male hypogonadism, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, sarcopenia, depression. On the other hand, all the above mentioned hormone-metabolic pathologies clearly result in increased risk of death in male population. It means that deficiency/insufficiency of hormone D negatively influences on quality of life and lifespan in men. Moreover, a close pathogenetic link between impaired metabolism of hormone D and some andrological diseases (male infertility, chronic prostatitis and chronic pain, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer) was confirmed. Therefore, early detection and timely correction of deficiency/insufficiency of hormone D in men is considered to be quite efficacious pharmacotherapeutic option for pathogenetically-justified prophylaxis and treatment of male-related diseases including andrological diseases, as modern standard approaches not always let to achieve effective results.

Key words: vitamin (hormone) D, testosterone, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, vitamin (hormone) D deficiency, male infertility, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

андрология



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Дефицит мелатонина как причина гормонально- метаболических нарушений у мужчин

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1,2}, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

На основе данных современной литературы и собственного клинического опыта авторы рассматривают одну из наименее изученных в андрологии проблем – нарушение обмена мелатонина и индуцируемые им негативные гормонально-метаболические последствия. Они обусловлены не только главным эффектом мелатонина – регуляцией системы «сон – бодрствование», но и его участием практически во всех метаболических процессах, необходимых для правильного функционирования органов и систем мужского организма. Среди эффектов мелатонина можно отметить регуляцию жирового и углеводного обмена, обеспечение анаболических эффектов в мышечной ткани, психоэмоциональных и когнитивных функций, а также выраженное антидепрессивное, антиканцерогенное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и репродуктивное действие. Некоторые из этих функций мелатонина в статье проанализированы более подробно. На основании имеющихся данных можно сделать однозначный вывод о необходимости мониторинга качества и количества ночного сна у пациентов с андрологическими заболеваниями, поскольку этот показатель оказывается одним из наиболее важных и эффективных стратегий в патогенетической терапии и профилактике гендерных заболеваний у мужчин.

Ключевые слова: мелатонин, ожирение, инсулинорезистентность, инсомния, онкогенез, ноктурия

Введение

Распространенность нарушений сна на сегодняшний день в популяции достигает 80–95%. Ежегодно недостаток сна испытывают от 1/3 до 1/2 населения, а у 10–15% людей бессонница является клинически значимой проблемой, резко снижающей качество жизни [1].

Несмотря на то что инсомнией страдают преимущественно женщины (50%), ее частота среди мужчин также достаточно высока и достигает 25% [2]. Считается, что в большинстве случаев нарушения сна люди отмечают после 50–60 лет. Однако сегодня частота нарушений сна прогрессирует у лиц молодого и среднего возраста, которые ведут ночной образ жизни [3].

Жизнь в мегаполисах негативно влияет на количество и качество ночного сна. Неудивительно, что горожане страдают от бессонницы гораздо чаще, чем жители сельской местности. Это связано с дезорганизацией циркадианных суточных ритмов сна и бодрствования.



Причин нарушений сна достаточно много. Как правило, инсомния сопутствует психическим заболеваниям, а также заболеваниям центральной нервной системы, дыхательной или сердечной недостаточности, сердечно-сосудистым заболеваниям, депрессиям и тревожному синдрому [4, 5]. Нарушения сна в различном виде характерны и для целого ряда эндокринологических заболеваний, таких как дефицит половых гормонов, гипотиреоз, дефицит гормона роста, гиперпролактинемия, ожирение.

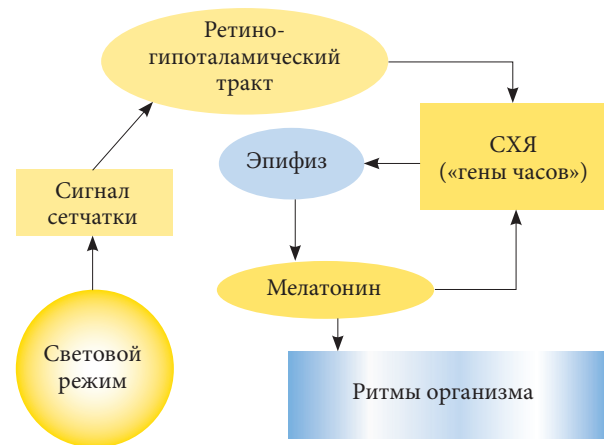
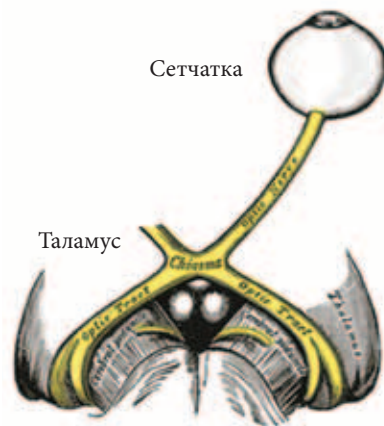
В последнее время возрастает интерес к физиологическим эффектам гормональной регуляции системы «сон – бодрствование», в частности к гормону эпифиза (шишковидной железы) мелатонину. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию системы «сон – бодрствование», поэтому он получил название «гормон сна» [6, 7].

Клиническая эндокринология мелатонина

Мелатонин – индольный гормон эпифиза. По химической структуре (N-ацетил-5-метокситриптамин) он схож с серотонином, без которого синтез мелатонина резко затруднен или вовсе невозможен [6, 7].

Рецепторы к мелатонину представлены типами 1А и 2А. Рецепторы типа 1А расположены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, которые называют «генами часов», в передней доле гипофиза, артериях и клетках иммунной системы, рецепторы типа 2А – в сетчатке глаза и клетках головного мозга.

Информация о внешней освещенности достигает эпифиза по многокомпонентному пути. После трансформации в нервный импульс сигнал от фоторецепторов сетчатки по аксонам ганглиозных клеток в виде ретино-гипоталамического тракта достигает супрахиазматических ядер гипотала-



Примечание. СХЯ – супрахиазмальные ядра гипоталамуса.

Рис. 1. Механизм функционирования системы «сон – бодрствование» у человека [8]

муса, откуда «поступает команда» к началу синтеза и секреции мелатонина в эпифизе. Таким образом, крайне необходимым физиологическим условием для адекватного синтеза и секреции мелатонина в эпифизе является внешний световой режим. Он выступает в роли триггера для эпифиза, секретирующего мелатонин, который оказывает прямое влияние на центры сна – бодрствования и эндогенный циркадный водитель ритмов организма (рис. 1) [8]. Пик концентрации мелатонина приходится на ночное время (максимум на 2.00–4.00), а в течение суток наблюдается определенный разброс физиологических значений мелатонина. Так, если в ночное время уровень мелатонина составляет 52,3–149,4 пг/мл, то утром он снижается до 7,9–15,0 пг/мл, днем падает еще больше – менее 4,9 пг/мл, а к вечеру (22.00–24.00) поднимается до 8,0–19,0 пг/мл, вновь достигая физиологического пика в ночное время (циркадианные ритмы секреции мелатонина).

При любых нарушениях в системе регуляции мелатонина его секреция резко снижается, что приводит к изменениям количества и качества ночного сна. Так, если внешнее освещение не снизится до физиологически критического уровня, мелатонин не начнет вырабатываться даже у лиц мо-

лодого возраста. Это бывает, например, при засыпании с источником света (ночник, лампа, огни наружной рекламы, попадающие в комнату, и т.д.). Однако независимо от условий освещенности нарушения секреции мелатонина закономерно возникают при естественном старении человека, что связано с обывествлением пинеалоцитов – функционирующих клеток эпифиза, синтезирующих мелатонин. Этот процесс получил условное название «меланопауза», хотя с точки зрения физиологии по мере старения организма происходит не внезапное прекращение секреции мелатонина эпифизом, а медленное снижение. С возрастом в эпифизе увеличивается количество кальциевых отложений, что приводит к уменьшению синтеза мелатони-

Мелатонин-дефицитные состояния не только проявляются нарушениями ночного сна, но и крайне негативно влияют на мужское здоровье в целом. Они инициируют или усугубляют клиническое течение соматических патологий, способных в свою очередь привести к дефициту тестостерона в любом возрасте



на и развитию нарушений в системе «сон – бодрствование», в частности к инсомнии, являющейся закономерным атрибутом старения человека [9, 10]. Однако, как уже было сказано, последствия дефицита мелатонина не ограничиваются развитием нарушений циркадианных ритмов и бессонницы у людей в любом возрасте. Дефицит гормона сна ведет также к целому ряду других гормонально-метаболических негативных последствий, что связано с универсальными физиологическими эффектами мелатонина, которые весьма многообразны.

Мелатонин обладает следующими физиологическими эффектами:

- гипногенным;
- ритмрегулирующим;
- иммуномодулирующим;
- антиоксидантным и митохондриально-протективным;
- плейотропным. Положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции (улучшение памяти и социальной активности), на эмоционально-личностную сферу (снижение эмоциональной лабильности, улучшение настроения), способствует повышению трудо-

способности, увеличению стрессоустойчивости, улучшению течения всей сопутствующей соматической патологии, в том числе ассоциированной с возрастом);

- метаболическим (липолитическим и гипогликемическим). На фоне секреции мелатонина снижается концентрация глюкозы и повышается уровень инсулина в сыворотке крови, а дефицит мелатонина сопровождается ожирением и инсулинорезистентностью;
- антисаркопеническим. Посредством регуляции метаболизма глюкозы и инсулина, а также за счет синергизма с тестостероном и гормоном D оказывает выраженное анаболическое действие на мышечную ткань, предотвращая ее количественный и качественный дефицит – саркопению;
- репродуктивным [11–14].

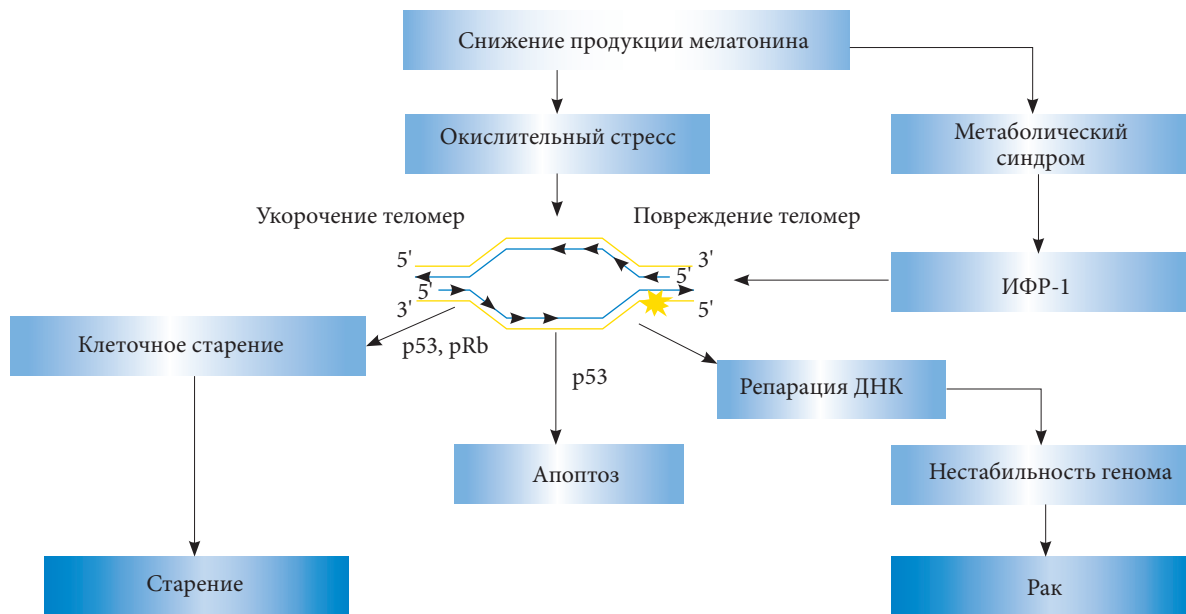
Физиологические эффекты мелатонина универсальны, поэтому любой дефицит мелатонина сопровождается не только количественными и качественными нарушениями сна на фоне усиления окислительного стресса, но и прогрессированием большин-

ства ассоциированных с возрастом заболеваний. Среди них можно выделить возрастную гипогонадизм, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, nocturia, эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, ускоряется биологическое старение человека и независимо от других причин повышаются риски развития онкологических заболеваний (рис. 2) [15, 16].

Многообразие негативных (кроме нарушений сна) системных последствий дефицита мелатонина объясняется его тесным взаимодействием с другими гормонами, которые в целом регулируют практически все функции клеток и органов. Гормональный дисбаланс, характерный для стареющего человека, приводит к целому спектру ассоциированных с возрастом заболеваний (рис. 3) [17].

Диагностика дефицита мелатонина в современной андрологической практике

Мелатонин-дефицитные состояния не только проявляются нарушениями ночного сна, но и крайне негативно влияют на мужское здоровье в целом. Они



Примечание. ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

Рис. 2. Ключевые негативные метаболические последствия дефицита мелатонина [16]



инициируют или усугубляют клиническое течение всех соматических патологий, способных в свою очередь привести к дефициту тестостерона в любом возрасте. Так замыкается порочный круг патогенеза большинства соматических и ассоциированных с возрастом заболеваний у мужчин [17, 18]. В этой связи очень важно своевременно диагностировать нарушения сна у мужчин с любой патологией, включая андрологические заболевания. При сборе анамнеза всегда следует спрашивать мужчину о продолжительности и качестве ночного сна. Здоровый мужчина должен хорошо спать по ночам в течение не менее семи-восьми часов, не просыпаясь, в том числе он не должен вставать, чтобы осуществить ночное мочеиспускание [17, 18].

Сегодня появился новый уникальный способ точной лабораторной диагностики дефицита мелатонина, основанный на вычислении уровня его свободной фракции в слюне (стероидный профиль в слюне). Этот метод позволяет установить свободные фракции не только мелатонина, но и других стероидных гормонов (свободного тестостерона, кортизола, кортизона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона) и отличается высокой точностью измерения. Уровень свободного мелатонина лучше всего определять в ночное время – во время физиологического пика его секреции эпифизом (таблица) [17].

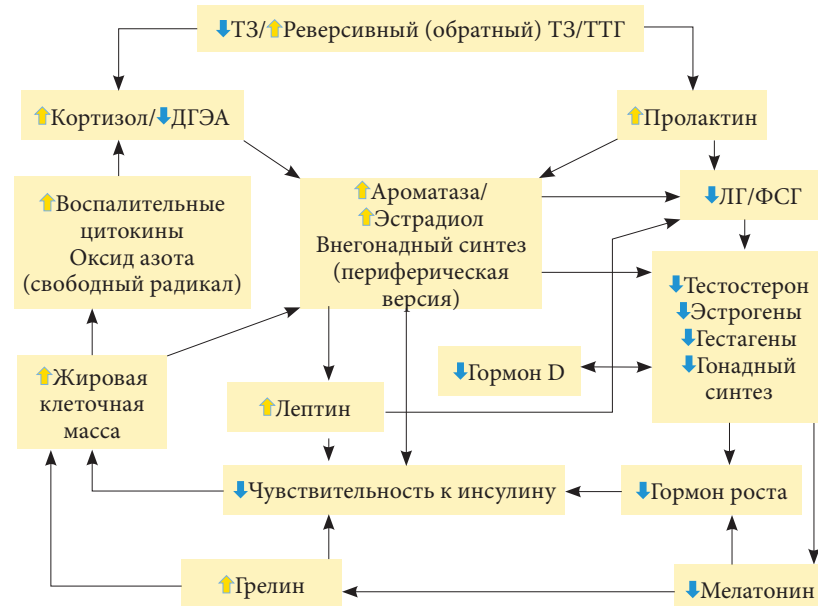
Некоторые частные вопросы: симптомы дефицита мелатонина и возможности его патогенетической коррекции

Дефицит мелатонина и ожирение
Мелатонин обладает выраженными жиромобилизующими и снижающими вес эффектами, которые обеспечиваются различными механизмами:

- активацией синтеза энергии в митохондриях;
- регуляцией гена инсулинового рецептора, обеспечивающего

Таблица. Пример оформления заключения по результатам выполнения стероидного профиля слюны [17]

Показатель	Результат	Норма
Андростендион, нмоль/л	0,25	Мужчины: 0,14–0,63 Женщины: 0,06–0,48
Мелатонин, нмоль/л	14,7	Утро: 7,9–15,0 День: < 4,9 Вечер (22.00–24.00): 8,0–19,0 Ночь: 52,3–149,4
Кортизол, нмоль/л	7,6	Утро: 6,0–10,0 Вечер: 1,4–5,0 Отношение кортизол/кортизон 0,34–0,49
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	0,63	Мужчины: 0,3–1,7 Женщины: 0,3–1,0
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	0,15	Мужчины: 0,05–0,36 Женщины: 0,14–0,32
Тестостерон, нмоль/л	0,28	Мужчины: 0,3–1,1 Женщины: 0,05–0,4
Кортизон, нмоль/л	19,01	Взрослые: 4,5–14,3 Отношение кортизол/кортизон 0,34–0,49



Примечание. ДГЭА – дегидроэпиандростерон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТЗ – трийодтиронин, ТТГ – тиреотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Рис. 3. Взаимодействие мелатонина с другими гормонами в процессе биологического старения человека [17]

нормальный метаболизм глюкозы;

- участием в активации секреции гонадотропинов в гипофизе, что приводит к правильной выработке тестостерона – основного жирожигающего гормона у мужчин;
- участием в метаболизме серотонина и гормона D, без кото-

рых невозможно поддержание нормального строения тела [19, 20].

Дефицит мелатонина и гликемический профиль

По результатам экспериментальных исследований, мелатонин крайне необходим для синтеза, секреции и активации инсули-

андрология

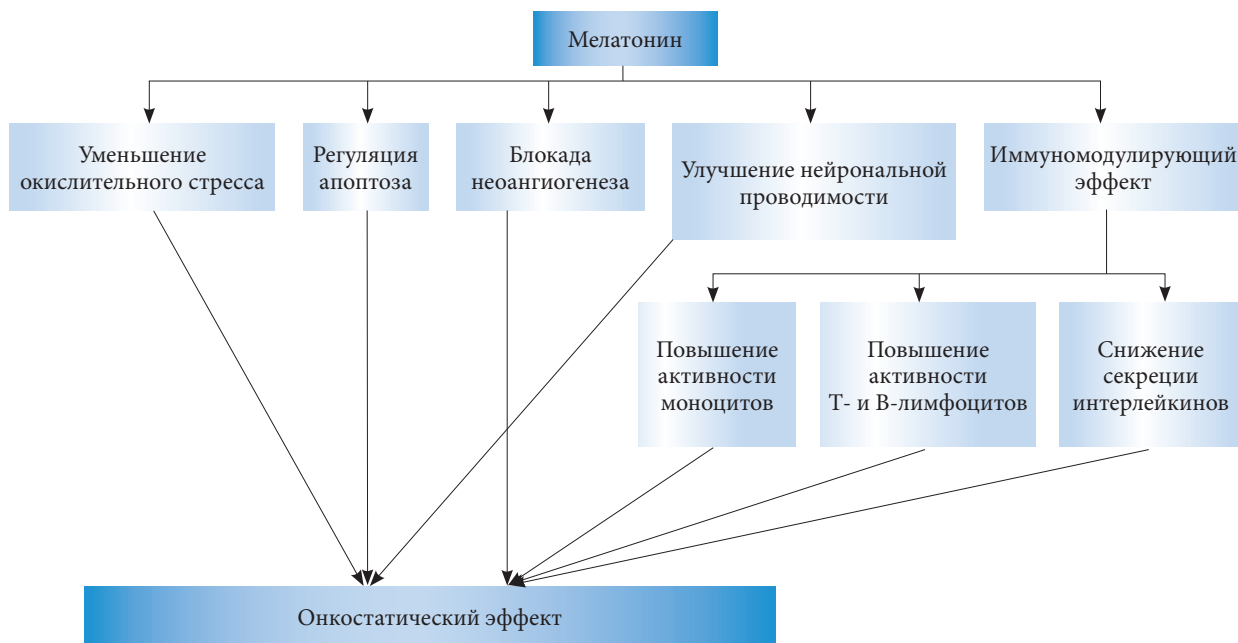


Рис. 4. Механизмы онкостатической активности мелатонина [27–30]

на. Мелатонин также регулирует экспрессию генов основных внутриклеточных переносчиков глюкозы – белков GLUT4 – и активирует G-протеин мембранный рецептор, фосфорилирование которого обеспечивает нормальную работу инсулинового рецептора [21]. Кроме того, мелатонин является мощным митохондриальным протектором, поэтому его дефицит ассоциируется со снижением синтеза энергии и замедлением процессов метаболизма, приводящих к ожирению. Некоторые данные свидетельствуют в пользу назначения препаратов мелатонина для поддержания метаболического здоровья в целом [21]. Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к увеличению синтеза свободных радикалов кислорода в митохондриальной цепи переноса электронов. Свободные радикалы изменяют активность гена инсулинового рецептора, что может спровоцировать развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии, ретинопатии, нейропатии. Применение препаратов мелатонина способствует снижению частоты диабетических осложнений путем нейтра-

лизации свободных радикалов кислорода, таким образом нормализуя антиоксидативный баланс в бета-клетках поджелудочной железы и защищая их от окислительного стресса [22]. Следует отметить, что практически все последние публикации по проблеме метаболических эффектов мелатонина (липомобилизующего и гипогликемического) позволяют сделать однозначный вывод: дефицит мелатонина достоверно связан практически со всеми компонентами метаболического синдрома. По этой причине сегодня нормализация сна становится неотъемлемой частью комплексной патогенетической терапии таких широко распространенных метаболических нарушений, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [23–25].

Дефицит мелатонина и онкогенез
Еще 30 лет назад были выявлены нарушения синтеза мелатонина у онкологических больных [26]. Сегодня убедительно доказано, что мелатонин за счет своего мощного антиоксидатного и противовоспалительного эффекта

может рассматриваться как один из активных антиканцерогенных и онкостатических эндогенных субстанций. Последние препятствуют процессам пролиферации и неоангиогенеза, характерным для большинства злокачественных опухолей (рис. 4) [27–30].

Дефицит мелатонина и ноктурия
Нарушение секреции мелатонина в эпифизе закономерно приводит к снижению секреции важного гормона нейрогипофиза – антидиуретического гормона, или вазопрессина, регулирующего суточный и ночной диурез. Через дефицит мелатонина и вазопрессина развивается еще один неотъемлемый атрибут старения – симптом ночного мочеиспускания (ноктурия). Чем старше становится человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время, а после 50 лет количество мочи ночью удваивается [31].

Ноктурия – это причина прерывания и/или недостаточности ночного сна, что в свою очередь может привести к весьма серьезным последствиям и даже смертельному исходу для пожилого пациента [32, 33]. Нарушения ночного сна, связанные с ноктурией,



существенно и достоверно повышают риск смерти у пожилых людей [33, 34].

Эффективность ночного сна у стареющих людей является важнейшим независимым предиктором их кумулятивной выживаемости (рис. 5) [35]. После поправки на возраст, пол и уровень базовой медицинской помощи в целом риск летального исхода у пожилых людей с эффективностью сна < 80% был в 1,93 раза выше, чем у пожилых людей с эффективностью сна $\geq 80\%$.

Дефицит мелатонина и мужская репродуктивная функция

В настоящее время доказана роль мелатонина в поддержании сперматогенеза и регулировании репродуктивной функции у мужчин [36–38]. Хронический дефицит мелатонина, связанный с нарушениями в системе «сон – бодрствование», закономерно ведет к усугублению дефицита половых гормонов и инсулинорезистентности на фоне прогрессирующего ожирения и окислительного стресса, в том числе окислительного стресса сперматозоидов. Чем ниже уровень мелатонина в крови, тем более выражен окислительный стресс сперматозоидов, поскольку гормон сна является мощным антиоксидантом и митохондриальным протектором [39–41].

По данным многих авторов, мелатонин выступает в роли своеобразного «тестикулярного протектора», защищая ткань яичек от ишемии, гипоксии, окислительного стресса, в том числе на фоне ожирения, и, как следствие, от необратимой потери объема функционирующего герминогенного эпителия [42–45]. Согласно имеющимся данным, ежедневный прием 6 мг мелатонина в течение 45 дней позволяет ликвидировать клинически значимый дефицит гормона сна. В результате повышается активность антиоксидантных систем спермоплазмы и уменьшается фрагментация ДНК сперматозоидов, вызванная окислительным стрессом. Более

того, если мужчина с нарушениями сна получал мелатонин, то доля качественных эмбрионов в цикле ЭКО оказалась достоверно выше по сравнению с бесплодными мужчинами, которые лечение мелатонином, несмотря на наличие бессонницы, не получали [46].

Коррекция дефицита мелатонина как компонент патогенетической терапии гормонально-метаболических нарушений у мужчин

Данные литературы и собственный клинический опыт подтверждают, что для мужчин с дефицитом мелатонина характерен целый спектр неблагоприятных гормонально-метаболических нарушений. В этой связи нормализация сна представляется важной фармакотерапевтической опцией при лечении всех ассоциированных с возрастом заболеваний. Нарушения сна могут быть следствием дефицита не только мелатонина, но и тестостерона, поэтому можно ожидать улучшения продолжительности качественного ночного сна при назначении андрогенозаместительной терапии любыми препаратами тестостерона (в инъекционной или трансдермальной форме).

Хронический дефицит мелатонина, связанный с нарушениями в системе «сон – бодрствование», закономерно ведет к усугублению дефицита половых гормонов и инсулинорезистентности на фоне прогрессирующего ожирения и окислительного стресса, в том числе окислительного стресса сперматозоидов

Нормализовать сон позволяет уменьшение выраженности окислительного стресса или его полная ликвидация на фоне приема антиоксидантов. Предпочтение следует отдавать наиболее мощному антиоксиданту с выраженным нейропротективным эффектом в отношении любой метаболической нейропатии – тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте. Действие альфа-липоевой кислоты осуществляется либо за счет повышения уровня эндогенного тестостерона (ликвидация митохондриальной дисфункции клеток Лейдига яичек и повышение секреции гонадотропина гипофиза), либо путем улучшения функции синтеза мелатонина в эпифизе,

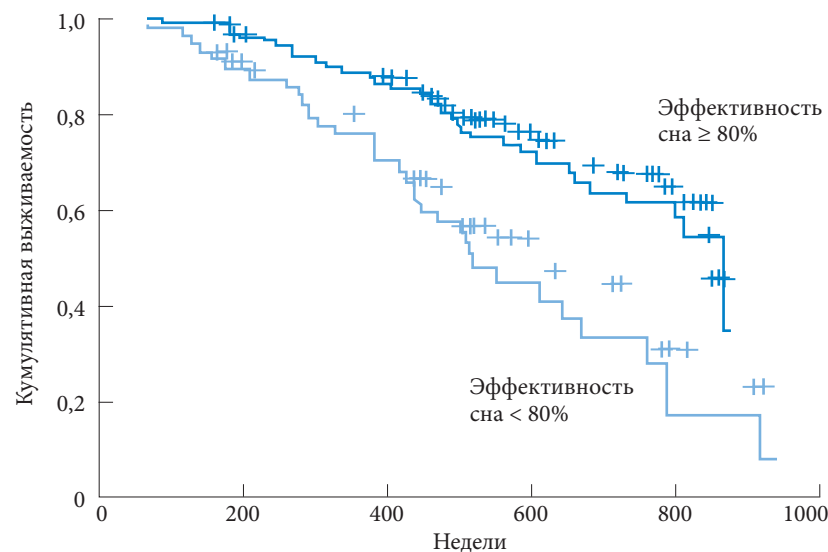


Рис. 5. Показатели кумулятивной выживаемости пожилых людей в зависимости от эффективности ночного сна [35]



либо благодаря синергическому эффекту обоих механизмов.

Если применение перечисленных медикаментозных средств не привело к значимому клиническому результату, необходимо провести лабораторную диагностику на наличие возможного дефицита мелатонина (стероидный профиль в слюне). При положительном результате в дополнение к выше описанному лечению следует начать прием современных аналогов гормона сна. В настоящее время в России доступно два препарата синтетического мела-

тонина, которые применяются длительно перорально в титруемых дозах в зависимости от выраженности клинической картины бессонницы и уровня свободного мелатонина в слюне [17].

Заключение

Мелатонин – это уникальный гормон с множеством метаболических эффектов. Он играет важную роль в поддержании андрологического здоровья. Мелатонин обеспечивает репродуктивное здоровье молодых мужчин, а также предупреждает

развитие ассоциированных с возрастом заболеваний у стареющих мужчин (метаболического синдрома, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). Эти заболевания являются сегодня основными причинами снижения продолжительности и качества жизни мужской части популяции. Управление мелатонином может оказаться очень эффективной фармакотерапевтической стратегией, которая позволит улучшить самочувствие и повысить качество жизни мужчинам любого возраста. 🌞

Литература

- Rodriguez J.C., Dzierzewski J.M., Alessi C.A. Sleep problems in the elderly // *Med. Clin. North Am.* 2015. Vol. 99. № 2. P. 431–439.
- Krishnan V., Collop N.A. Gender differences in sleep disorders // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. Vol. 12. № 6. P. 383–389.
- Pallesen S., Sivertsen B., Nordhus I.H., Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 173–179.
- Budhiraja R., Siddiqi T.A., Quan S.F. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management // *J. Clin. Sleep Med.* 2014. Vol. 11. № 3. P. 259–270.
- Geiger-Brown J.M., Rogers V.E., Liu W. et al. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: a meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2014. Vol. 23C. P. 54–67.
- Polimeni G., Esposito E., Bevelacqua V. et al. Role of melatonin supplementation in neurodegenerative disorders // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2014. Vol. 19. P. 429–446.
- Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
- Левин Я.И. Мелатонин и неврология // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 24. P. 1851–1855.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 11–12. C. 1723–1729.
- Lunenfeld B., Arver S., Moncada I. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 4. P. 187–197.
- Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C. et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31. № 5. P. 741–745.
- Terzolo M., Piovesan A., Puligheddu B. et al. Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men // *J. Pineal. Res.* 1990. Vol. 9. № 2. P. 113–124.
- Ochoa J.J., Diaz-Castro J., Kajarabille N. et al. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 51. № 4. P. 373–380.
- Lee J.Y., Kim J.H., Lee D.C. Urine melatonin levels are inversely associated with sarcopenia in postmenopausal women // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 1. P. 39–44.
- Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms // *J. Pineal. Res.* 2013. Vol. 55. № 4. P. 325–356.
- Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 4. С. 269–273.
- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
- Navarro-Alarcón M., Ruiz-Ojeda F.J., Blanca-Herrera R.M. et al. Melatonin and metabolic regulation: a review // *Food Funct.* 2014. Vol. 5. № 11. P. 2806–2832.
- Srinivasan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin // *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 11–25.
- Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal. Res.* 2014. Vol. 56. № 4. P. 371–381.
- Zephy D., Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: role of melatonin and oxidative stress // *Diabetes Metab. Syndr.* 2015. Vol. 9. № 2. P. 127–131.
- Nduhirabandi F., du Toit E.F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? // *Acta Physiol.* 2012. Vol. 205. № 2. P. 209–223.
- Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression // *Ann. Med.* 2012. Vol. 44. № 6. P. 564–577.
- Cardinali D.P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A.I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutic implications // *Neuroendocrinology*. 2011. Vol. 93. № 3. P. 133–142.
- Lissoni P., Viviani S., Bajetta E. et al. A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients // *Cancer*. 1986. Vol. 57. № 4. P. 837–842.



27. *Xin Z., Jiang S., Jiang P. et al.* Melatonin as a treatment for gastrointestinal cancer: a review // *J. Pineal. Res.* 2015. Vol. 58. № 4. P. 375–387.
28. *Wang Z., Dabrosin C., Yin X. et al.* Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy // *Semin. Cancer Biol.* 2015. [Epub. ahead of print].
29. *Karaaslan C., Suzen S.* Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 9. P. 894–903.
30. *Mehta A., Kaur G.* Potential role of melatonin in prevention and treatment of oral carcinoma // *Indian J. Dent.* 2014. Vol. 5. № 2. P. 86–91.
31. *Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б.* Обструктивная nocturia. М.: АНМИ, 2007.
32. *Abrams P.* Nocturia: the major problem in patients with LUTS suggestive of BPO // *Eur. Urol. Suppl.* 2005. Vol. 3. № 6. P. 8–16.
33. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др.* Nocturia как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // *Клиническая нефрология.* 2014. № 5. С. 48–55.
34. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др.* Патогенез, диагностика и современная фармакотерапия nocturii // *Клиническая нефрология.* 2014. № 6. С. 45–57.
35. *Dew M.A., Hoch C.C., Buysse D.J.* Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. № 1. P. 63–73.
36. *Ortiz A., Espino J., Bejarano I. et al.* High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure to melatonin improves aspects of sperm motility // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 50. № 2. P. 132–139.
37. *Carlomagno G., Nordio M., Chiu T.T., Unfer V.* Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 159. № 2. P. 267–272.
38. *Srinivasan V., Spence W.D., Pandi-Perumal S.R. et al.* Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 12. P. 779–785.
39. *Othman A., Edrees G.M., El-Missiry M.A. et al.* Melatonin controlled apoptosis and protected the testes and sperm quality against bisphenol A-induced oxidative toxicity // *Toxicol. Ind. Health.* 2014. [Epub. ahead of print].
40. *Kratz E.M., Piwowar A., Zeman M. et al.* Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility // *Reprod. Fertil. Dev.* 2014. [Epub. ahead of print].
41. *Gholami M., Saki G., Hemadi M. et al.* Melatonin improves spermatogonial stem cells transplantation efficiency in azoospermic mice // *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 93–99.
42. *Koksal M., Oğuz E., Baba F. et al.* Effects of melatonin on testis histology, oxidative stress and spermatogenesis after experimental testis ischemia-reperfusion in rats // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 16. № 5. P. 582–588.
43. *Shokri S., Kazemi M., Firouzjaei M.A. et al.* Melatonin protects testes against lithium-pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy in rats: a time course study // *Andrologia.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 343–353.
44. *Ashrafi I., Kohram H., Ardabili F.F.* Antioxidative effects of melatonin on kinetics, microscopic and oxidative parameters of cryopreserved bull spermatozoa // *Anim. Reprod. Sci.* 2013. Vol. 139. № 1–4. P. 25–30.
45. *Clyne M.* Male factor infertility: melatonin could offer protection against testicular damage caused by a high-fat diet // *Nat. Rev. Urol.* 2012. Vol. 9. № 3. P. 121.
46. *Bejarano I., Monllor F., Marchena A.M. et al.* Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa // *J. Pineal. Res.* 2014. Vol. 57. № 3. P. 333–339.

Melatonin Deficiency as a Cause of Hormone-Metabolic Disorders in Men

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹*Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)*

²*Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

Melatonin deficiency and consequent negative hormone-metabolic disorders as one of the less examined topics of andrology is discussed based on the modern available publications and personal clinical experience. Such disorders are caused not only by the major effect of melatonin on regulating a 'sleep-wake cycle' but also its impact virtually on all metabolic pathways required for proper functioning of organs and systems in male body. Among the effects of melatonin, a regulation of fatty and carbohydrate turn over, providing anabolic effects in muscular tissue, psycho-emotional and cognitive functions as well as a marked anti-depressive, anti-cancer, anti-oxidative, immunomodulatory and reproductive activity may be noted. Some of these effects were discussed in more detail. Based on the available data, it may be univocally concluded that patients with andrological diseases must be monitored for evaluating qualitative and quantitative parameters of night sleep, as it turns out to be one of the most important and efficacious targets for managing pathogenetic therapy and prophylaxis of gender-specific diseases in men.

Key words: melatonin, obesity, insulin resistance, insomnia, oncogenesis, nocturia

andrologia



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1,2}

Адрес для переписки: Светлана Юрьевна Калининко, info@proandro.ru

Саркопения – прогрессирующая потеря мышечной массы и силы – сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов, ведущим к инвалидизации (падениям и переломам, низкому качеству жизни, сахарному диабету 2 типа, остеопорозу, сердечно-сосудистым заболеваниям, ноктурии и др.). Саркопения не входит в действующую международную классификацию болезней 10-го пересмотра, но будет включена в следующее издание. В настоящей статье представлены вопросы терминологии и эпидемиологии саркопении и впервые рассмотрена роль возрастного дефицита анаболических гормонов (тестостерона, гормона D, гормона роста (соматотропина)) в патогенезе саркопении. Кроме того, обозначены перспективы нормализации уровня указанных гормонов в ходе патогенетической фармакотерапии саркопении.

Ключевые слова: саркопения, эпидемиология, этиопатогенез, окислительный стресс, гормоны, тестостерон, гормон роста, гормон D, фармакотерапия

Введение

По данным американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention), саркопения – это один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [1]. Еще Гиппократ указывал на возрастные изменения скелетной мускулатуры, но вплоть до 1989 г., когда I.H. Rosenberg предложил термин «саркопения» для описа-

ния процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры, эта проблема не рассматривалась как отдельная составляющая старения [2]. Термин «саркопения» происходит от греч. *sarx* – тело и *penia* – потеря [3]. Несмотря на то что саркопения в первую очередь характерна для пожилых людей, она может развиваться и у людей молодого возраста. Например, при различных хронических воспалительных заболева-

ниях и дефиците анаболических гормонов [4–13].

Эпидемиология и последствия саркопении

Частота саркопении в популяции неуклонно увеличивается с возрастом: с 14% среди людей в возрасте 65–70 лет до 53% и выше у людей в возрасте 80 лет (рис. 1) [14–17]. В первую очередь саркопения приводит к ухудшению функциональных возможностей быстрых мышечных волокон, отвечающих за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести. Это в свою очередь повышает риск самопроизвольных падений: у пожилых людей через каждые десять лет частота падений увеличивается на 10% [18–22]. Падения становятся причиной серьезных повреждений в 10–15% случаев, а переломов – в 5% случаев [23]. Согласно статистике, 5,3% всех госпитализаций и 90% переломов проксимального отдела бедра обусловлены падениями с высоты собственного роста, а среди факторов риска внепозвоночных переломов падения более значимы, чем снижение минеральной плотности костной ткани [24, 25]. Саркопения достоверно ассоциируется также с частотой остеопороза, переломов и падений у пожилых людей, что повышает смертность от всех причин и резко снижает выживаемость [26–28].



Этиопатогенез саркопении: роль митохондриальной дисфункции и гормональных нарушений

Механизмы саркопении продолжают активно изучаться, и уже ясно, что универсального механизма возрастной потери количества и качества мышечной массы не существует [29–32]. Саркопения – это многофакторный синдром со сложным междисциплинарным патогенезом (рис. 2). Согласно современным представлениям, мышечная ткань выступает в качестве одного из наиболее значимых эндокринных органов человека, поскольку вырабатывает большое количество биологически активных веществ, гормонов и особые цитокины (миокины). Последние являются клеточными регуляторами роста и распада и поддерживают функцию мышечных митохондрий (рис. 3) [33–40]. Любая умеренная постоянная физическая активность улучшает качество жизни и даже продлевает ее. Доказано, что умеренные физические нагрузки способствуют биогенезу митохондрий в скелетных мышцах, активируя их антиоксидантные свойства, вырабатывают эндорфина и серотонина – гормонов радости и счастья, а также позволяют уменьшить проявления инсулинорезистентности и окислительного стресса. Так, у грызунов, находящихся в клетках с беличьим колесом, после шести месяцев добровольных пробежек активность теломеразы (фермента, стабилизирующего концевые участки хромосом клеток) в тканях сердца возросла в 1,7 раза, а уровень белка p53 (проонкогена старения) снизился в два раза. При этом повысилась устойчивость кардиомиоцитов к апоптозу [41]. Старение мышечной ткани у человека, особенно в современных условиях гиподинамии и детренированности мышц, начинается очень рано. Это связано с отсутствием адекватного биогенеза митохондрий миоцитов. При усилении влияния окислительного стресса неуклонно нарастает

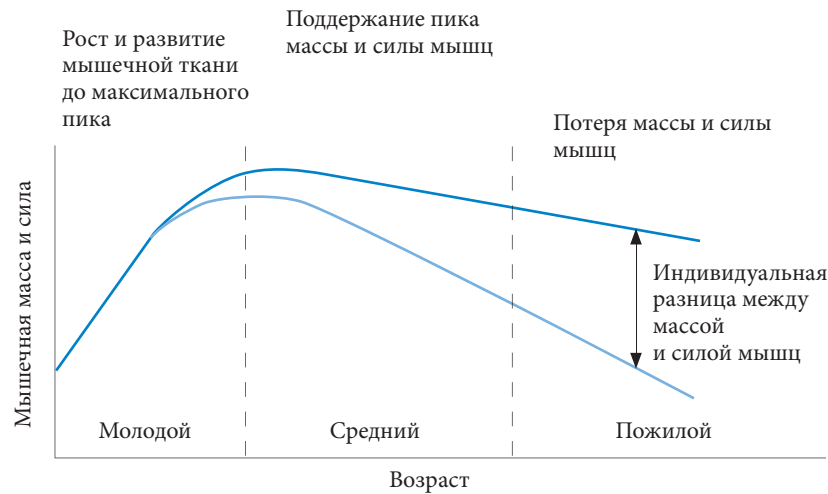


Рис. 1. Возрастная динамика массы и силы мышечной ткани [14–17]



Рис. 2. Многофакторный этиопатогенез саркопении [32]

митохондриальная дисфункция мышечной ткани, которая из функциональной превращается в морфологическую. Это в свою очередь способствует дальнейшему ухудшению метаболизма и ведет к клиническим проявлениям дефицита количества и качества мышечной ткани [42–46]. В поперечнополосатых мышцах при митохондриальной дисфункции накапливаются аномально увеличенные митохондрии, что сопровождается ишемией или аноксией

мышц. При окраске трихромом по Гомори они выявляются в биоптатах мышечной ткани в виде характерных «разорванных красных нитей» [47, 48].

Рецепторы ко многим гормонам (глюкокортикостероидам, эстрогенам, андрогенам, гормонам щитовидной железы, гормону D) обнаружены в митохондриях различных типов клеток. Гормоны не только влияют на клетки посредством геномных механизмов, активируя те или иные гены ДНК

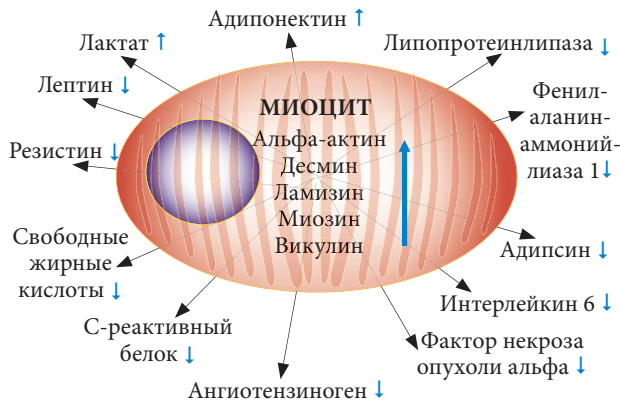


Рис. 3. Функции мышечной ткани как эндокринного органа [40]

ядра, но и воздействуют негеномно на митохондрии клеток – главных производителей клеточной энергии и мощнейших внутриклеточных антиоксидантов [49–52]. Например, возрастной дефицит тиреоидных гормонов (гипотиреоз) имеет ряд негативных последствий. Ослабляются быстрые (негеномные) эффекты стимулирования дыхательной цепи и медленные геномные эффекты митохондриального биогенеза, а также увеличивается масса митохондрий за счет прямого влияния Т3 на ядерные белки транскрипции и митохондрии. При этом повышенный уровень кортизола, свойственный стареющему

человеку и отражающий нарастающее возрастное окислительное стресса, потенцирует негативное воздействие возрастного гипотиреоза на функцию митохондрий миоцитов [53].

Одним из мощных гормонов, обладающих выраженным анаболическим эффектом в отношении мышечной массы, является гормон роста – соматотропин, роль которого в патогенезе многих заболеваний у взрослых продолжает активно изучаться. В литературе достаточно широко обсуждается проблема возрастного снижения секреции соматотропина, которая пока не нашла должного клинического применения. Известно, что снижение синтеза гормона роста ведет к ослаблению секреции и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), или соматомедина С, лабораторное определение которого сегодня доступно и используется для диагностики дефицита гормона роста.

Секреция гормона роста и соответственно ИФР-1 в крови может замедляться при возрастном гипотиреозе и возрастном снижении секреции мелатонина [54–57]. Снижение секреции соматотропина наблюдается при гипергликемии и повышении уровня свободных жирных кислот в крови (чаще всего при ожирении). При исследовании уровня ИФР-1 в крови следует помнить о факторах, способных повышать или снижать его секрецию (табл. 1) [58, 59].

Уровни соматотропина и ИФР-1 уменьшаются с возрастом. С учетом анаболического эффекта этих гормонов предполагается их терапевтическое действие при саркопении. Показано, что введение соматотропина в фармакологических дозах увеличивает мышечную массу и силу за счет увеличения белкового синтеза в миоцитах и улучшения функции их митохондрий [60, 61]. Кроме того, исследуется взаимосвязь между соматотропином и другими гормонами, обладающими анаболическим эффектом в отношении мышечной ткани [62–65].

Тестостерон является мощным митохондриальным протектором, а при его возрастном дефиците развивается митохондриальная дисфункция клеток Лейдига, что рассматривается в качестве одного из ключевых молекулярных механизмов возрастного гипогонадизма у мужчин [66–68].

По данным ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, у пожилых мужчин после шестимесячной заместительной терапии тестостероном, которая проводилась с целью поддержания нормальной концентрации данного гормона в плазме, отмечено увеличение общей массы тела, массы тела без учета массы ног, а также силы рук и ног. Эти изменения сопровождались увеличением уровня ИФР-1, что говорит о значимости анаболического влияния этого гормона на скелетную мускулатуру пожилых людей [69–71].

Низкий уровень половых гормонов достоверно связан с ожирением и гиперинсулинемией (инсулинорезистентностью) посредством механизмов саркопении (дефицит количества и качества скелетных мышц), так как утилизация глюкозы происходит в основном в мышечной ткани. Доказано, что стимуляция эндогенной секреции тестостерона хорионическим гонадотропином человека улучшает чувствительность к инсулину уже в течение 48 часов (рис. 4) [72].

Таким образом, дефицит тестостерона у мужчин в любом возрасте является важнейшим гормональным фактором, повышающим риск развития саркопении и всех ее неблагоприятных последствий. Коррекция мужского гипогонадизма позволяет увеличить количество и улучшить качество мышечной массы при одновременном уменьшении жировой массы тела, что подтверждают результаты многочисленных исследований последних лет с высокой степенью доказательности (рис. 5) [64, 73–80].

У мужчин с гипогонадизмом назначение тестостерона улучшает композиционный состав тела, снижая массу жировой ткани,

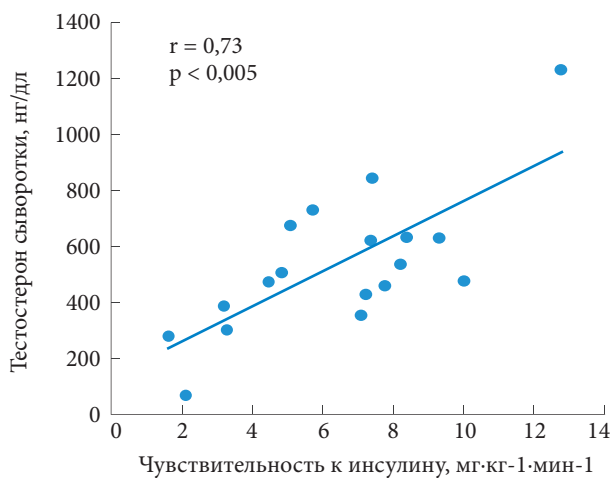


Рис. 4. Динамика чувствительности к инсулину при повышении сывороточного уровня тестостерона на фоне стимулирующей терапии человеческого хорионического гонадотропина через 48 часов [72]



увеличивая мышечную массу [73]. Метаанализ рандомизированных исследований с участием мужчин среднего и старшего возраста продемонстрировал благоприятное действие заместительной терапии тестостероном в отношении уменьшения жировой массы (уровень 1a, степень A) с достоверным увеличением мышечной массы и силы [74].

В исследованиях также показано, что терапия тестостероном у мужчин с андрогенодефицитом снижала общую жировую массу, улучшала композиционный состав тела, вела к нарастанию мышечной массы, особенно в области ног и рук [75]. У мужчин с гипогонадизмом на фоне ожирения длительное применение тестостерона способствовало существенному и стойкому снижению массы тела, окружности талии и индекса массы тела [76–78]. Успешное снижение веса, а также соответствующее увеличение мышечной массы приводило к благоприятным эффектам при сахарном диабете 2 типа [79]. Более высокий уровень свободного тестостерона положительно ассоциировался с меньшим риском развития или прогрессированием ограничения подвижности [80]. Взаимосвязь между гормональным статусом и саркопенией анализировалась в нескольких обзорах последних лет [81, 82].

Установлено, что тестостерон подавляет выработку интерлейкинов 1 и 6 – цитокинов, оказывающих катаболическое влияние на мышцы. Терапия тестостероном позволяет предотвратить потерю количества и качества мышечной ткани [83, 84].

Говоря о гормональных механизмах саркопении, нельзя не упомянуть еще один очень важный, но незаслуженно забытый мощный анаболический гормон с антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами – витамином (гормон) D. В настоящее время хорошо известно, что дефицит витамина (гормона) D (признанный неинфекционной эпидеми-

Таблица 1. Влияние различных факторов на уровень гормона роста (ИФР-1) [58, 59]

Действие на секрецию гормона роста (ИФР-1)	Фактор
Повышение	Гиперинсулинемия Гиперпролактинемия Прием тиреоидных гормонов, глюкокортикостероидов и андрогенов
Снижение	Голодание Нарушение функции печени и почек Высокие дозы эстрогенов Снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз) Тяжелые травмы и операции Возраст

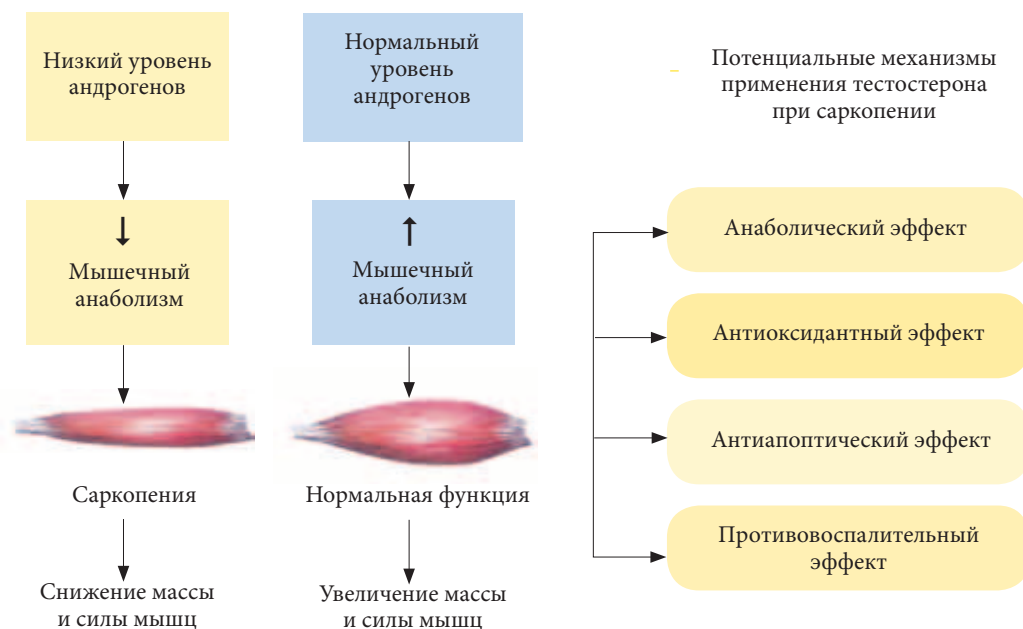


Рис. 5. Физиологические эффекты тестостерона в патогенезе саркопении и потенциальные эффекты андрогенотерапии в отношении саркопении [64, 73–80]

ей XXI века) имеет прямое отношение как к тестостерону, так и к саркопении [85, 86]. С одной стороны, показаны сезонные колебания уровня гормона D с высоким уровнем летом и осенью и низким уровнем зимой и весной (по аналогии с годовыми циклами тестостерона) [87, 88]. С другой стороны, регуляция экспрессии генов метаболизма гормона D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Следовательно, гипотетически дефицит андрогенов усиливает неблагоприятные для здоровья последствия дефицита гормона D [89, 90]. Таким

образом, между тестостероном и гормоном D в организме наблюдаются достоверные эффекты физиологического синергизма и реципрокности. Частота дефицита/недостаточности гормона D у мужчин в России в целом и у пациентов с саркопенией в частности крайне высока, о чем свидетельствуют результаты наших собственных исследований [91, 92]. Однако в клинической практике эти нарушения выявляются редко (табл. 2).

Итак, причины саркопении разнообразны и включают в себя гормональные нарушения, ней-



Таблица 2. Распространенность дефицита гормона D у пациентов с дефицитом мышечной массы (саркопенией) в России: ретроспективное популяционное исследование [92]

Степень выраженности дефицита гормона D	Мужчины старше 40 лет (n = 93)	Женщины старше 40 лет (n = 19)
Тяжелый дефицит (< 10 нг/мл), %	5,4	5,3
Дефицит (11–20 нг/мл), %	28	26
Недостаточность (21–29 нг/мл), %	29	42
Достаточный уровень (> 30 нг/мл), %	37,6	26,7

ромышечную дисфункцию, системное хроническое воспаление (ожирение, любые хронические воспалительные заболевания), гиподинамию, неадекватный прием микроэлементов и т.д. С саркопенией достоверно ассоциируются ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность и дефицит гормона D, поскольку все эти механизмы тесно взаимодействуют друг с другом и половыми гормонами (тестостероном). Нарушения энергетического обмена, митохондриальная дисфункция, снижение физической активности, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность и нарушения гормонального статуса достоверно приводят к саркопении и саркопеническому ожирению [93–102].

Заключение

Согласно данным литературы и результатам собствен-

ных исследований, саркопения, обусловленная возрастными изменениями структуры и функции мышечной ткани, вносит существенный негативный вклад в патогенез большинства ассоциированных с возрастом заболеваний. Она резко ухудшает качество жизни стареющего человека, достоверно повышая риски падений, снижая функциональные возможности и способность человека к самообслуживанию. Саркопения неотъемлемо сопутствует биологическому старению и протекает по общебиологическим механизмам старения, среди которых ключевая роль отводится окислительному стрессу. Последний ведет к постоянно прогрессирующей митохондриальной дисфункции всех клеток организма на фоне устойчиво усиливающейся инсулинорезистентности и нарушениям в митохондриях миоцитов (наиболее энергопотребляющих

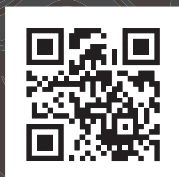
клеток мышечной ткани) и возрастному дефициту большинства анаболических гормонов, прежде всего половых стероидных гормонов, гормона D, гормона роста (соматотропина), гормона сна (мелатонина). Увеличение продолжительности жизни ставит перед медициной XXI века важную задачу – обеспечить пожилым людям активность и независимость. Поэтому на фоне разработки новых методов лечения остеопороза, атеросклероза и онкологических заболеваний больше внимания следует уделять патогенетической терапии саркопении. Среди существующих медикаментозных методов лечения с учетом патогенеза саркопении наибольшую эффективность продемонстрировали препараты тестостерона и витамина (гормона) D, которые необходимо более активно использовать в практике лечения саркопении у мужчин. ☺

Литература

1. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for five health risks among older adults – United States, 1993–1997 // MMWR CDC Surveil. Summ. 1999. Vol. 48. № 8. P. 89–130.
2. Rosenberg I.H. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons // Am. J. Clin. Nutr. 1989. Vol. 50. P. 1231–1233.
3. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // J. Nutr. 1997. Vol. 127. № 5. Suppl. P. 990S–991S.
4. Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. Возрастные изменения мышечной системы // Руководство по геронтологии / под ред. акад. В.Н. Шабалина. М.: Цитадель Трейд, 2005. С. 486–499.
5. Schneider S.M., Al-Jaouni R., Filippi J. et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission // Inflamm. Bowel. Dis. 2008. Vol. 14. № 11. P. 1562–1568.
6. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability // J. Am. Geriatr. Soc. 2002. Vol. 50. № 5. P. 889–896.
7. Evans W.J. What is sarcopenia? // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 1995. Vol. 50. Spec. P. 5–8.
8. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2014. Vol. 11. № 3. P. 177–180.
9. Delmonico M.J., Harris T.B., Lee J.S. et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55. № 5. P. 769–774.
10. Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61. № 10. P. 1059–1064.
11. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia. European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on Sarcopenia in older people // Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–413.



МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА



8 - 9 октября
и 27 ноября 2015 г.
Москва, Азимут
Олимпик отель

Уникальный образовательный проект Департамента здравоохранения Москвы, Московская урологическая школа, предназначен для городских муниципальных урологов. Его задачей является повышение качества медицинской помощи, оказываемой населению, и стандартизация методов лечения урологических заболеваний.

Основные тематики

- Онкоурология
- ДГПЖ и МКБ (эндоурология)
- Андрология
- Функциональная урология и нейроурология
- Мочевая инфекция, травма, тазовая боль
- Реконструктивно-пластическая урология

1000

ЗРИТЕЛЕЙ ON-LINE
ТРАНЛЯЦИИ ПО
ВСЕЙ РОССИИ

300

УЧАСТНИКОВ
В ЗАЛЕ

2 дня
теории

8 – 9 ОКТЯБРЯ 2015

4 тематических
модуля



1 день
практики

27 НОЯБРЯ 2015

Разбор операций,
тесты, обсуждения



Научный руководитель Московской урологической школы профессор Дмитрий Юрьевич Пушкар - главный уролог Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии МГМСУ, заслуженный врач РФ.

Организатор



Департамент здравоохранения г. Москвы
Приемная главного уролога г. Москвы,
профессора Д.Ю. Пушкаря
Тел.: +7 (499) 760-75-89

При поддержке



Министерство
здравоохранения РФ



Контакты



По всем вопросам Галина Кушнарева,
координатор Московской
урологической школы
Раб.: +7 (495) 646-01-55
Факс: +7 (495) 960-21-91
E-mail: uroschooll@ctogroup.ru



По вопросам спонсорского участия
Отдел по работе с компаниями
«СТО Конгресс»
Раб.: +7 (495) 960-21-90
Факс: +7 (495) 960-21-91
E-mail: aryabchuk@ctogroup.ru



12. *Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics" // *Clin. Nutr.* 2010. Vol. 29. № 2. P. 154–159.
13. *Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J. et al.* Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on Sarcopenia // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011. Vol. 12. № 4. P. 249–256.
14. *Rizzoli R., Reginster J.Y., Arnal J.F. et al.* Quality of life in sarcopenia and frailty // *Calcif. Tissue Int.* 2013. Vol. 93. № 2. P. 101–120.
15. *Cederholm T., Morley J.E.* Sarcopenia: the new definitions // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. Vol. 18. № 1. P. 1–4.
16. *Jeejeebhoy K.N.* Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. Vol. 15. № 3. P. 213–219.
17. *Morley J.E.* Sarcopenia: diagnosis and treatment // *J. Nutr. Health Aging.* 2008. Vol. 12. № 7. P. 452–456.
18. *Sayer A.A., Dennison E.M., Syddall H.E. et al.* Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 10. P. 2541–2542.
19. *Janssen I., Shepard D.S., Katzmarzyk P.T., Roubenoff R.* The healthcare costs of sarcopenia in the United States // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. № 1. P. 80–85.
20. *Gale C.R., Martyn C.N., Cooper C., Sayer A.A. et al.* Grip strength, body composition, and mortality // *Int. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 36. № 1. P. 228–235.
21. Ageing and life course. World Health Organization, 2009 // www.who.int/ageing/en/.
22. *Yu S., Umapathysivam K., Visvanathan R.* Sarcopenia in older people // *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2014. Vol. 12. № 4. P. 227–243.
23. *Demontiero O., Gunawardene P., Duque G.* Postoperative prevention of falls in older adults with fragility fractures // *Clin. Geriatr. Med.* 2014. Vol. 30. № 2. P. 333–347.
24. *Edwards M.H., Dennison E.M., Aihie Sayer A. et al.* Osteoporosis and sarcopenia in older age // *Bone.* 2015. [Epub. ahead of print].
25. *Hida T., Harada A., Imagama S., Ishiguro N.* Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations // *Aging Dis.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 226–237.
26. *Chastin S.F., Ferrioli E., Stephens N.A. et al.* Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults // *Age Ageing.* 2012. Vol. 41. № 1. P. 111–114.
27. *Landi F., Liperoti R., Fusco D. et al.* Sarcopenia and mortality among older nursing home residents // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 121–126.
28. *Liu C.J., Latham N.K.* Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 3. CD002759.
29. *Cooper R., Kuh D., Cooper C. et al.* Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review // *Age Ageing.* 2011. Vol. 40. № 1. P. 14–23.
30. *Rockwood K.* What would make a definition of frailty successful? // *Age Ageing.* 2005. Vol. 34. № 5. P. 432–434.
31. *Rantanen T.* Muscle strength, disability and mortality // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2003. Vol. 13. № 1. P. 3–8.
32. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Менопауза и костно-мышечная система. Киев, 2004.
33. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.* 1957. Vol. 2. № 3. P. 298–300.
34. *Bogenhagen D.F.* Does mtDNA nucleoid organization impact aging? // *Exp. Gerontol.* 2010. Vol. 45. № 7–8. P. 473–477.
35. *Lagouge M., Larsson N.G.* The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing // *J. Intern. Med.* 2013. Vol. 273. № 6. P. 529–543.
36. *Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M.* Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6990. P. 417–423.
37. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
38. *Bua E., Johnson J., Herbst A. et al.* Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 3. P. 469–480.
39. *Mason S., Wadley G.D.* Skeletal muscle reactive oxygen species: a target of good cop/bad cop for exercise and disease // *Redox Rep.* 2014. Vol. 19. № 3. P. 97–106.
40. *Carruthers M., Trinick T.R., Jankowska E., Traish A.M.* Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency? // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008. Vol. 7. № 5. ID 30.
41. *Werner C., Fürster T., Widmann T. et al.* Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 24. P. 2438–2447.
42. *Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al.* A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // *J. Clin. Invest.* 1962. Vol. 41. P. 1776–1804.
43. *Holtzclaw Williams P.* Policy framework for rare disease health disparities // *Policy Polit. Nurs. Pract.* 2011. Vol. 12. № 2. P. 114–118.
44. *Cohen B.H., Gold D.R.* Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far // *Cleve. Clin. J. Med.* 2001. Vol. 68. № 7. P. 625–626, 629–642.
45. *Psarra A.M., Sekeris C.E.* Steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria // *IUBMB Life.* 2008. Vol. 60. № 4. P. 210–223.
46. *Miller W.L.* Steroid hormone synthesis in mitochondria // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 62–73.
47. *Marzetti E., Calvani R., Cesari M. et al.* Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2013. Vol. 45. № 10. P. 2288–2301.
48. *Шатилло А.В.* Гистохимическая диагностика в клинике редких нервно-мышечных заболеваний // *Международный неврологический журнал.* 2013. № 1. С. 21–24.



Российская ассоциация
репродукции человека

XXV

Юбилейная международная
конференция РАРЧ
«Репродуктивные технологии
сегодня и завтра»



Профессионалы в области репродукции человека встречаются
9-12 сентября в Сочи, ОК «Дагомыс»

Организаторы:



Российская
ассоциация
репродукции
человека



Журнал
«Проблемы
репродукции»



Конгресс-
оператор
«СТО Конгресс»

Подробная информация: +7 (495) 646-01-55, доб. 122, www.rahr.ru



49. *Zamboni M., Mazzali G., Fantin F. et al.* Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 18. № 5. P. 388–395.
50. *Jensen G.L.* Inflammation: roles in aging and sarcopenia // *JPEN.* 2008. Vol. 32. № 6. P. 656–659.
51. *Tarantino U., Piccirilli E., Fantini M. et al.* Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction // *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2015. Vol. 97. № 5. P. 429–437.
52. *McGregor R.A., Cameron-Smith D., Poppitt S.D.* It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life // *Longev. Healthspan.* 2014. Vol. 3. № 1. ID 9.
53. *Cioffi F., Senese R., Lanni A., Gaglia F.* Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 51–61.
54. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 11–12. P. 1723–1729.
55. *Hardeland R.* Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms // *J. Pineal. Res.* 2013. Vol. 55. № 4. P. 325–356.
56. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008.
57. *Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова.* М.: Медпрактика-М, 2004.
58. *Cook D.M., Yuen K.C.J., Biller B.M.K. et al.* American association of clinical endocrinologists Medical guideline for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients 2009 update // *Endocr. Practice.* 2009. Vol. 15. Suppl. 2. P. 1–29.
59. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. и др.* Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014. 112 с.
60. *Brioche T., Kireev R.A., Cuesta S. et al.* Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: improvement of protein balance and of antioxidant defenses // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. Vol. 69. № 10. P. 1186–1198.
61. *Sattler F.R.* Growth hormone in the aging male // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 27. № 4. P. 541–555.
62. *Pradhan G., Samson S.L., Sun Y.* Ghrelin: much more than a hunger hormone // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013. Vol. 16. № 6. P. 619–624.
63. *Sinha I., Sinha-Hikim A.P., Wagers A.J., Sinha-Hikim I.* Testosterone is essential for skeletal muscle growth in aged mice in a heterochronic parabiosis model // *Cell Tissue Res.* 2014. Vol. 357. № 3. P. 815–821.
64. *Basualto-Alarcón C., Varela D., Duran J. et al.* Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. Vol. 5. ID 217.
65. *Urban R.J., Dillon E.L., Choudhary S. et al.* Translational studies in older men using testosterone to treat sarcopenia // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2014. Vol. 125. P. 27–42.
66. *Velarde M.C.* Mitochondrial and sex steroid hormone crosstalk during aging // *Longev. Healthspan.* 2014. Vol. 3. № 1. ID 2.
67. *Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A. et al.* Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 7. P. 1636–1642.
68. *Traish A.M., Abdallah B., Yu G.* Androgen deficiency and mitochondrial dysfunction: implications for fatigue, muscle dysfunction, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease // *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2011. Vol. 8. № 1. P. 431–444.
69. *Atkinson R.A., Srinivas-Shankar U., Roberts S.A. et al.* Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 1215–1219.
70. *Bain J.* Testosterone and the aging male: to treat or not to treat? // *Maturitas.* 2010. Vol. 66. № 1. P. 16–22.
71. *Giannoulis M.G., Martin F.C., Nair K.S. et al.* Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? // *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 314–377.
72. *Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A. et al.* Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 5. P. 2636–2641.
73. *Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al.* Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2005. Vol. 63. № 3. P. 280–293.
74. *Bhasin S., Calof O.M., Storer T.W. et al.* Drug insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2. № 3. P. 146–159.
75. *Rodriguez-Tolra J., Torremude Bareda J., Del Rio L. et al.* Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome // *Aging Male.* 2013. Vol. 16. № 4. P. 184–190.
76. *Saad F., Haider A., Doros G., Traish A.* Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // *Obesity (Silver Spring).* 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
77. *Yassin A.A., Doros G.* Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss // *Clin. Obesity.* 2013. Vol. 3. № 3–4. P. 73–83.
78. *Francomano D., Ilacqua A., Bruzziches R. et al.* Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // *Urology.* 2014. Vol. 83. № 1. P. 167–173.
79. *Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F.* Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 683515.
80. *Krasnoff J.B., Basaria S., Pencina M.J. et al.* Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham Offspring Study // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 6. P. 2790–2799.
81. *Lee C.E., McArdle A., Griffiths R.D.* The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss // *Clin. Nutr.* 2007. Vol. 26. № 5. P. 524–534.



82. Di Iorio A., Abate M., Di Renzo D. et al. Sarcopenia: age-related skeletal muscle changes from determinants to physical disability // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006. Vol. 19. № 4. P. 703–719.
83. Sipilä S., Narici M., Kjaer M. et al. Sex hormones and skeletal muscle weakness // *Biogerontol.* 2013. Vol. 14. № 3. P. 231–245.
84. Haren M.T., Siddiqui A.M., Armbrecht H.J. et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle // *Int. J. Androl.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 55–68.
85. Gørgis C.M., Baldock P.A., Downes M. Vitamin D, muscle and bone. Integrating effects in development, aging and injury // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 410. P. 10–13.
86. Daly R.M. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly // *Nutrients.* 2010. Vol. 2. № 9. P. 1005–1017.
87. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 5. P. 243–248.
88. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
89. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
90. Blomberg J.M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction.* 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
91. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы Международного конгресса «Мужское здоровье»*. Минск, 2014. С. 90–92.
92. Белов Д.А., Малышева И.Н., Нижник А.Н. и др. Распространенность дефицита витамина D (25-ОН-витамин D3) у пациентов с дефицитом мышечной массы (саркопенией) в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM*. М., 2013. С. 58.
93. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. № 3. P. M146–M156.
94. Syddall H., Roberts H.C., Evandrou M. et al. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study // *Age Ageing.* 2010. Vol. 39. № 2. P. 197–203.
95. Rasmussen B.B., Fujita S., Wolfe R.R. et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. № 6. P. 768–769.
96. Sayer A.A., Syddall H.E., Dennison E.M. et al. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study // *QJM.* 2007. Vol. 100. № 11. P. 707–713.
97. Cesari M., Kritchevsky S.B., Baumgartner R.N. et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation – results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82. № 2. P. 428–434.
98. Schaap L.A., Pluijm S.M., Deeg D.J. et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. № 6. P. e9–17.
99. Visser M., Deeg D.J., Puts M.T. et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. № 3. P. 616–622.
100. Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T. et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008. Vol. 11. № 6. P. 693–700.
101. Scott D., Blizzard L., Fell J. et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 5. P. 581–587.
102. Stenholm S., Rantanen T., Heliovaara M., Koskinen S. The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. № 3. P. 462–469.

андрология

Sarcopenia: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Picture, Diagnostics, Treatment

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Svetlana Yuryevna Kalinchenko, info@proandro.ru

Sarcopenia a progressive loss of muscle mass and muscle strength associated with high risk of adverse outcome, and resulting in disability (falls and fractures, poor quality of life, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, cardiovascular diseases, nocturia etc.). Sarcopenia has not been included into the current 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD), but will be included into the next revision of the ICD. Here we discuss issues of terminology and epidemiology related to sarcopenia, and for the first time consider a role for age-related deficiency of anabolic hormones (testosterone, hormone D, growth hormone (somatotropin)) in pathogenesis of sarcopenia. Moreover, perspectives of using the effects of such hormones for pathogenetic pharmacotherapy are outlined.

Key words: sarcopenia, epidemiology, etiopathogenesis, oxidative stress, hormones, testosterone, growth hormone, hormone D, pharmacotherapy



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В статье рассматриваются вопросы патогенетической связи ожирения, инсулинорезистентности и нарушений репродуктивной функции мужчин. Актуальность обсуждаемой проблемы для андрологии не вызывает сомнений ввиду неуклонного роста частоты ожирения, инсулинорезистентности и бесплодия в мужской популяции. Ожирение и инсулинорезистентность являются системными факторами окислительного стресса сперматозоидов, независимо от других (в том числе урологических) возможных причин мужской инфертильности. Клинический опыт показывает, что без своевременной диагностики и активной патогенетической фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности улучшение репродуктивной функции невозможно. В арсенале эндокринологов уже есть эффективные и репродуктивно безопасные препараты для коррекции ожирения и инсулинорезистентности, что позволяет рекомендовать их для более широкого применения в рутинной андрологической практике. Решение проблемы фармакотерапии мужского бесплодия у метаболически дискредитированных пациентов возможно только на основе междисциплинарного подхода. В этой связи необходимо более детально информировать практикующих андрологов как о механизмах влияния ожирения и инсулинорезистентности на сперматогенез, так и о современных патогенетических подходах к их ликвидации у мужчин с бесплодием.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, мужское бесплодие, окислительный стресс, патогенетические связи, диагностика, фармакотерапия

Введение

Частота бесплодного брака в России составляет 15–17%, при этом что критическим для популяционной демографии является показатель, равный 15%. Только 4% из более чем 3 млн 340 тыс. бесплодных семейных пар репродуктивного возраста обращаются к врачу. В этой связи проблема бесплодия приобретает сегодня государственное значение.

Сейчас в России женщин детородного возраста проживает на 3,1 млн (или на 9,3%) меньше, чем на рубеже XX–XXI веков. Мужчин, согласно официальным данным Роскомстата (2010), во всех субъектах РФ на 16–18% меньше, чем женщин, и не менее 12% из них бесплодны [1]. Кроме того, примерно 40% российских подростков в возрасте 18–20 лет, согласно данным А.В. Баранова (2013), уже имеют репродуктивную отягощенность, которая достоверно может привести к семейному бесплодию в перспективе. Опережающими темпами в популяции растет количество пожилых мужчин старше 65 лет, имеющих сниженные показатели репродукции. Численность россиян ежегодно сокращается



на 750–800 тыс. человек, и по прогнозам, к 2025 г. не превысит 110 млн человек [2]. Таким образом, ситуация с семейным бесплодием уже сейчас угрожает демографической безопасности и стабильности страны. Вот почему патогенетическая диагностика и лечение бесплодия являются важнейшими вопросами современной медицинской науки и практики.

Одной из причин неуклонного ухудшения репродуктивного потенциала как мужчин, так и женщин считается ожирение – заболевание, актуальное для большинства развитых стран мира и представляющее собой новую «неинфекционную» мировую эпидемию. Частота избыточной массы тела или ожирения составляет не менее 47% [1, 2].

До сих пор ожирение не воспринимают как медицинскую проблему или симптом какого-либо заболевания. Между тем ожирение не только достоверно снижает репродуктивный потенциал [3–6], но и является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа – ведущих причин общей смертности в популяции. Кроме того, ожирение закономерно приводит к развитию инсулинорезистентности – начальной, хорошо поддающейся

коррекции и поэтому обратимой стадии сахарного диабета 2 типа. Раннее выявление инсулинорезистентности при нарушениях репродуктивной функции на фоне ожирения – это не только важная профилактическая мера в отношении снижения риска развития сахарного диабета 2 типа, но и эффективная фармакотерапевтическая стратегия, направленная на улучшение показателей репродуктивного здоровья.

Взаимосвязь между механизмами ожирения и инсулинорезистентностью

Раньше считалось, что избыток жировой ткани в организме – это всего лишь пассивное депо энергии, некий косметический дефект, в редких случаях следствие каких-либо тяжелых (как правило, гормональных) заболеваний. Однако жировая ткань не только располагается под кожей, но и обволакивает внутренние органы, затрудняя их работу.

Согласно общепринятой сегодня точке зрения, жировая ткань – это самостоятельный активный эндокринный орган, который секретирует целый ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов). Они оказывают действие как локально, так и системно (эндокринно) и играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма: от

влияния на аппетит до утилизации нутриентов на молекулярном уровне и активации канцерогенеза [7–12].

В прогрессирование ожирения вносят вклад вещества, вырабатываемые самой жировой тканью. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста В, лептин и др. (таблица) [12, 13]. Так, фактор некроза опухоли альфа способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя инсулинорезистентность, и стимулировать секрецию лептина [14]. Лептин – один из наиболее активных гормонов жировой ткани, который обладает целым спектром метаболических эффектов:

- регулирует пищевое поведение путем воздействия на гипоталамический центр насыщения;
- повышает тонус симпатической нервной системы;
- усиливает термогенез в адипоцитах;
- подавляет синтез инсулина;
- воздействует на инсулиновый рецептор клетки и препятствует транспорту в клетку глюкозы [15].

Таблица. Вещества, секретируемые жировой тканью [12, 13]

Групповая принадлежность и функции	Вещества
Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины	Интерлейкины 1, 6, 8, 10, фактор некроза опухоли альфа и бета, С-реактивный белок, протеин Агоути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин
Ферменты	Ароматаза (конвертирует переход тестостерона в эстрадиол), 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа I, ангиотензинконвертирующий фермент, липопротеинлипаза
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотки А
Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза	Ингибитор активатора плазминогена I, тканевые факторы фибринолиза, сосудистый эндотелиальный фактор роста
Белки системы комплемента	Адипонектин, адипсин, резистин
Системы регуляции артериального давления	Ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин I, ангиотензин II, ренин
Другие вещества	Жирные кислоты, лактат, лизофосфолипиды, ретинол, глицерол, простагландины, глутамин



Важная особенность жировой ткани – присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие в ней рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону). Эти рецепторы являются ключевыми репродуктивными и жиromобилизующими гормонами. Посредством их дефицита, характерного для избыточной массы тела, реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [16, 17].

Жировая ткань имеет определенное сродство к стероидным гормонам. Глюкокортикостероиды и половые гормоны влияют на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и последующее их превращение в истинные жировые клетки [18]. Следует подчеркнуть способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови. При увеличении объема жировой ткани

в ней может возрастать и суммарная концентрация стероидов, а также повышаться количество ароматазы [19, 20].

Клиническая картина ожирения у мужчин отличается от таковой у женщин, что связано с характером обмена в жировой ткани и ее распределением в организме мужчины и женщины. Если у женщин до менопаузы большая часть жира откладывается в периферических депо жира (молочные железы, бедра, ягодицы), то у мужчин распределение жира носит центральный характер (область живота, висцерально) [10].

Распределение жира при абдоминальном и подкожном ожирении совершенно различно, поскольку при абдоминальном ожирении жировая ткань распространяется тотально.

До настоящего времени нет единой точки зрения о том, какие именно факторы приводят к развитию ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. По некоторым данным, причиной является наследственная предрасположенность к ожирению и инсулинорезистентности в сочетании с низкой физической активнос-

тью и избыточным питанием [21]. С одной стороны, гиперинсулинемия снижает чувствительность рецепторов к инсулину, а также частично их блокирует, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Очевидно, что ожирение, патогенетически связанное с инсулинорезистентностью, является одним из ключевых компонентов метаболического синдрома.

В классическом понимании инсулинорезистентность – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, то есть нарушение чувствительности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Но биологические эффекты инсулина гораздо шире, поэтому современное понятие «инсулинорезистентность» не сводится к параметрам, характеризующим только обмен углеводов, а включает также негативное воздействие на метабо-

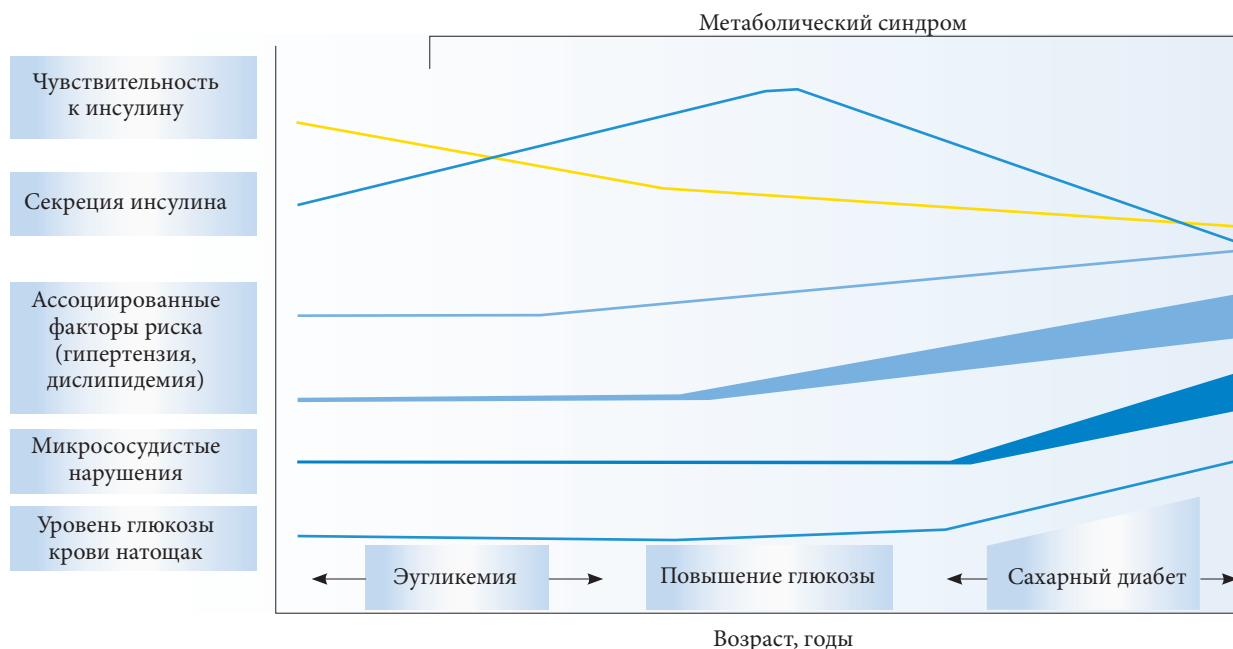


Рис. 1. Взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью и другими метаболическими нарушениями в рамках метаболического синдрома [22–25]



лизм жиров и белков, нарушение функции клеток эндотелия, изменение экспрессии генов, процессов роста и дифференцировки тканей. Исчерпывающее и общепризнанное определение инсулинорезистентности, отражающее глобальность и сложность происходящих в организме изменений, было дано Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association). Под инсулинорезистентностью понимают нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный), нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, а также изменения в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [22].

Сегодня известно, что инсулинорезистентность имеет место во всех случаях избыточной массы тела, часто развивается при хронической соматической патологии (приобретенная инсулинорезистентность), а также при острых патологических состояниях (транзиторная инсулинорезистентность) [23, 24]. Кроме того, инсулинорезистентность всегда сопутствует процессам старения. Ключевыми механизмами развития и запуска инсулинорезистентности при этом называют снижение продукции гормона роста, снижение продукции дегидроэпиадростерона сульфата, половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, гормона D, а также прогрессирование гиперкортизолеми и лептинорезистентности, способствующих накоплению жировой ткани [25].

Что касается механизмов развития инсулинорезистентности на клеточном и молекулярном уровнях, то они достаточно сложны и не до конца изучены. Однако уже сейчас понятно, что рассматривать развитие инсулинорезистентности как некий самостоятельный процесс невозможно, потому что этот процесс так или иначе сопровождается вовлечением всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для метаболического

синдрома. Ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой (рис. 1) [25]. Понимание ключевой роли ожирения и инсулинорезистентности в современном многофакторном патогенезе всех метаболических нарушений, составляющих сущность метаболического синдрома, привело к появлению нового научного термина «diabesity», который можно перевести как «диабетоожирение» или «жиродиабет» [26–29]. Таким образом, сегодня уже практически сформирована внушительная доказательная база в пользу того факта, что ожирение – это ключевой пусковой механизм развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, которые при дальнейшем прогрессировании только взаимно отягощают друг друга. По этой причине патогенетическая терапия инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа невозможна без ликвидации ожирения, а ликвидация ожирения и поддержание нормальной массы тела признаны самым эффективным патогенетическим методом профилактики инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, в том числе при мужском бесплодии.

Ожирение, инсулинорезистентность и мужская репродуктивная функция: патофизиологические механизмы и корреляции

Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно гораздо труднее поддается лечению традиционными методами, ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни у мужчин по сравнению с женщинами на 8–12 лет. Механизмы негативного влияния избыточного веса и ожирения на мужскую репродуктивную функцию достаточно разнообразны. Современные данные связывают снижение репродуктивного потенциала у муж-

чин с ожирением и целым рядом патофизиологических феноменов. Среди них можно отметить эндотелиальную дисфункцию, дефицит половых гормонов (прежде всего тестостерона), гормона D, регионарного кровообращения, в том числе дефицит тестикулярного кровотока на фоне выраженной вазоконстрикции вследствие развивающегося при гипогонадизме дефицита оксида азота (NO), избыточную активность прооксидантной системы крови, избыток триглицеридов и свободных жирных кислот. Указанные факторы, действуя синергически, приводят к тяжелому системному окислительному стрессу, вызывающему окислительный стресс сперматозоидов с повреждением и дестабилизацией мембран и митохондрий сперматозоидов, нарушением упаковки и целостности ДНК в хромосомах половых клеток, инициацией апоптоза сперматозоидов. Это закономерно заканчивается нарушениями морфологии и подвижности половых клеток, снижением их количества и оплодотворяющей способности [30–34].

Согласно общепринятой точке зрения, окислительный стресс сперматозоидов вызван нарушением динамического равновесия между окислителями и антиоксидантами в семенной плазме, а его частота при мужском бесплодии, по данным разных авторов, достигает 30–80% [35–37]. Гиперпродукция активных форм кислорода – свободных радикалов – может быть обнаружена при многих патологических состояниях, как связанных с репродуктивной системой (местные факторы – воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, урогенитальные инфекции), так и не связанных с ней непосредственно. Эти состояния играют роль системных механизмов окислительного стресса сперматозоидов (любой психоэмоциональный стресс, сахарный диабет 2 типа, ожирение, системное хроническое воспаление, курение, плохая экология, особенности образа жизни и питания) [38–40].

андрология



Таким образом, влияние многих негативных патофизиологических механизмов ожирения (системного хронического воспаления, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, андрогенного дефицита, жировой липотоксичности) на сперматогенез прямо или косвенно ассоциируется с теорией окислительного стресса сперматозоидов. Эти факторы индуцируют окислительный стресс в течение всего времени, пока у мужчины имеется избыточная масса тела, способствуют персистенции и нарастанию окислительного стресса сперматозоидов при прогрессировании ожирения у бесплодного мужчины (рис. 2) [41–46]. Ожирение у мужчин с бесплодием вносит существенный и независимый от урологических причин вклад в индукцию окислительного стресса сперматозоидов, что сопровождается дальнейшим ухудшением качества эякулята. Было доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) достоверно связано

с уменьшением объема эякулята и низкой оплодотворяющей способностью спермы [3, 4, 47]. Негативный эффект жировой ткани у мужчин связан с ее основным гормоном – лептином («голосом жировой ткани») – белком с молекулярной массой 16 kDa, синтезируемым и секретируемым главным образом клетками жировой ткани (адипоцитами) [48]. Лептин регулирует потребление и расход энергии, действуя преимущественно через гипоталамус. Влияя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [48]. При ожирении наблюдается повышение уровня лептина в крови (маркер объема жировой ткани и активности адипоцитов). Этот феномен получил название «лептинорезистентность». При этом лептин индуцирует клинический андрогенный дефицит за счет

снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и блокады синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе, с одной стороны, и за счет усиления ароматизации тестостерона на периферии в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани – с другой [49]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям репродуктивной системы мужчин с ожирением. Нарушения связаны не только с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, но и с дефицитом тестостерона – ключевого полового стероида, необходимого для нормального сперматогенеза [50, 51]. По мнению D.G. Goulis и B.C. Tarlatzis (2008), негативное влияние жировой ткани на тестикулярную функцию проявляется уменьшением уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды [52]. Хотя точные патофизиологические механизмы такого феномена остаются неяс-



Рис. 2. Сочетанное влияние ожирения и других компонентов метаболического синдрома на мужскую фертильность [41–46]



ными, предполагается, что лептин, резистин и грелин (гормоны жировой ткани) играют важную роль во взаимодействии между ожирением и тестикулярной дисфункцией [52]. Возникающий при ожирении андрогенный дефицит усугубляет инсулинорезистентность – главного наряду с ожирением патофизиологического механизма, запускающего системный окислительный стресс, ведущий к патозооспермии [43, 46]. Аналогичные данные были получены P.M. Mah и G.A. Wittert (2010), которые показали, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови. Последнее в свою очередь повышает риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [45].

Гипогонадизм у мужчин с ожирением может быть также следствием системного хронического воспаления, которое закономерно развивается на фоне ожирения и часто сопутствующего ожирению дефицита гормона D. Гормон D крайне необходим для синтеза тестостерона и поддержания репродуктивной функции у мужчин [53–56]. При ожирении в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона [57].

Нарушения синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляют «эндокринологическую аксиому» андрологии, так как, с одной стороны, тестостерон абсолютно необходим для поддержания сперматогенеза, хотя и не является его непосредственным индуктором, а с другой стороны, патогенетическая связь между андрогенным дефицитом и ожирением у мужчин сегодня достоверно доказана. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жи-

ровой ткани» и принимают самое активное участие в индукции и прогрессировании системного окислительного стресса с негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек [58, 59].

Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении обуславливает запуск системного окислительного стресса, следствием которого становится избыточное накопление свободных радикалов в клетках и тканях различных органов, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты, бета-клетки поджелудочной железы, ренальный и тестикулярный эпителий. Это приводит к повреждению клеток и их хронической дисфункции [58, 59]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами (керамиды и диацилглицеролы). Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушений структуры и функции яичек у мужчин при ожирении. Одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке усугубляет окислительный стресс и способствует его дальнейшему прогрессированию [38, 60, 61].

Ретроспективные исследования показали, что избыток веса (ИМТ 25–29 кг/м²) и ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) у мужчин достоверно повышает частоту бесплодия (отношение шансов (ОШ) 1,19 и 1,36 соответственно) (сравнение проводилось с мужчинами, имеющими нормальную массу тела – ИМТ < 25 кг/м²). Эти ассоциации между более высоким ИМТ и увеличивающейся частотой бесплодия сохранялись даже после ранжирования по возрасту, ИМТ партнерши и частоте половых актов [62].

По данным японского ретроспективного исследования, мужчины с высоким ИМТ имели меньше возможностей для зачатия ребенка

по сравнению с мужчинами с более низким ИМТ, даже после ранжирования по возрасту, липидному спектру и уровню гликированного гемоглобина HbA1c крови [63].

По данным перекрестного исследования QATAR, мужское бесплодие было достоверно связано с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,958) и артериальной гипертензией (ОШ 2,558). Мультивариантный анализ в ходе данного исследования достоверно показал, что у мужчин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и сахарным диабетом 2 типа частота бесплодия была более чем втрое выше, чем у мужчин с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²) [64].

Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с высокой частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина (ДНК-индекс) [65]. Вместе с тем ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом подвижности спермы и общим количеством подвижных сперматозоидов [66, 67]. Кроме того, ожирение закономерно приводит к жировому перерождению мышечной ткани, в том числе мышц семявыносящих путей, что может негативно влиять на выведение эякулята (эякулятодинамику) и быть одной из причин мужского бесплодия [68–71].

Локальное ожирение мошонки при системном ожирении способно дополнительно увеличивать скротальную температуру, стимулируя синтез активных форм кислорода и вызывая повреждение сперматозоидов с преобладанием явлений их апоптоза [72, 73]. Вероятно, это не связано непосредственно с варикоцеле, которое менее распространено у мужчин с ожирением и при котором основным негативным фактором бесплодия является именно повышение скротальной температуры [74]. Тем не менее ожирение мошонки (липоматоз) может быть, по мнению некоторых исследователей, важной причиной нарушения сперматогенеза у мужчин с ожирением. Так, A. Shafik и S. Olfat (1981) установили, что у тучных мужчин с идиопатичес-



ким бесплодием имело место экстра- и интравагинальное отложение жира в мошонке (липоматоз мошонки). Они предположили, что скротальный липоматоз ведет к повышению температуры мошонки посредством избыточной жировой изоляции, венозного застоя и высокого расположения яичка в мошонке на фоне ожирения [75]. У большинства бесплодных мужчин, которым выполняли скротальную липэктомия, были получены положительные результаты в виде улучшения морфологии и оплодотворяющей способности эякулята [76].

Как было сказано выше, закономерным развитием метаболического сценария при нелеченом ожирении является формирование инсулинорезистентности. Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспече-

нию нормального уровня глюкозы в крови и адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [77, 78].

Инсулинорезистентность, или гиперинсулинемия, – это ключевой патогенетический фактор метаболического синдрома, комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину. Одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что представляет собой патогенетическую основу формирования

и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин наряду с прогрессирующим ожирением и инсулинорезистентности [77, 78].

Развивающаяся инсулинорезистентность сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае поддерживает эффективность углеводного обмена и обеспечивает адекватную митогенную активность жизнеспособности и деления клеток [77, 78]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогензависимых клеток репродуктивной системы мужчины, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток [79]. По данным N.O. Palmer и соавт. (2012), параметры эякулята у мужчин достоверно коррелируют с уровнями гликемии, инсулина и холестерина в крови ($p < 0,05$) [80].

Очевидно, что ранняя диагностика инсулинорезистентности показана в обязательном порядке всем



Рис. 3. Взаимосвязь между инсулинорезистентностью и другими компонентами метаболического синдрома в патогенезе мужского бесплодия [36, 38, 46, 81, 82]



бесплодным мужчинам с ожирением. Мужское бесплодие (особенно так называемое идиопатическое) может быть патогенетически связано с инсулинорезистентностью, механизмы которой в данном случае достаточно разнообразны, но имеют один финал – не корректируемый традиционными антиоксидантами спермальный окислительный стресс (рис. 3) [36, 38, 46, 81, 82].

Гиперинсулинемия также ведет к повышению системной симпатической активности путем нарушения метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах. Это сопровождается повышенной активностью альфа-адренорецепторов урогенитального тракта (автономной симпатической гиперактивностью, или нейропатией) и запускает системный окислительный стресс [83].

M. Sankhla и соавт. (2012), обследовав 120 мужчин в возрасте 17–26 лет с ожирением и бесплодием, выявили достоверное повышение уровня малонового диальдегида (маркера системного окислительного стресса) с увеличением ИМТ ($p < 0,05$), а также достоверные корреляции между уровнями малонового диальдегида и адипонектина у бесплодных мужчин с ожирением [84].

Среди механизмов бесплодия у больных с нарушениями углеводного обмена некоторые авторы называют:

- характерное для этой группы пациентов поражение придатков яичек, способное привести к нарушениям транспорта сперматозоидов;
- урогенитальную нейропатию (гликолизный стресс нейронов);
- окислительный стресс, вызывающий повреждение ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенную иммобилизацию;
- дефицит оксида азота вследствие андрогенной недостаточности и нейропатии, поскольку 90% оксида азота, синтезируемого в сосудистой стенке, имеет нейрональное происхождение.

Все указанные факторы ассоциируются с анатомо-функциональными дефектами клеток Лейдига и Сертоли, ведущими к нарушениям сперматогенеза и/или стероидогенеза у мужчин [85–87]. Еще одним механизмом выступает локальное аутоиммунное воспаление в ткани яичек (аутоиммунный асептический орхит), который индуцируется цитокинами и другими провоспалительными метаболитами агрессивными на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [87].

Современные возможности патогенетической терапии ожирения и инсулинорезистентности при мужском бесплодии

Очевидно, что с учетом многообразия обменных нарушений, сопутствующих процессу ожирения, их лечение и профилактика должны проводиться комплексно. Такому подходу отвечает так называемый квартет здоровья, компонентами которого являются:

- 1) коррекция гипогонадизма (возрастного дефицита половых гормонов) препаратами половых гормонов;
- 2) применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого кофермента энергетического обмена);
- 3) прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, обеспечивающих электрическую стабильность миокарда, регуляцию липидного обмена (антиатеросклеротическое действие) и перекисного окисления липидов, эластичность мембран, процессов деления, апоптоза и репарации эпителиальных тканей, активность стволовых клеток, синтез интерлейкинов, лейкотриенов и простагландинов;
- 4) устранение дефицита витамина D – недооцененной причины развития и поддержания ожирения и инсулинорезистентности [88–90].

Для пациентов с ожирением в условиях инсулинорезистентности/гиперинсулинемии характерно повышенное чувство голода, им

сложно самостоятельно справиться с привычкой неумеренного приема пищи. Таким больным целесообразно назначать препараты, позволяющие воздействовать на пищевое поведение [91]. В случае наличия инсулинорезистентности для достижения наилучшего эффекта терапии ожирения квартет здоровья необходимо дополнять препаратами, повышающими чувствительность клеток и тканей к инсулину [78, 92].

Только бигуаниды обладают способностью снижать глюконеогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, уменьшая таким образом инсулинорезистентность, а также демонстрируют позитивные эффекты в отношении других компонентов метаболического синдрома (ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии) [78, 92]. В настоящее время применяется единственный представитель этого класса – метформин, который является препаратом выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью. В силу своего механизма действия метформин не приводит к функциональному истощению поджелудочной железы, так как действует на инсулиновые рецепторы мышц, способствуя лучшей утилизации глюкозы и нормализации гиперинсулинемии [93].

В исследовании DPP с участием 3234 пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа было установлено, что прием метформина снижал частоту развития сахарного диабета 2 типа на 31% по сравнению с плацебо [78]. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что назначение метформина при установленном диагнозе «сахарный диабет 2 типа» ($n = 78\,241$) не только позволяет добиться лучшей коррекции гликемии, но и достоверно на 38% повышает выживаемость больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами, принимающими препараты сульфонилмочевины ($n = 12\,222$) [94].



Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином ведет к снижению не только гиперинсулинемии, но и массы тела (такой эффект из всех сенситайзеров есть только у метформина), уровня артериального давления, а также улучшает функции эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией. Наряду с влиянием на углеводный обмен метформин также благоприятно воздействует на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину снижает продукцию в печени наиболее атерогенного класса липопротеинов очень низкой плотности, в результате чего уменьшается содержание триглицеридов в крови [78, 92–94].

Влияние коррекции ожирения и инсулинорезистентности на исход лечения мужского бесплодия

Метаболическая агрессия в отношении сперматогенного эпителия при ожирении приводит либо к первичным нарушениям сперматогенеза у молодых мужчин при попытках зачатия первого ребенка, либо к вторичному бесплодию у мужчин более старшего возраста, уже имеющих детей. Без снижения массы тела преодолеть репродуктивные проблемы у бесплодных мужчин практически невозможно ни в естественном цикле, ни при подготовке к ЭКО.

При подтвержденной инсулинорезистентности мужчине обязательно должен быть назначен метформин на весь период терапии вплоть до зачатия. Наши собственные данные свидетельствуют не только об эффективности метформина в отношении углеводного обмена, но и о его безопасности при применении в качестве средства патогенетической коррекции инсулинорезистентности у мужчин с нарушениями сперматогенеза, независимо от наличия или отсутствия других причин патозооспермии [95–97]. Коррекция инсулинорезистентности метформином приводит к достоверному улучшению показателей спермограммы (повышению концентрации и подвижности сперматозоидов), а также к увеличению количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, что, очевидно, связано с уменьшением выраженности окислительного стресса сперматозоидов [98].

Помимо позитивного сперматологического эффекта метформин способствует снижению массы тела у бесплодных мужчин с ожирением. Это в свою очередь приводит у ряда из них к повышению уровня общего тестостерона в среднем на 1,0–1,5 нг/мл от исходного значения без дополнительного назначения соответствующей фармакотерапии препаратами тестостерона. По нашему мнению, этот механизм обусловлен уменьшением выра-

женности окислительного стресса, который запускает инсулинорезистентность [98]. Указанный андроген-индуцирующий эффект метформина очень важен, поскольку тестостерон – это основной гормон, поддерживающий сперматогенез. При ожирении у бесплодных мужчин практически всегда имеет место андрогенный дефицит, без безопасной коррекции которого лечение мужского бесплодия невозможно.

Заключение

Ожирение и инсулинорезистентность – патогенетически взаимосвязанные и многофакторные заболевания, часто приводящие к репродуктивным нарушениям у мужчин, независимо от других (в том числе урологических) причин. Нормализация массы тела, уровня инсулина, тестостерона и других гормонов сопряжена с определенными трудностями, невозможна без индивидуального подхода, рациональной фармакотерапии и требует терпения как от врача, так и от пациента. Важно понимать, что цель снижения веса – это не столько улучшение внешнего вида, сколько улучшение репродуктивного здоровья и качества жизни, а также предотвращение развития осложнений в будущем. Сегодня существуют методы, позволяющие эффективно и комфортно для пациента снизить вес и нормализовать репродуктивную функцию. ☺

Литература

1. Демография. Федеральная служба государственной статистики, 2010 // www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/.
2. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года. Ежегодный справочник. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2005.
3. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 7. P. 2222–2231.
4. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al. Male obesity and alteration in sperm parameters // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 6. P. 2222–2225.
5. Crujeiras A.B., Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 249–261.
6. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26. № 6. P. 455–460.
7. 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. Vol. 27. № 11. P. 2276–2283.
8. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.* 2004. Vol. 92. № 3. P. 347–355.
9. Sánchez-Lara K., Morales-Graf L., Green D. et al. Cancer and obesity // *Gac. Med. Mex.* 2010. Vol. 146. № 5. P. 326–331.
10. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.



ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

9-10 октября 2015 г., Санкт-Петербург

отель «Park Inn by Radisson Pulkovskaya»
(пл. Победы, д. 1, метро «Московская»)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Отделение медицинских наук РАН
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций»
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»
- Общественная организация «Человек и его здоровье»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии.
Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

**В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА ВЫСТАВКА
СОВРЕМЕННЫХ ОБРАЗЦОВ МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**



«ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
www.congress-ph.ru
welcome@congress-ph.ru

Тел./Факс:
+7 (812) 380-31-53,
+7 (812) 380-31-54



11. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
12. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 725–734.
13. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis // Endocrinology. 2003. Vol. 144. № 6. P. 2195–2200.
14. Könner A.C., Brüning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders // Cell Metab. 2012. Vol. 16. № 2. P. 144–152.
15. Coppari R., Bjørbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes // Nat. Rev. Drug Discov. 2012. Vol. 11. № 9. P. 692–708.
16. Jung C.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // Arch. Pharm. Res. 2013. Vol. 36. № 2. P. 201–207.
17. Paz-Filho G., Mastronardi C., Franco C.B. et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2012. Vol. 56. № 9. P. 597–607.
18. Roncari D.A., Van R.L. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17beta-estradiol in culture // J. Clin. Invest. 1977. Vol. 62. № 3. P. 503–508.
19. Dobs A.S., Bachorik P.S., Arver S. et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 3. P. 1026–1033.
20. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 6. P. 2548–2556.
21. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
22. Standards of medical care in diabetes / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 1. P. S12–S54.
23. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.
24. Schmidt M.I., Saad M.J.A., Duncan B.B. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2005. Vol. 2. № 3. P. 307–312.
25. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis // Atherosclerosis. 2006. Vol. 7. № 3. Suppl. P. 164–170.
26. Astrup A., Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? // Obes. Rev. 2000. Vol. 1. № 2. P. 57–59.
27. Kalra S. Diabesity // J. Pak. Med. Assoc. 2013. Vol. 63. № 4. P. 532–534.
28. Colagiuri S. Diabesity: therapeutic options // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 463–473.
29. Schmidt M.I., Duncan B.B. Diabesity: an inflammatory metabolic condition // Clin. Chem. Lab. Med. 2003. Vol. 41. № 9. P. 1120–1130.
30. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Проблемы репродукции. 2008. № 6. С. 67–73.
31. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия // Урология. 2009. № 2. С. 51–56.
32. Villegas J., Schulz M., Soto L. et al. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. № 3. P. 808–810.
33. Zorn B., Vidmar G., Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection // Int. J. Androl. 2003. Vol. 26. № 5. P. 279–285.
34. Koppers A.J., Mitchell L.A., Wang P. et al. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa // Biochem. J. 2011. Vol. 436. № 3. P. 687–698.
35. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74. № 6. P. 1200–1207.
36. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
37. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. CD007411.
38. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. et al. Impact of inflammation on male fertility // Front. Biosci. (Elite ed.). 2011. Vol. 3. P. 89–95.
39. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology // Indian J. Urol. 2011. Vol. 27. № 1. P. 58–64.
40. Perez-Crespo M., Pintado B., Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice // Mol. Reprod. Dev. 2008. Vol. 75. № 1. P. 40–47.
41. Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E. The metabolic syndrome and male infertility // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 3. P. 251–259.
42. Brannigan J.D. Obesity and fertility // S. D. Med. 2011. Vol. 64. № 7. P. 251–254.
43. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 6. P. 482–487.
44. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases // Rev. Urol. 2010. Vol. 12. № 4. P. 157–180.
45. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316. № 2. P. 180–186.
46. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С. 5–10.



KST
interforum

14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo
2015
14–16 October

14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

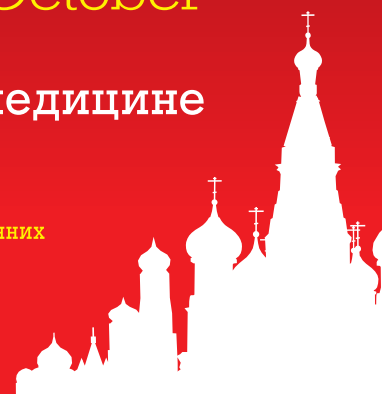
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigersk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



47. Stewart T.M., Liu D.Y., Garrett C. et al. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. № 7. P. 1561–1568.
48. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 296. № 6. P. 1230–1238.
49. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 9. P. 3243–3246.
50. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 156. № 5. P. 595–602.
51. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Rozhivanov R.V., Mskhalaya G.J. Leptin and its negative influence on testosterone secretion in obese men with late onset hypogonadism // Abstract book of XVIII World Congress of the WAS, 1st World Congress for Sexual Health. Sydney, Australia, 2007. OP1-12.
52. Goulis D.G., Tarlatzis B.C. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function // Gynecol. Endocrinol. 2008. Vol. 24. № 1. P. 33–39.
53. Павлова З.Ш., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. и др. Актуальные проблемы XXI века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D – есть ли взаимосвязь? // Московский уролог. 2014. № 6. С. 19–21.
54. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // Материалы Международного конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014. С. 90–92.
55. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 4. С. 36–44.
56. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа: обзор литературы // Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 3. С. 26–32.
57. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 3. P. 226–234.
58. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // Curr. Opin. Lipidol. 2003. Vol. 14. № 3. P. 281–287.
59. Weinberg J.M. Lipotoxicity // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 9. P. 1560–1566.
60. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // Reproduction. 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
61. Garrido N., Meseguer M., Alvarez J. et al. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. Suppl. 3. P. 1059–1066.
62. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R., Baird D.D. Men's body mass index and infertility // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 9. P. 2488–2493.
63. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study // Andrologia. 2009. Vol. 41. № 2. P. 100–104.
64. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // Int. Urol. Nephrol. 2009. Vol. 41. № 4. P. 777–784.
65. Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W. et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality // J. Androl. 2006. Vol. 27. № 3. P. 450–452.
66. Fejes I., Kolozsár S., Szöllosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? // Andrologia. 2005. Vol. 37. № 5. P. 155–159.
67. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi A.N., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy // Arch. Androl. 1993. Vol. 30. № 1. P. 47–54.
68. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Male infertility guideline. EAU, 2012 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/15_Male_Infertility_LR-II.pdf.
69. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 5. P. 1553–1579.
70. Gilja I., Parazajder J., Radej M. et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment // Eur. Urol. 1994. Vol. 25. № 3. P. 226–228.
71. El-Sakka A.I. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients // Int. J. Androl. 2003. Vol. 26. № 6. P. 329–334.
72. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis // World J. Urol. 2010. Vol. 28. № 3. P. 359–364.
73. Tsao C.W., Hsu C.Y., Chou Y.C. et al. The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population // Int. J. Androl. 2009. Vol. 32. № 4. P. 385–390.
74. Handel L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 5. P. 2138–2140.
75. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. Vol. 53. № 1. P. 50–54.
76. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. Vol. 53. № 1. P. 55–61.
77. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // Biochem. Pharmacol. 2002. Vol. 63. № 11. P. 1921–1935.
78. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
79. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function // J. Diabetes Complications. 2002. Vol. 16. № 1. P. 92–102.
80. Palmer N.O., Bakos H.W., Owens J.A. et al. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 302. № 7. P. 768–780.
81. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 68–75.



82. *Blaak E.* Gender differences in fat metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2001. Vol. 4. № 6. P. 499–502.
83. *McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P.* Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1327–1333.
84. *Sankhla M., Sharma T.K., Mathur K. et al.* Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome // *Clin. Lab.* 2012. Vol. 58. № 5–6. P. 385–392.
85. *Тюзи́ков И.А.* Патология мужских половых органов как маркер сахарного диабета // *Материалы пленума Российского общества урологов.* Краснодар, 2010. С. 292.
86. *La Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al.* Diabetes mellitus and sperm parameters // *J. Androl.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 145–153.
87. *Mallidis C., Czerwiec A., Filippi S. et al.* Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism // *Reproduction.* 2011. Vol. 142. № 1. P. 63–71.
88. *Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В.* «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Урология. № 1. С. 32–37.
89. *Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А., Гадзиева И.В.* Современный взгляд на возможности применения альфа-липовой кислоты // *Эффективная фармакотерапия.* 2012. Урология. № 1. С. 54–59.
90. *Ворслов Л.О., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю.* «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Урология. № 2. С. 18–22.
91. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н.* Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
92. *Бернштейн Л.М.* Метформин и онкологическая заболеваемость // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 66–70.
93. *Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al.* Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production // *Diabetes.* 1994. Vol. 43. № 7. P. 920–928.
94. *Bannister C.A., Holden S.E., Jenkins-Jones S. et al.* Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 11. P. 1165–1173.
95. *Тюзи́ков И.А., Греков Е.А.* Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия // *Здравоохранение Таджикистана.* 2011. № 3. С. 392–394.
96. *Тюзи́ков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г.* Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин // *Материалы X Всероссийского форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие».* М., 2012. С. 95–96.
97. *Тюзи́ков И.А.* Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2011».* М., 2011. С. 148–149.
98. *Тюзи́ков И.А.* Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью // *Материалы пленума Российского общества урологов.* Кисловодск, 2011. С. 415–416.

andrologia

Insulin Resistance and Male Reproductive Health: Pathogenic Interactions and Pathogenetic Pharmacotherapy

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ *Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)*

² *Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

Issues of pathogenetic relations between obesity, insulin resistance and disorders of male reproductive function are discussed in the paper. High priority of this topic for andrology has no doubts due to progressively increasing rate of obesity, insulin resistance and infertility in men. Obesity and insulin resistance are systemic factors underlying oxidative stress in spermatozoa irrespective of other potential causes (including urological ones) of male infertility. Clinical experience demonstrates that without performing timely diagnostics and pro-active pathogenetic pharmacotherapy of obesity and insulin resistance, no improved reproductive functioning should be expected. Effective and safe drugs unaffacting reproductive function to be used for correcting obesity and insulin resistance are now in arsenal of andrologists, thus allowing to recommend them for a broader administration in routine andrological practice. A pharmacotherapeutic issue of male infertility in metabolically compromised patients may be solved only by applying inter-disciplinary approach. In connection with this, practicing andrologists must be thoroughly informed both about mechanisms of action of obesity and insulin resistance on spermatogenesis and timely applied pathogenetic approaches to be used for their eradication in men with infertility.

Key words: obesity, insulin resistance, mal infertility, oxidative stress, pathogenetic interactions, diagnostics, pharmacotherapy

6-й Международный междисциплинарный конгресс
6th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

13-14 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2015 г.**

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «РэдиссонРойал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (м. Киевская)



XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Иновационные технологии
в педиатрии и детской хирургии»

2015

Москва, 20–22 октября

Гостиничный комплекс "КОСМОС",
проспект Мира, 150

www.congress2015.pedklin.ru



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ "ЗАЩИТА"

ВКЛЮЧЕННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ:

VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ
ШКОЛА "Актуальные вопросы педиатрии"
(педиатрическому факультету ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова — 85 лет)
ШКОЛА по легочной артериальной гипертензии
ШКОЛА "Аллергические заболевания у детей"
ШКОЛА АРИТМОЛОГА "Решение сложных клинических задач"
РОССИЙСКАЯ ШКОЛА по детской аллергологии и иммунологии
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
"Мультидисциплинарный подход: Spina-bifida и энурез у детей"
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА по детской нефрологии
РОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
"Этика и деонтология в работе специалистов, оказывающих помощь матерям и детям"
XIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста"
VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Генетические технологии в решении актуальных проблем ранней диагностики и лечения наследственных болезней у детей"
IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
V МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Отдаленные медико-биологические последствия влияния малых доз ионизирующей радиации на детское население"
I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Актуальные вопросы нервно-мышечных заболеваний"
VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани.
Достижения и перспективы"
IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "ЛОР-патология в практике врача-педиатра"
XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Стоматологическое здоровье ребенка"
СОВЕЩАНИЕ ДЕКАНОВ педиатрических факультетов медицинских вузов России
КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА
"Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии"

Вход для всех желающих свободный

АДРЕС СЕКРЕТАРИАТА ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Оргкомитет конгресса "Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Контакты:

тел. +7 (499) 487-05-69

факс +7 (495) 484-58-02

моб. +7 (926) 525-16-82

e-mail: congress@pedklin.ru



*Мир остается твоим!
Не старей!*

Раньше Еще раньше



**Вернись к себе!
Стань тем, кем ты был!**

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС»
123022, Россия, г. Москва,
ул.Сергея Макеева д.13
БЦ «Март Плаза» 2 этаж
Тел: +7 (495) 980 10 67

Андрогель® краткая инструкция по применению лекарственного препарата

Лекарственная форма: гель для наружного применения. Действующее вещество: тестостерон – 50 мг (один пакет однодозовый с 5 г геля). ПОКАЗАНИЯ: Заместительная терапия при недостаточности тестостерона. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Карцинома молочной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие. Имеющаяся гиперчувствительность к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения Андрогеля® у женщин и детей отсутствует. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: Рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), 1 раз в день примерно в одно и то же время, предпочтительно утром. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Злокачественные новообразования (из-за опасности гиперкальциемии и гиперкальциурии); тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; эпилепсия; мигрень. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее частыми нежелательными эффектами (около 10%) при применении рекомендуемой дозы 5 г геля были: кожные реакции на месте нанесения, эритема, акне, сухость кожи. Отмечались следующие нежелательные эффекты (>1/100, <1/10): изменения результатов лабораторных тестов (полицитемия, изменения уровня липидов); изменения в предстательной железе, гинекомастия, мастодиния; головокружение, парестезия, амнезия, гиперестезия, изменения настроения; повышение АД; диарея; алопеция, крапивница; головная боль. Препарат содержит спирт, поэтому при его частом нанесении на кожу может появиться раздражение и сухость.

Регистрационное удостоверение № ЛС-000869. Отпускается по рецепту.
Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелскеа СА, Авеню Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия
Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата

На правах рекламы