



ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СТРАДАЮЩИХ УРОЛИТИАЗОМ

© Н.С. Тагиров

СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы»

Для цитирования: Тагиров Н.С. Заместительная терапия препаратами тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом, страдающих уролитиазом // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 79–90. <https://doi.org/10.17816/PED10179-90>

Поступила: 19.12.2018

Одобрена: 14.02.2019

Принята к печати: 21.03.2019

Нефролитиаз является одним из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевыделительной системы как у мужчин, так и у женщин во всем мире. Это особенно актуально для мужчин, страдающих гипогонадизмом и метаболическим синдромом. **Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, страдающих уролитиазом. **Пациенты и методы исследования.** Обследовано 465 мужчин с уролитиазом. Средний возраст пациентов составил 46 (38–54) лет. Все участники исследования имели избыточную массу тела и ожирение различной степени тяжести. Средний вес пациентов – 92 (85–97) кг, индекс массы тела – 40,5. Более чем у 50 % пациентов диагностированы ишемическая болезнь сердца, желчнокаменная болезнь и подагра, у 76,3 % – гипертоническая болезнь. Более чем в 50 % случаев присутствовало сочетание двух или трех нозологических форм. Все пациенты были разделены на две группы: основную (300 чел.), получающую заместительную терапию тестостероном, и контрольную (165 чел.). **Результаты исследования.** Установлено, что заместительная терапия тестостероном способствует нормализации минерального и жирового обменов, улучшению функции почек и восстановлению нормальной плотности костной ткани. При анализе частоты рецидивов через пять лет установлено, что у пациентов основной группы она была значительно меньше и составила 10 %, в то время как в контрольной группе она достигла 30 %, что является статистически достоверным ($p < 0,05$). **Заключение.** Заместительная терапия тестостероном является высокоэффективным и безопасным методом терапии уролитиаза у мужчин, страдающих гипогонадизмом.

Ключевые слова: нефролитиаз; гипогонадизм; тестостерон; минеральный обмен; жировой обмен.

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY IN MALE UROLITHIASIS PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

© N.S. Tagirov

Saint Petersburg Saint Elisabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tagirov NS. Testosterone replacement therapy in male urolithiasis patients with metabolic syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):79-90. doi: 10.17816/PED10179-90

Received: 19.12.2018

Revised: 14.02.2019

Accepted: 21.03.2019

Urolithiasis is one of the most wide-spread kidney lesions in males and females all over the world. It is particularly important for males with hypogonadism and metabolic syndrome. **The goal** of the study is to assess the effectiveness and safety of Testosterone replacement therapy in males with hypogonadism and metabolic syndrome. **Patients and methods.** 465 male urolithiasis patients were studied. Mean age was 46 (38-54 years). All patients involved in the study had excessive body mass and obesity of various extent. Mean body mass was 92 (85-97 kg) and body mass index 40.5. More than 50% of the patients had Ischaemic Heart Disease, Cholelithiasis and Goiter. Essential Hypertension was present in 76.3% of cases. In more than 50% of the cases there was a combination of two or three nosological forms present. Depending on the replacement therapy used all patients were distributed into two groups: the main (300 patients) and the control one (165 patients). **Results of the study.** Testosterone replacement therapy proved to contribute to normalization of mineral and lipid metabolism as well as improvement of kidney function and restoration of normal bone tissue density. Analysis of 5-year relapse frequency demonstrated it to be considerably lower in the main group (10%) than in the control one (30%) which is astatistically

valid difference ($p < 0.05$). **Conclusion.** Testosterone replacement therapy is a highly effective and safe method for urolithiasis therapy in males with hypogonadism.

Keywords: urolithiasis; hypogonadism; testosterone; mineral metabolism; lipid metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (уролитиаз) — одно из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевыделительной системы как у мужчин, так и у женщин во всем мире [1, 2, 13]. В последние годы во многих развитых странах отмечается неуклонный рост заболеваемости уролитиазом от 5 до 15 % [4, 12].

В исследованиях было продемонстрировано, что мужчины страдают нефролитиазом почти в 2 раза чаще, чем женщины: 13 и 7 % соответственно [16]. Хотя бы один раз в жизни испытывают эпизод острой почечной колики 15 % населения мира, более чем в 50 % случаев повторные приступы происходят в течение 10 лет [6, 13].

Максимальная распространенность уролитиаза характерна для США и стран Кавказа (10–15 %), минимальная — для Азии (1–5 %) [1, 10].

Основные факторы, предрасполагающие к развитию уро- и нефролитиаза: климат региона проживания, особенности образа питания и питьевого режима, возраст, пол, наличие врожденных заболеваний мочевыделительной системы и приобретенных нарушений обмена веществ, применение различных медикаментов и др. [3, 8, 12, 19].

У 40 % пациентов с нефролитиазом зафиксированы врожденные аномалии развития и мальформации мочевыделительного тракта. Чаще всего это обструкция пиелoureтрального сегмента, подковообразная почка, полное или неполное удвоение мочеточников и тазовая почка. Существенную роль в развитии нефролитиаза играет инфекция мочевыводящих путей, которая оказывает негативное влияние на течение патологического процесса, вызывая снижение кислотно-щелочного баланса (рН) мочи.

Развитию нефролитиаза способствует применение некоторых лекарственных препаратов: кортикостероидов, витамина D и С, содержащих кальций лекарственных средств, гормонов щитовидной железы, ацетазоламида и других ингибиторов карбоангидраз, цитотоксических агентов [5, 15, 20].

Крайне высок риск развития нефролитиаза при таких заболеваниях и состояниях, как гиперпаратиреозидизм, гипертиреозидизм, муковисцидоз, цистинурия, инфекции мочевыводящих путей и др. [1, 4].

Предрасполагающий фактор развития нефролитиаза и других заболеваний мочевыделительной

системы — метаболической синдром. В него входит ряд нарушений обмена веществ, клиническими проявлениями которых являются инсулинорезистентность, ожирение центрального генеза, артериальная гипертензия и гиперлипидемия.

О наличии взаимосвязи между метаболическим синдромом и заболеваниями мочеполовой системы известно уже более 20 лет. В ряде исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что многие антропометрические и клинико-лабораторные показатели, подтверждающие наличие тяжелых метаболических нарушений, ассоциируются с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы. Некоторые авторы выдвигали предположения, что эти заболевания представляют собой самостоятельные формы метаболического синдрома. Однако в последние годы появляется все больше исследований, подтверждающих наличие положительных корреляционных взаимосвязей между метаболическим синдромом и другими урологическими заболеваниями, в том числе гипогонадизмом у мужчин, нефролитиазом, гиперактивным мочевым пузырем и эректильной дисфункцией.

Основными факторами, провоцирующими развитие нефролитиаза на фоне метаболического синдрома, являются ожирение и гипогонадизм, они требуют проведения своевременной комплексной патогенетически обоснованной заместительной терапии тестостероном и коррекции диеты.

Достаточно много работ посвящены оценке эффективности заместительной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией, однако имеющиеся данные носят предварительный характер и достаточно противоречивы.

Особого внимания заслуживают рекомендации Международного консенсуса по заместительной терапии андрогенами (2016). В частности, считается, что дефицит тестостерона является заболеванием, оказывающим негативное влияние на мужскую сексуальность, фертильность, общее состояние здоровья и качество жизни, и требует медикаментозной коррекции низких концентраций данного гормона [7, 11, 17]. Было отмечено, что заместительная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом — доказанный, высокоэффективный и рациональный метод терапии, который показан всем категориям пациентов, независимо

от возраста и концентрации тестостерона в крови. В настоящее время не представлено научных доказательств, подтверждающих негативное влияние заместительной терапии тестостероном на сердечно-сосудистую систему и предстательную железу [9, 14, 15, 18]. Таким образом, оправдано проведение дальнейших научных исследований по изучению эффектов заместительной терапии андрогенами у пациентов с гипогонадизмом и метаболическим синдромом. Необходимо отметить, что работы по оценке эффективности и безопасности применения тестостерона у пациентов с гипогонадизмом, страдающих уролитиазом, единичны, что и послужило основанием для данного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, страдающих уролитиазом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Обследовано 465 мужчин с уролитиазом, находившихся на лечении в отделении урологии ГБУЗ «Елизаветинская больница» Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга в 2010–2015 гг. Средний возраст пациентов — 46 (38–54) лет. Все участники исследования имели избыточную массу тела и ожирение различной степени тяжести. Средний вес пациентов составил 92 (85–97) кг, а индекс массы тела — 40,5. Ожирение II степени было диагностировано у 85 % пациентов, III степени — у 10 %, IV степени — у 5 %. Характеристика сопутствующей патологии представлена в табл. 1.

Более чем у 50 % пациентов диагностированы ишемическая болезнь сердца, желчнокаменная болезнь и подагра, у 76,3 % — гипертоническая болезнь. Более чем в 50 % случаев отмечено сочетание двух или трех нозологических форм. Распределение пациентов в зависимости от локализации конкрементов представлено в табл. 2.

Конкременты чаще всего выявлялись в чашечно-лоханочной системе почек (88,2 %), проксимальном и дистальном отделах мочеточников (89 %). Их размеры представлены в табл. 3.

Все пациенты прошли комплексное стационарное обследование, в том числе клинико-лабораторное (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, измерение концентрации тестостерона в крови) и инструментальное (компьютерная томография), сбор анамнестических данных.

Биохимические исследования крови были выполнены на биохимическом автоанализаторе Sapphire 400 (Япония) и включали определение креатинина, мочевины, хлорида, натрия, кальция, калия, магния, неорганических фосфатов, мочевой кислоты, общего белка.

Биохимическое исследование мочи проводили на системе капиллярного электрофореза «Капель-105М» («Люмэкс», Россия), определяли экскрецию оксалата, цитрата, кальция, магния, калия, мочевой кислоты, неорганического фосфора, натрия, хлорида, аммония, сульфата, креатинина с последующим перерасчетом в концентрации, рН.

С целью выявления нарушений обмена кальция и степени остеопороза выполняли рентгеновскую денситометрию и исследование концентрации щелочной фосфатазы в плазме крови.

Таблица 1 / Table 1

Сопутствующие заболевания у пациентов с уролитиазом
Accompanying pathology in Urolithiasis patients

Нозологическая форма / Nosological forms	Количество пациентов / Number of patients	
	абс. число / abs. number	%
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	275	59,1
Язвенная болезнь желудка / Gastric ulcer	115	24,7
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis	235	50,5
Гипертоническая болезнь / Essential hypertension	355	76,3
Подагра / Gout	272	58,5

Таблица 2 / Table 2

Локализация конкрементов у пациентов с уролитиазом
Localization of concrements in urolithiasis patients

Локализация конкремента / Localization of the concrement	Количество пациентов / Number of patients	
	абс. число/ abs. number	%
Камни почки / Kidney stones		
Камни лоханки / Pelvis stones	380	81,7
Камни лоханочно-мочеточникового сегмента / Pelvico-ureteral system stones	10	2,1
Камни верхней чашечки / Superior cup stones	10	2,1
Камни средней чашечки/ Meddle cup stones	2	0,44
Камни нижней чашечки / Inferior cup stones	2	0,44
Множественные камни чашек / Multiple cup stones	2	0,44
Камни лоханок и чашек / Pelvis and cup stones	4	0,88
Всего / Total	410	88,2
Камни мочеточников / Ureteral stones		
Проксимальный отдел мочеточника / Proximal part of the ureter	375	80,6
Средняя треть мочеточника / Middle third of the ureter	55	24,7
Дистальный отдел мочеточника / Distal part of the ureter	115	11,9
Множественные конкременты мочеточников / Multiple stones of ureters	5	6,02
Всего / Total	465	100
Камни почек и мочеточников / Kidney and ureteral stines	428	92

Таблица 3 / Table 3

Локализация конкрементов у пациентов с уролитиазом
Localization of concrements in urolithiasis patients

Размер конкремента, см / Concrement size, cm	Количество пациентов / Number of patients	
	абс. число / abs. number	%
До 1,0 см / Under 1,0 cm	65	6
До 2,0 см / Under 2,0 cm	200	47
Более 2,5 см / Over 2,5 cm	200	47
Всего / Total	465	100

Для оценки функционального состояния почек проводилась реносцинтиграфия по стандартной методике.

Для оценки интенсивности боли у пациентов в послеоперационном периоде использовали визуально-аналоговую шкалу.

Коррекция гормонального статуса

В зависимости от применения заместительной терапии тестостероном все пациенты были разделены на две группы: основную (300 чел.) и контрольную (165 чел.).

Пациентам основной группы с клинической картиной нефролитиаза и клинико-лабораторными признаками гипогонадизма и/или метаболического синдрома после неэффективных попыток коррекции ожирения и другой соматической патологии назначали заместительную терапию андрогенами с учетом возраста и основной причины возникновения гипогонадизма (травма, онкология, перенесенные воспалительные заболевания яичек).

Терапия была направлена на нормализацию уровня тестостерона, устранение клинико-лабораторных признаков гипогонадизма, восстановление андрогензависимых функций организма, нормализацию показателей минерального обмена, улучшение функций организма (общее самочувствие, эректильная функция, мышечная сила и др.) и повышение качества жизни в целом.

Целью терапии было достижение средних возрастных референтных показателей. Проводили мониторинг эффективности терапии, оценивали изменения и выраженность клинических симптомов гипогонадизма.

Пациентам фертильного возраста, планирующим детей, назначали подкожно гонадотропин по 3000 единиц 2 раза в неделю в течение 3 месяцев с последующим двухмесячным перерывом и повторным курсом гонадотропина до нормализации концентрации тестостерона в крови. Если пациент фертильного возраста не планировал в данный момент детей, ему рекомендовали криоконсервирование спермы и назначали андрогель по 50 мг в день ежедневно в течение 2 месяцев.

При отсутствии побочных эффектов тестостерон назначали внутримышечно («Небидо»), 1000 мг 1 раз в течение 12–16 недель до получения необходимых базальных значений минерального обмена, функций почек, симптомов метаболического синдрома и т. д.

Пациентам старшей возрастной группы, не планирующим детей, назначали андрогель без криоконсервации спермы, и при отсутствии противопоказаний через 2 месяца переводили на вну-

тримышечное введение тестостерона («Небидо» или «Сустанон» по 250 мг каждые 15 дней).

Всем пациентам, которые получали экзогенный тестостерон, назначали 5000 ЕД гонадотропина 1 раз в 2 недели в течение двух месяцев (три курса в год), а также витамин Е, адаптогены и антиоксиданты.

Всем пациентам с подагрой был назначен аллопуринол, «Аденурик», по 80–120 мг 1 раз в день и «Фильтрум» по 2 таблетки в день.

С целью профилактики осложнений и своевременного выявления возможных осложнений заместительной терапии андрогенами проводили трансректальное ультразвуковое исследование простаты, определяли концентрацию простатического специфического антигена сыворотки крови до начала лечения и 1 раз в год на фоне лечения.

Коррекция метаболических нарушений

В зависимости от вида метаболических нарушений назначали медикаментозную терапию, включающую тиазидные диуретики, амино-бисфосфонаты, ортофосфаты, препараты магния и этидроновой кислоты, алкализующие цитратные смеси, витамин В₆, аллопуринол, метионин. При инфекционном уролитиазе осуществляли антибактериальную терапию.

Обязательный элемент терапии — рациональное питание, в том числе:

- 1) употребление жидкости не менее 2,5 л в сутки;
- 2) минимизация или полное исключение из рациона поваренной соли;
- 3) достаточное употребление молочных продуктов и свежих овощей;
- 4) ограничение употребления мясных продуктов;
- 5) ограничение употребления витамина С (не более 1000 мг/сут).

При наличии признаков инфекционного процесса, симптомов интоксикации и компенсированного метаболического ацидоза с целью устранения тканевой гипоксии использовали растворы для инфузии, содержащие сукцинат («Ремаксол», «Ремамберин», «Цитофлавин»), вводимые внутривенно капельно в максимальной суточной дозе 800 мл. Курс терапии обычно составляет 10 дней.

Оценка эффективности и безопасности терапии

Диспансерное наблюдение осуществлялось в течение 6 лет. Оценивали клинический статус пациента, наличие симптомов гипогонадизма, концентрацию тестостерона в крови, уровень простатического специфического антигена (ПСА), проводили обязательное ультразвуковое исследование предстательной железы. Хронология визитов

Таблица 4 / Table 4

Удельный вес пациентов в группах, прошедших контрольное обследование в установленные сроки
Percentage of the patients who had attended test survey on time

Сроки визитов (годы) / Term of the visit (years)	Основная группа, % / Main group, %	Контрольная группа, % / Control group, %
1,5	100,0	100,0
3	98,0	93,4
4,5	93,0	85,2
6	85,0	77,0

и удельный вес пациентов, прошедших контрольное обследование по подгруппам, представлены в табл. 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью оценки влияния заместительной гормональной терапии на показатели минерального обмена и функцию почек были исследованы концентрации кальция, магния, фосфора и других макро- и микроэлементов в моче и крови.

Установлено, что на фоне комплексной терапии мочекаменной болезни у пациентов обеих групп отмечается значительное снижение концентрации кальция в крови, однако у пациентов основной группы, получавших заместительную гормональную терапию, изменения были более выраженными, что статистически достоверно (табл. 5).

Особого внимания заслуживают изменения концентрации магния в плазме крови, которые

Таблица 5 / Table 5

Показатели минерального обмена на фоне заместительной терапии тестостероном
Mineral metabolism parameters on the background of testosterone replacement therapy

Основная группа / Main group						
Показатели / Indicators	При поступлении / On admission		Через 6 месяцев/ In 6 months		Через 12 месяцев/ In 12 months	
	кровь / blood	моча / urine	кровь / blood	моча / urine	кровь / blood	моча / urine
Кальций/ Calcium	2,57	6,2	2,43	5,84	2,34	5,31
Магний/ Magnesium	0,87	2,31	0,9	2,47	0,94	2,85
Фосфор / Phosphorus	1,36	37,35	1,3	33,6	1,27	32,5
Цитрат / Citrate	–	308	–	395	–	430
Ураты / Urates	467	4,67	431	3,97	415	4
Контрольная группа / Control group						
Показатели / Indicators	При поступлении / On admission		Через 6 месяцев / In 6 months		Через 12 месяцев / In 12 months	
	кровь / blood	моча / urine	кровь / blood	моча / urine	кровь / blood	моча / urine
Кальций / Calcium	2,62	6,7	2,55	6,0	2,48	5,7
Магний / Magnesium	0,85	1,79	0,84	2,23	0,86	2,48
Фосфор / Phosphorus	1,4	45,8	1,44	48,7	1,42	50,2
Цитрат / Citrate	–	306	–	315	–	344
Ураты / Urates	470	5,5	462	4,86	440	4,72

существенно повысились у пациентов основной группы, которым проводилась заместительная гормональная терапия. В частности, на первом этапе исследования статистически значимые изменения в показателях концентрации магния между группами отсутствовали, однако в динамике они существенно возросли у пациентов основной группы. Если в контрольной группе динамика практически отсутствовала, то в основной отмечено повышение концентрации магния на 8 %, что является статистически значимым по сравнению с первым этапом ($p < 0,05$).

Существенные изменения были отмечены и при анализе концентрации фосфора в крови в основной группе на фоне заместительной гормональной терапии. Если на первом этапе исследования она составила 1,36 ммоль/л, то к третьему этапу достигла 1,27 ммоль/л, при этом она снизилась на 7 %, что является статистически достоверным ($p < 0,005$).

Особого внимания заслуживает динамика концентрации тестостерона в плазме крови, она также существенно повысилась у пациентов основной группы на фоне заместительной терапии половыми стероидами. В частности, если у пациентов контрольной группы концентрация тестостерона оставалась практически на прежнем уровне по сравнению с первым этапом, то у пациентов основной группы она существенно возросла и достигла 19,6 ммоль/л, что превысило показатели первого этапа на 16 % и явилось статистически значимым. Выявленные различия между группами также были статистически достоверными.

На фоне увеличения концентрации тестостерона у пациентов основной группы и заместительной терапии стероидами было отмечено значительное снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны. Выявленные изменения были статистически достоверными.

Если на первом этапе исследования концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, у пациентов основной группы составила 68,5 пмоль/л, то к третьему этапу она снизилась до 61,5 пмоль/л, т. е. на 11 %, что является статистически достоверным ($p < 0,05$).

При исследовании концентрации ПСА установлено, что она была значительно ниже у пациентов основной группы, что явилось статистически достоверным ($p < 0,05$).

При исследовании показателей жирового обмена у пациентов с мочекаменной болезнью на фоне заместительной терапии половыми стероидами в основной группе была отмечена статистически значимая положительная динамика. В частности, имело место значительное снижение концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Если у пациентов основной группы концентрация холестерина к третьему этапу исследования достигла 5,34 ммоль/л, то у пациентов контрольной группы она была намного выше и составила 6,5 ммоль/л, превысив показатели основной группы на 21 %.

Концентрация триглицеридов также была значительно ниже у пациентов основной группы и составила 3,2 ммоль/л, что ниже показателей контрольной группы на 14 % и является статистически достоверным ($p < 0,05$).

На фоне заместительной гормональной терапии у пациентов основной группы удалось достичь значительного восстановления функции почек по данным реносцинтиграфии. В частности, у пациентов основной группы показатели функции почек составили 94 %, а у пациентов контрольной группы — 88 %, что явилось статистически достоверным ($p < 0,05$) (рис. 1).

Улучшение показателей функции почек подтверждается и положительной динамикой концен-

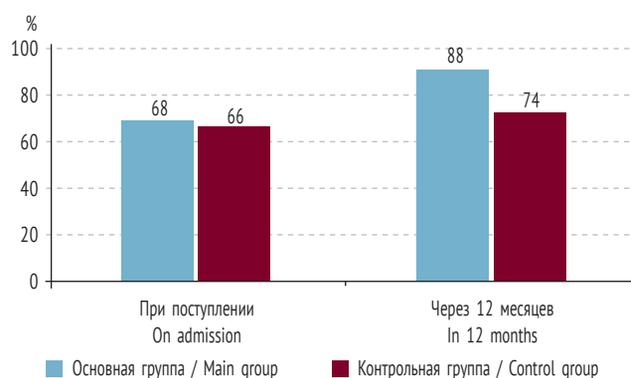


Рис. 1. Показатели функции почек на фоне заместительной терапии тестостероном

Fig. 1. Kidney function parameters on the background of testosterone replacement therapy

трации биохимических показателей, отражающих обмен белка и азота, а также нормализацией суточного объема диуреза.

В частности, у пациентов основной группы на фоне заместительной гормональной терапии было достигнуто статистически значимое снижение концентрации мочевины в крови через 12 месяцев от начала терапии, при этом показатели основной группы были на 14 % ниже по сравнению с контрольной, что явилось статистически значимым.

Аналогичные изменения были характерны и для показателей креатинина: к третьему этапу исследования они существенно снизились и достигли 93 мкмоль/л, что было ниже показателей контрольной группы на 27 % и является статистически достоверным ($p < 0,05$).

Через 24 месяца от начала терапии также отмечены статистически значимые различия между группами, при этом показатели концентрации креатинина у пациентов основной группы были ниже показателей контрольной группы на 28 % ($p < 0,05$).

Как показано на рис. 2, на фоне терапии удалось достичь нормализации суточного объема диуреза, при этом были выявлены статистически значимые межгрупповые различия.

Концентрация мочевой кислоты в плазме крови у пациентов основной группы через 12 месяцев от начала терапии снизилась до 415 мкмоль/л, что ниже показателей первого этапа исследования на 14 % и является статистически достоверным. Между группами также были установлены статистически значимые различия, при этом показатели основной группы были ниже показателей контрольной на 6 % ($p < 0,05$). На фоне снижения концентрации мочевой кислоты в крови отмечено значительное уменьшение ее экскреции с мочой, при этом различия как между этапами исследования, так и между группами были статистически достоверными.

Одним из положительных эффектов заместительной терапии тестостероном у пациентов с уролитиазом стало значительное увеличение минеральной плотности костной ткани, различия между группами были статистически достоверны. В частности, у пациентов основной группы было отмечено существенное увеличение минеральной плотности костной ткани, показатели этой группы превысили показатели контрольной на 10 % (рис. 3).

Об уменьшении явлений остеопороза свидетельствует и нормализация концентрации щелочной фосфатазы на фоне терапии (рис. 4).

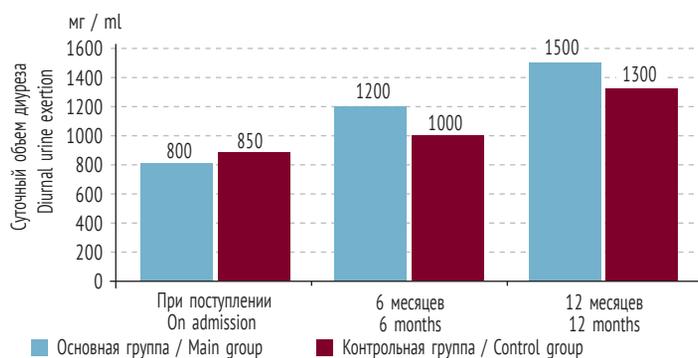


Рис. 2. Суточный объем диуреза

Fig. 2. Diurnal urine exertion

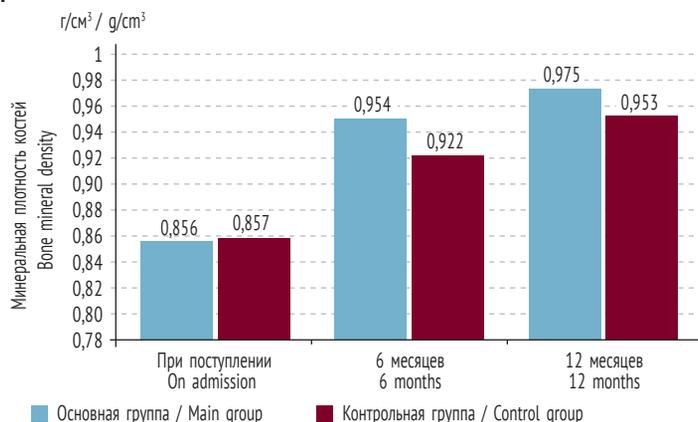


Рис. 3. Минеральная плотность костей (г/см³) на фоне заместительной терапии андрогенами

Fig. 3. Bone mineral density (g/cm³) on the background of androgen replacement therapy

При поступлении в стационар концентрация щелочной фосфатазы была существенно выше референтных значений у пациентов обеих групп, при этом у пациентов основной группы она составила 168,5 МЕ/л, а в контрольной — 172,4 МЕ/л, что превышало верхнюю границу референтных значений на 24,8 и 27,7 %. В динамике на фоне лечения было отмечено значительное снижение концентрации данного фермента, при этом различия были статистически значимыми как по сравнению с первым этапом исследования, так и между группами ($p < 0,005$).

Одним из позитивных эффектов заместительной терапии андрогенами стало увеличение суточной

экскреции цитрата с мочой, которая была статистически значимо выше у пациентов основной группы, что отразилось и на частоте рецидивов образования (рис. 5).

Было также отмечено повышение экскреции магния, причем в основной группе концентрация магния в моче была значительно выше, чем в контрольной, что явилось статистически значимым, через 6 и 12 месяцев после начала заместительной терапии андрогенами (соответственно 3,4 и 2,5, $p = 0,001$; 4,35 и 3,0; $p = 0,001$) (рис. 6).

Одним из очевидных признаков, свидетельствующих об эффективности заместительной терапии андрогенами, стало уменьшение объема талии у участников основной группы (рис. 7).

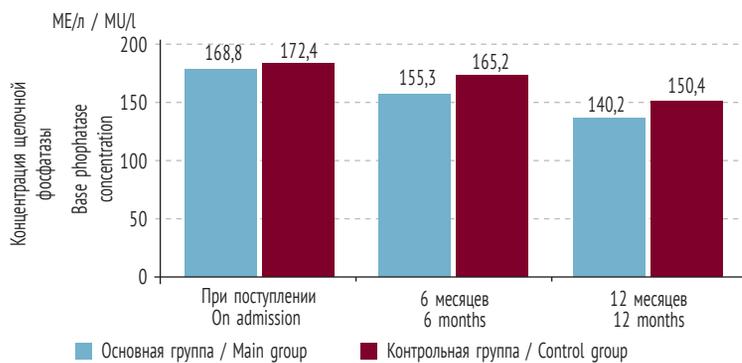


Рис. 4. Концентрация щелочной фосфатазы

Fig. 4. Base phosphatase concentration

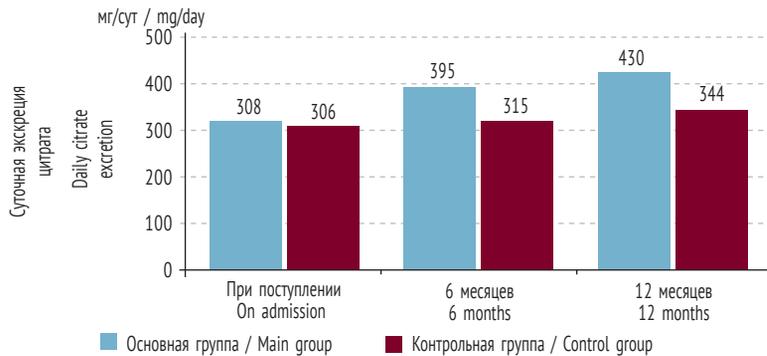


Рис. 5. Суточная экскреция цитрата (норма – 422–840 мг/сут)

Fig. 5. Daily citrate excretion (norm – 422–840 mg/day)



Рис. 6. Суточная экскреция магния (норма – 3–5 ммоль/сут)

Fig. 6. Daily magnesium excretion (norm – 3–5 mmol/day)

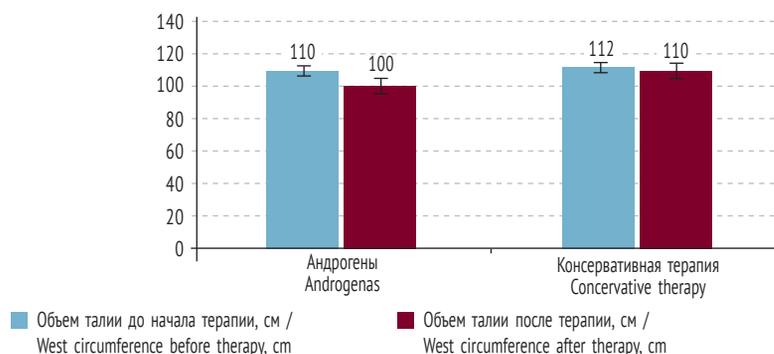


Рис. 7. Объем талии у мужчин на фоне заместительной терапии андрогенами
Fig. 7. Waist circumference in male patients on the background of androgen therapy

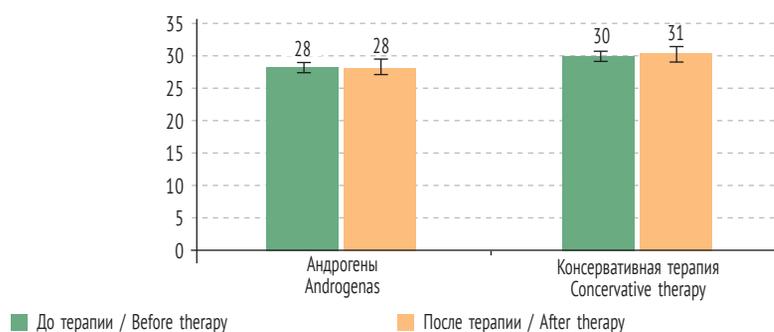


Рис. 8. Объем предстательной железы (см³)
Fig. 8. Prostate volume (cm³)

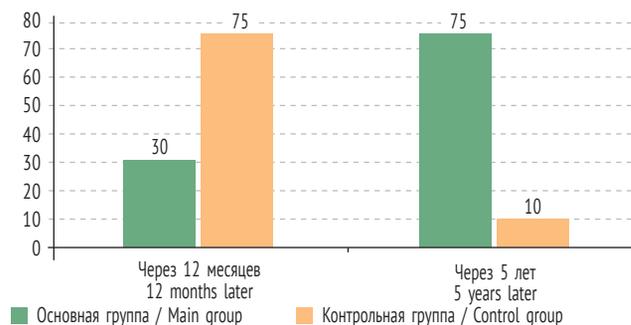


Рис. 9. Частота рецидивов уролитиаза на фоне заместительной терапии тестостероном
Fig. 9. Urolithiasis relapse rate on the background of testosterone replacement therapy

Таблица 6 / Table 6

Критерии эффективности и безопасности терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, страдающих нефролитиазом

Effectiveness and safety criteria of testosterone therapy in hypogonadism patients with urolithiasis

Показатель / Parameter	При поступлении / On admission to the hospital	Через 1 год / In a year	Через 5 лет / In 5 years
Щелочная фосфатаза, МЕ/л / Base phosphotase MU/l	168,5	155,3	135,6
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/l	10,63	19,6	20,5
ПСА, нг/мл / PSA, ng/ml	1,8	1,7	1,9

Побочные эффекты и негативные реакции на введение препаратов отсутствовали (табл. 6).

При оценке объема предстательной железы существенных различий в группах до и после лечения не выявлено (рис. 8).

При анализе частоты рецидивов через пять лет установлено, что у пациентов основной группы она была значительно меньше и составила 10 %, в то время как в контрольной группе она достигла 30 %, что является статистически достоверным (рис. 9).

Таким образом, заместительная терапия тестостероном является высокоэффективным и безопасным методом терапии уrolитиаза у мужчин, страдающих гипогонадизмом.

ВЫВОДЫ

1. Применение заместительной терапии тестостероном позволяет существенно улучшить у мужчин, страдающих мочекаменной болезнью, показатели минерального обмена, что подтверждается нормализацией концентрации кальция, фосфора и магния в крови и моче.
2. На фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с мочекаменной болезнью отмечается нормализация показателей жирового обмена, о чем свидетельствует снижение концентрации холестерина и триглицеридов низкой плотности.
3. Заместительная терапия тестостероном у пациентов с мочекаменной болезнью способствует восстановлению функции почек и нормализации показателей азотистого обмена, что подтверждается данными реносцинтиграфии, уменьшением концентрации мочевины, креатинина и мочевой кислоты.
4. Использование терапии тестостероном в комплексном патогенетическом лечении мочекаменной болезни способствует улучшению минерального обмена и нормализации минеральной плотности ткани, что предотвращает развитие остеопороза.
5. Комплексная терапия нефролитиаза с применением тестостерона — высокоэффективный и безопасный метод терапии, способствующий значительному снижению частоты рецидивов мочекаменной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 41. – С. 10–15. [Alyayev YG, Rudenko VI. Modern aspects of drug treatment of patients with

kidney stone disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(41):10-15. (In Russ.)]

2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 4. – С. 183–186. [Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]
3. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 88–90. [Vasilyev AG, Zaslavsky DV, Trashkov AP, et al. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. *Vestn Dermatol Venerol*. 2011;(5):88-90. (In Russ.)]
4. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
5. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF₁ как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–502. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Biull Eksp Biol Med*. 2014;158(10):500-502. (In Russ.)]
6. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(3):17-21. (In Russ.)]
7. Anaisie J, Roberts NH, Wang P, Yafi FA. Testosterone replacement therapy and components of the metabolic syndrome. *Sex Med Rev*. 2017;5(2):200-210. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.01.003>.

8. Akerman J, Kovac JR, Lipshultz LI. Testosterone therapy improves well being and psychological health. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):519-524. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000440>.
9. Catakoglu AB, Kendirci M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular events. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(7):664-672. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.00531>.
10. Cunningham G, Belkoff L, Brock G, et al. Efficacy and safety of a new topical testosterone replacement gel therapy for the treatment of male hypogonadism. *Endocr Pract.* 2017;23(5):557-565. <https://doi.org/10.4158/EP161665.OR>.
11. Diemer T, Hauptmann A, Wagenlehner FM. Testosterone therapy. *Urologe A.* 2016;55(4):539-548. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0072-y>.
12. Fisang C, Anding R, Muller SC, et al. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(6):83-91. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0083>.
13. Gee HY, Jun I, Braun DA, et al. Mutations in SLC26A1 Cause Nephrolithiasis. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1228-1234. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.026>.
14. Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the Heart. *Methodist DeBakey Cardio-vasc J.* 2017;13(2):68-72. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-68>.
15. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease. *Asian J Androl.* 2015;17(2):187-191. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.146968>.
16. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(5):894-903. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.005>.
17. Levcikova M, Breza J, Jr., Luha J, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and its effect on bone marrow. How serious is it and is there a true polyglobulia? *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(11):654-657. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_124.
18. Lee OD, Tillman K. An Overview of Testosterone therapy. *Am J Mens Health.* 2016;10(1):68-72. <https://doi.org/10.1177/1557988314556671>.
19. Lo EM, Rodriguez KM, Pastuszak AW, Khera M. Alternatives to testosterone therapy: A Review. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):106-113. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.09.004>.
20. Traish AM. Benefits and health implications of testosterone therapy in men with testosterone deficiency. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):86-105. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.10.001>.

◆ Информация об авторе

Наир Сабирович Тагиров – канд. мед. наук, врач-уролог. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

◆ Information about the author

Nair S. Tagirov – MD, PhD, urologist. Saint Petersburg Saint Elisabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.