

Текущий раздел: **Лекции**

Заболевания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин.

*Тюзиков И.А., ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс»,
г.Ярославль*

УДК 616.01-0.99: 613.25-616.61.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/tyuzikov_v13.htm

Статья опубликована 30 марта 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 150003, г. Ярославль, пр. Ленина, д.33, ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс»

Тюзиков Игорь Адамович - к.м.н., профессор РАЕ, Заслуженный работник науки и образования, ведущий специалист по урологии и андрологии ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-плюс», врач уролог высшей квалификационной категории, тел. +7(4852) 31-4758, моб.тел.+7(905)137-8239., e-mail: phoenix-67@list.ru.

Резюме

В лекции на основе результатов современных исследований освещены патогенетические связи между нарушениями обмена половых гормонов и хроническими заболеваниями почек у мужчин, а также подробно рассмотрены прямые и опосредованные патофизиологические механизмы этих связей. Андрогенный дефицит у мужчин является достоверным и независимым фактором риска прогрессирования хронических почечных заболеваний и летальности от них, поэтому хронические заболевания почек у мужчин необходимо рассматривать как комплексную междисциплинарную проблему с гендерных позиций.

Ключевые слова: *половые гормоны, тестостерон, хронические заболевания почек, хроническая почечная недостаточность, патогенетические связи.*

Kidney diseases as clinical «mask» of androgen deficiency at men.

Tyuzikov I.A., Candidate of Medicine, Professor of Russian Academy of Natural History
Medical Center of Diagnostics and Prevention “Plus” (150003, Lenin Pr., 33, Yaroslavl)

Summary

Summary. The pathogenesis link between disturbances of sexual hormones exchange and chronic kidney diseases in men are covered in the lecture. The direct and indirect pathophysiological

mechanisms of these relationships are considered in detail. Androgen deficiency at men is significant and independent risk factor for chronic kidney diseases progression and mortality in men. Therefore chronic kidney diseases in men should be consider as a complex interdisciplinary problem taking gender into account.

***Key words:** sexual hormones, testosterone, chronic kidney diseases, chronic renal insufficiency, pathogenesis link.*

Оглавление:

Введение.

Половые гормоны и почки: есть ли патогенетическая связь?

Андрогенный дефицит и ХЗП/ХПН у мужчин: параллели эпидемиологии.

Андрогены и почки: что известно о механизмах их патофизиологического взаимодействия?

Заключение.

Список литературы.

Введение

Современные исследования наглядно свидетельствуют о неуклонном росте частоты гормонально-метаболических нарушений в мужской популяции, среди которых наибольший практический интерес представляет дефицит мужских половых гормонов (андрогенный дефицит, или гипогонадизм), так как с ним достоверно ассоциируются многие соматические и эндокринные, в том числе, и возраст-ассоциированные, заболевания, которые приобрели в настоящее время характер настоящей «неинфекционной эпидемии XXI века» [1,2,3]. Не только типичные андрологические проблемы (нарушения эректильной функции, мужское бесплодие и т.д.), но и такие актуальные медико-социальные заболевания, как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), метаболический синдром (МС), остеопороз, уролитиаз, депрессии, составляющие неотъемлемую часть практической работы врача любой специальности, в своем патогенезе достоверно и неразрывно связаны с дефицитом мужских половых гормонов [1-5]. Обладая целым спектром андрогенных, анаболических, антигонадотропных, репродуктивных, психофизиологических и гемопозитических эффектов, тестостерон является ключевым универсальным метаболическим мужским половым гормоном с точки зрения органного приложения его эффектов, включая почки, что предопределяет гендерные особенности заболеваний почек [2,3, 6-8]. Исследования, посвященные влиянию половых гормонов на анатоμο-функциональное состояние почек, имеют довольно давнюю научную историю, а механизмы

взаимодействия андрогенов и ренальных структур в патогенезе хронических заболеваний почек (ХЗП) в настоящее время продолжает активно изучаться как на лабораторных моделях, так и в клинических исследованиях [6-8].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Половые гормоны и почки: есть ли патогенетическая связь?

Наиболее ранние и ставшие уже классическими экспериментальные работы Harvey A.M. с соавторами (1966) показали, что клиренс креатинина – ценного и общепринятого показателя оценки клубочковой фильтрации – более постоянен у самок, но не у самцов, так как секреция креатинина в почках является функцией проксимальных отделов тубулярной системы почек, которая находится под влиянием мужских половых гормонов, т.е., является андроген-зависимой [6].

В более поздних работах Handelsman D.J. с соавторами (1985) описали уникальную лабораторную модель для исследования функции тестикулярного стероидогенеза в условиях экспериментальной уремии (нефрэктомия у половозрелых самцов крыс с последующей ишемией единственной почки) [7]. При этом уровень клубочковой фильтрации у самцов был снижен на 87 % от исходного, одновременно отмечались характерные биохимические изменения в периферической крови, а также уменьшение массы яичек, придатков яичек, простаты, семенных пузырьков [7]. В то же время у самцов оказались сниженными уровни гонадотропинов и общего тестостерона в крови, а уровень пролактина оказался увеличенным по сравнению с интактными самцами. Интратестикулярная концентрация общего тестостерона и его концентрация в периферической венозной крови были снижены соответственно на 73% и 85 % по сравнению с интактным контролем, в то время как в сперматических венах уровень тестостерона был снижен только на 47 %, что авторы объяснили уменьшением кровотока к яичку на фоне уремии [7]. Чувствительность клеток Лейдига при экспериментальной уремии к хорионическому гонадотропину была нормальной или повышенной как *in vivo*, так и *in vitro* [7]. Сперматогенез оказался существенно нарушен у самцов в состоянии уремии, но эти репродуктивные нарушения оказались обратимыми: в течение 3 месяцев после перенесенной уремии и восстановления функции почек сперматогенез практически полностью нормализовался у всех самцов [7]. Нарушения обмена тестостерона при уремии Handelsman D.J. с коллегами (1985) назвали уремическим гипогонадизмом [7]. Ранние нарушения синтеза андрогенов на фоне уремии, по их мнению, происходят вследствие центральных дефектов синтеза гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего

гормона (ФСГ)) в гипофизе с последующим развитием тестикулярного и периферического гипоандрогенизма [7].

Позже Tanaka A. с соавторами (1995) в экспериментальных исследованиях у крыс линии Wistar/Tw показали, что почечная функция у самцов начинает уменьшаться приблизительно в возрасте 10 месяцев, достигая максимума к 16-месячному возрасту [8]. После андрогенной депривации (орхэктомия) у самцов потребление воды, скорость почечного плазмотока и клубочковой фильтрации оказались ниже, чем в интактном контроле [8]. Был сделан вывод, что снижение уровня андрогенов ускоряет почечную дисфункцию, в том числе, в связи со старением, что приводит к более раннему развитию полидипсии и полиурии именно у самцов крыс, а не у самок [8]. Если эти результаты экстраполировать на популяцию людей и принять во внимание современную концепцию возрастного андрогенного дефицита у мужчин, то в ее рамках возрастное снижение функции почек у мужчин, помимо других факторов, также может быть объяснено развивающимся и прогрессирующим с возрастом дефицитом мужских половых гормонов [2, 9-11]. Механизмы патогенетического взаимодействия между половыми гормонами и анатомо-функциональным состоянием почек являются сложными и многокомпонентными: с одной стороны, дефицит мужских половых гормонов может выступать как независимый фактор риска развития и прогрессирования ХЗП и хронической почечной недостаточности (ХПН); с другой стороны, ХЗП/ХПН способны индуцировать андрогенный дефицит у мужчин [2,7,8,12-16].

По мнению Niemczyk S. с соавторами (2012), при исследовании базовых эндокринологических нарушений при ХЗП и уремии наиболее клинически значимыми гормональными нарушениями, ассоциированными с патологией почек, у мужчин являются андрогенный дефицит, вторичный гиперпаратиреозидизм, инсулинорезистентность, нарушения синтеза гормона роста и гиперпролактинемия [16]. Однако, по их мнению, гипоталамо-гипофизарная система как основной вегетативный регуляторный центр пока не подвергалась комплексному исследованию при данной патологии, хотя клиническая практика уже настоятельно требует этого [16].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Андрогенный дефицит и ХЗП/ХПН у мужчин: параллели эпидемиологии

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой частоте нарушений синтеза и эффектов андрогенов у мужчин с ХЗП/ХПН [14,17-20]. Частота андрогенного дефицита у мужчин с единственной почкой после нефрэктомии может

достигать 60%, при этом у 50% из них выявляется снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а еще у 30% обследованных мужчин диагностируется ранняя доклиническая стадия нефропатии единственной почки в виде клубочковой гиперфильтрации [14].

Albaaj F. и соавторы (2006) при обследовании 214 мужчин с ХПН выявили у 26,2 % из них снижение уровня общего тестостерона крови, а еще у 30,3 % больных он находился на погранично-низком уровне референтных значений [17]. Существенных изменений уровня секс-стероид связывающего гормона (СССГ) и ЛГ авторами не выявлено [17]. По их мнению, дефицит мужских половых гормонов у мужчин с ХПН может быть потенциально обратимым фактором риска развития уремического остеопороза и сексуальной дисфункции [17]. Результаты проведенных Bellinghieri G.с соавторами (2008) исследований свидетельствуют о наличии прямой корреляции между выраженностью нарушений эректильной функции у мужчин с ХПН и уровнем клубочковой фильтрации, а также об обратной корреляции между уровнем общего тестостерона и холестерина крови, что позволяет предположить единый механизм повреждения сосудов почек и полового члена – эндотелиальную дисфункцию [18]. Авторы также отметили более высокую частоту андрогенного дефицита у мужчин с диабетической нефропатией стадии 3 и более низкий уровень общего тестостерона крови у курильщиков с ХЗП стадии 2 [18]. Эти данные подтверждают прямую корреляцию между половыми нарушениями и почечной недостаточностью у мужчин, а также роль СД 2 типа и курения в развитии гипоандрогемии у пациентов с различными стадиями ХЗП [18].

По данным Yilmaz M.I. с соавторами (2011), ухудшение почечной функции закономерно приводит к снижению синтеза тестостерона у мужчин с ХЗП, а низкий уровень тестостерона увеличивает риск смертности у мужчин с патологией почек [19]. Уровни общего и свободного тестостерона крови находятся в прямой корреляции со степенью ухудшения почечных функций [19]. Риск сердечно-сосудистых катастроф уменьшается на 22 % для каждого увеличения уровня общего тестостерона крови на 1 нмоль/л, который сохраняется после поправки на возраст, почечную функцию, СД 2 типа, предыдущий сердечно-сосудистый анамнез и уровень С-реактивного белка, при этом аналогичные корреляции выявлены и для свободного тестостерона крови [19]. Уменьшение уровня эндогенного тестостерона крови у мужчин с прогрессирующими ХЗП, находящихся на гемодиализе, было обратно пропорционально и достоверно связано с наличием эндотелиальной дисфункции и увеличивало риск будущих сердечно-сосудистых катастроф у них [19].

Iglesias P. с соавторами (2012) у 26-66% мужчин с ХПН выявили андрогенный дефицит, который сопровождался повышением концентрации ЛГ в сыворотке крови, т.е., носил характер гипергонадотропного гипогонадизма, что указывало на прямое токсическое воздействие уремических токсинов на тестикулярный стероидогенез [20]. Кроме того, низкий уровень общего тестостерона у пациентов на гемодиализе был связан с увеличенным риском смертности, что представляется крайне важным для клинической практики нефрологии и трансплантологии [20]. По мнению авторов, уремически-ассоциированный гипогонадизм является многофакторным в своем патогенезе, поэтому его клиническое течение довольно редко улучшается даже при подключении к лечению ХПН гемодиализа, обычно гонадная дисфункция нормализуется только после успешной трансплантации почки [20].

Усугубление андрогенного дефицита у мужчин на гемодиализе может быть объяснено часто развивающейся гиперпролактинемией по стрессовому типу, которая способна быть самостоятельным фактором индукции так называемого гиперпролактинемического гипогонадизма [2,15,16].

При этом следует признать, что в рутинной нефрологической практике гормональные исследования не проводятся, андрогенный дефицит и гиперпролактинемия у таких пациентов не выявляются и, соответственно, не корректируются, что является одним из факторов прогрессирующего ухудшения почечных функций, несмотря на, казалось бы, «правильное» и «адекватное существующим стандартам» лечение. Очевидно, пришло время рассматривать ХЗП у мужчин как междисциплинарную проблему, и с учетом ни у кого не вызывающей сомнения гендерности уронефрологической патологии разрабатывать новые стандарты, в рамках которых минимальный гормональный скрининг стал бы обязательным этапом комплексного обследования этой категории довольно тяжелых пациентов.

Кроме того, андрогенный дефицит достаточно часто сопутствует уролитиазу и кристаллурии у мужчин с или без ХЗП [21-24]. При этом андрогенный дефицит выступает не как изолированный фактор камнеобразования или кристаллурии, а как часть единой биохимической цепи, среди ключевых компонентов которой находятся ожирение и инсулинорезистентность [25,26]. Достоверно установлено, что уровень андрогенов в крови у мужчин обратно пропорционально связан с выраженностью ожирения и уровнем инсулина крови [27-29]. Частота ассоциации андрогенного дефицита и ожирения у мужчин настолько высока, что в настоящее время многие исследователи рассматривают андрогенный дефицит как один из перспективных новых компонентов метаболического синдрома (МС) у них [3].

С другой стороны, современные клинико-эпидемиологические исследования достоверно связывают ожирение и МС у мужчин с уролитиазом и кристаллурией, и этот факт позволяет многим исследователям рассматривать уролитиаз и андрогенный дефицит как синергические дополнительные компоненты МС у мужчин [30].

Предполагаемая частота андрогенного дефицита у мужчин с уролитиазом и кристаллурической нефропатией может оказаться достаточно высокой, так как дефицит тестостерона у мужчин способен усугублять клиническое течение всех компонентов МС как наиболее важного современного этиологического фактора уролитиаза, поскольку ведет к нарушению клубочковой фильтрации, ухудшению физико-химических свойств мочи, выступая как литогенный фактор, а также посредством снижения тонуса верхних мочевых путей негативно влияет на уродинамику мочевых путей (уростаз), т.е., оказывает негативное влияние практически на все механизмы кристаллурии и камнеобразования у мужчин, а также на функциональное состояние почек в целом [3,21,24,26,30] (Рис. 1).



Рисунок 1. Патофизиологические механизмы андрогенного дефицита в мультифакторном патогенезе уролитиаза у мужчин. [адаптировано по: 3,21].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Андрогены и почки: что известно о механизмах их патофизиологического взаимодействия?

Любые хронические и прогрессирующие заболевания почек у мужчин, особенно протекающие с явлениями ХПН, способны приводить к тяжелым нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и клинической манифестации и/или прогрессированию нераспознанного дефицита мужских половых гормонов в виде разнообразных репродуктивных, сексуальных, метаболических и сердечно-сосудистых клинических «масок», а также к инициации вторичных эндокринных и метаболических нарушений дискорреляционного характера [7,8,13,15-20].

ХПН – исход большинства нефрологических заболеваний почек, который характеризуется прогрессирующей и необратимой потерей массы функционирующих нефронов, что приводит к тяжелым нарушениям гомеостаза организма, одной из мишеней которых у мужчин становится гипоталамо-гипофизарно-гонадная система [7,8,15-20].

Обобщая литературные данные, можно говорить о многокомпонентном патогенезе дефицита мужских половых гормонов при ХЗП/ХПН (уремического гипогонадизма) у мужчин, основными звеньями которого являются [2,7,8, 13, 26,27,30-40]:

- Непосредственное нарушение гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) за счет негативных эффектов уремических токсинов на гипоталамус и гипофиз (прямой гипоталамо-гипофизарный токсический эффект).
- Прямое токсическое воздействие уремических токсинов на сперматогенный эпителий и клетки Лейдига в интерстициальной ткани яичка (прямой гонадотоксический эффект).
- Накопление свободных радикалов в крови, приводящее к активации и прогрессированию мембрано-дестабилизирующих процессов в тканях яичек (системный оксидативный стресс).
- Системная стресс-индуцированная симпатическая гиперактивность, ведущая к дефициту вазодилататоров и к изменениям реологических свойств крови, ухудшению кислородного обеспечения органов и тканей, прежде всего, гипофиза и паренхимы яичка (системный гемодинамический ишемический эффект).
- Системное хроническое воспаление (патологические цитокиновые реакции).
- Прогрессирующая системная и органная эндотелиальная дисфункция на фоне выше перечисленных патологических механизмов.
- Ренальная анемия, ассоциированная с терминальной стадией ХПН, приводит к глубоким расстройствам гемодинамики и кислородного обеспечения органов и тканей, включая ткань яичек.

- Развитие вторичного синдрома гиперпролактинемии за счет нарушения экскреции почками данного гормона усугубляет нарушения синтеза и обмена тестостерона (уремическая гиперпролактинемия) (Рис.2.).



Рисунок 2. Основные причины уремического гипогонадизма при хронических заболеваниях почек у мужчин [адаптировано по: 26-40].

В патогенезе уремического гипогонадизма у мужчин, наряду с прямым токсическим эффектом уремических токсинов на ткань яичек, важнейшими механизмами являются изменения импульсной секреции ЛГ и нарушения гипоталамической опиат-эргической секреции гонадотропинов [2,7]. Следовательно, гипогонадизм при уремии является по своей патофизиологической сущности смешанным, совмещая в себе элементы вторичного (гипоталамо-гипофизарного) и первичного (тестикулярная недостаточность) андрогенного дефицита [2,7]. Триада признаков – угнетение секреции гонадотропин-рилизинг гормона, повышение чувствительности центров к действию андрогенов по механизму отрицательной обратной связи и резистентность к налоксону – получила название онтогенной регрессии и является характерной общей эндокринной характеристикой ХЗП у мужчин [2]. Sahovic V. с соавторами (2012) установили, что причинами развития андрогенного дефицита у мужчин с ХЗП/ХПН могут быть нарушения синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) [34]. Последствия вторичного гиперпаратиреозидизма у пациентов с ХПН связаны не только с его негативными метаболическими эффектами на костную ткань, но возможной ролью в развитии

сердечно-сосудистых заболеваний, периферической нейропатии, а также влиянием на уровень мужских половых гормонов [34]. У мужчин с ХПН и повышенным уровнем ПТГ отмечались более низкие уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона и более высокие уровни пролактина в крови [34]. По данным Shen Y. с соавторами (2012), уровень лактата крови у больных сахарным диабетом 2 типа и нефропатией положительно коррелировал с уровнем эстрадиола и отрицательно коррелировал с уровнем общего тестостерона крови ($P < 0,01$). При этом пол, уровень креатинина, эстрадиола и общего тестостерона крови были независимыми факторами, влияющими на уровень лактата в сыворотке крови у этих пациентов [35].

Brismar K. с соавторами (2009) выявили достоверные корреляции между уровнем стероидных гормонов и функцией почек у мужчин [36]. Уровень прогестерона в крови у мужчин положительно коррелировал с уровнем эстрадиола ($r=0,226$, $P < 0,01$), общего тестостерона ($r=0,178$, $P < 0,01$) и кортизола ($r=0,314$, $P < 0,001$). Уровни прогестерона и других стероидных гормонов и у мужчин, и у женщин были тесно связаны с инсулинорезистентностью и маркерами системного воспаления (уровень С-реактивного белка), а также функцией почек (уровень креатинина крови). Уровни эстрадиола и пролактина достоверно коррелировали с инсулинорезистентностью, маркерами системного воспаления (уровень С-реактивного белка) и уровнем креатинина крови [36]. Как у мужчин, так и у женщин была выявлена сильная корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, соответственно (мужчины: $r=0,753$, $P < 0,001$; женщины: $r=0,526$, $P < 0,001$) [36]. Yi S. и соавторы (2009) провели обследование 1470 мужчин с ХЗП в рамках крупномасштабного исследования NHANES III [37]. По полученным данным уровень свободного тестостерона крови оказался выше у мужчин со СКФ < 60 мл/мин/1,73м², чем у мужчин с более высокой СКФ [37]. Однако, в многовариантном анализе показано, что более высокий уровень эстрадиола крови ассоциировался со СКФ < 60 мл/мин/1,73м², оцененной по уровню эндогенного креатинина. Авторы полагают, что полученные ими результаты находятся в противоречии с гипотезой, согласно которой эстрогены являются нефропротективными половыми гормонами, хотя обратная причинная обусловленность также не может быть исключена полностью, для чего нужны дальнейшие исследования [37].

Итак, современные данные о гендерных особенностях ХЗП не являются строго однозначными [7,8,15,16,35-37]. Но, тем не менее, в большинстве современных клинико-экспериментальных исследований доказано, что уровень половых гормонов и риск развития почечного заболевания находятся в достоверной взаимосвязи, так как от половых гормонов зависят такие гендерные характеристики почек, как их общий размер, размер и количество клубочков, различия в клубочковой гемодинамике и т.д.

[15, 38-40]. Мы можем говорить о непрямых (опосредованных) и прямых механизмах влияния андрогенов на анатомо-функциональное состояние почек у мужчин.

Опосредованные механизмы влияния половых гормонов на почечную ткань включают в себя их влияние на функцию системы ангиотензина-ренина-альдостерона, на синтез коллагена и специфических сигнальных молекул (например, оксида азота NO, эндотелина-1, свободных радикалов кислорода, цитокинов и факторов клеточного роста) [15, 38-40]. Было показано, что основной женский половой гормон (17- β -эстрадиол) способен ингибировать воспалительные и проапоптотические реакции в ткани почек, таким образом, он обладает определенным нефропротективным эффектом [15,38,39]. У мужских половых гормонов описаны противоположные эффекты на почечную ткань, что показано изменениями в клиническом течении почечного заболевания после соответствующего экспериментального моделирования мужского и женского гипогонадизма [38,39]. Женский пол считают защитным фактором от многих заболеваний почек, включая первичный гломерулонефрит, аутосомную поликистозную болезнь почек доминирующего типа и гипертоническую нефропатию [15,38,39]. Одновременно женщины более предрасположены к аутоиммунным болезням почек (вторичный гломерулонефрит, системная красная волчанка), поскольку у женских половых гормонов есть способность вызывать активацию аутоиммунных компонентов воспалительного процесса [15,38-40].

В литературе также имеются указания на прямые эффекты половых гормонов на почечную ткань [39,41,42]. Например, Sandberg K. (2008) в экспериментах на крысах-самцах с моделью артериальной гипертензии после орхэктомии (андрогенной депривации) выявил у них нарушения биохимических функций почек, что подтверждено гистологическими находками в виде клубочкового и канальцевого фиброза, а назначение им дигидротестостерона приводило к улучшению структуры почек [39]. Так как при этом никакого влияния орхэктомии и назначения дигидротестостерона на уровень среднего артериального давления и коэффициент периферического почечного сопротивления не отмечалось, автор сделал вывод, что имеет место прямое влияние тестостерона на ткань почек [39].

Robert R. с соавторами (2011) при экспериментальном моделировании острой почечной ишемии установили, что в течение 5 дней уровень плазменного креатинина у самцов был значительно выше, чем у самок [43]. Одновременно у самцов уменьшался плазменный уровень общего тестостерона, а уровень эстрадиола в крови значительно увеличился. Изменения почечных функций сохранялись в течение 5 дней после ликвидации острой ишемии почек [43]. По мнению авторов, восстановление почечной функции после перенесенного повреждения ткани почек зависит от пола. Эти различия

связаны со способностью половых гормонов вызывать тканевое ре-моделирование разной скорости и интенсивности за счет влияния на пролиферативные клеточные процессы в поврежденной ткани почек [43]. Клинико-экспериментальные данные показывают, что ХЗП и низкий уровень общего тестостерона крови являются независимыми предикторами риска летальности в общей популяции мужчин независимо от наличия или отсутствия у них заболеваний почек [44].

Haring R. с соавторами (2011) располагают результатами крупного комплексного обследования 1 822 мужчин (исследование Study of Health in Pomerani), которые показали, что почечная дисфункция, альбуминурия и наличие ХЗП у мужчин ассоциировались с увеличенным риском всех причин смертности, в то время как только одна почечная дисфункция ассоциировалась с повышенным риском кардиоваскулярной смертности [44]. Мужчины с почечной дисфункцией и андрогенным дефицитом имели риск смертности от всех причин в 2 раза более высокий, чем мужчины без указанных нарушений [44]. Согласно их многовариантной модели, почечная дисфункция и низкий уровень общего тестостерона крови - прежде всего, совокупные, а не синергетические факторы риска мужской смертности. Авторы полагают, что в случае раннего снижения функций почек измерение концентрации в крови общего тестостерона у мужчин могло бы помочь обнаружить группу риска для проведения в ней ранних терапевтических вмешательств и, тем самым, уменьшить риск смертности [44].

По данным Gungor O. с соавторами (2010), низкий уровень тестостерона сыворотки у мужчин на гемодиализе достоверно связан с сердечно-сосудистыми факторами риска и высоким показателем смертности [45]. Авторы выявили дефицит андрогенов у 66% мужчин, находящихся на гемодиализе. Уровень общего тестостерона сыворотки положительно коррелировал с уровнем креатинина и обратно пропорционально коррелировал с возрастом, индексом массы тела и показателями липидного обмена пациентов [45]. Уровень выживания был значительно меньше у пациентов с уровнем общего тестостерона крови в нижней терции референтного диапазона ($<6,8$ нмоль/л) по сравнению с теми, у кого он находился в пределах верхней терции ($> 10,1$ нмоль/л; 64% против 81 %; $P = 0,004$) [45]. Увеличение уровня общего тестостерона крови на 1 нмоль/л было связано с 7%-ным уменьшением общей смертности, однако, эта ассоциация зависела от возраста и других факторов риска [45].

При ХЗП у мужчин возникают нарушения андроген-зависимого синтеза оксида азота (NO) – основного универсального модулятора сосудистого русла, обладающего выраженными вазодилатирующими эффектами [46-48]. Исследования выявили выраженное нарушение функции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) как в корковом, так и мозговом слое почек, а также уменьшение эффектов нейрональной NO-синтазы

(nNOS) в паренхиме почек при ХЗП [46-48]. Женщины имеют более выраженную защиту от повреждающих почки механизмов за счет более адекватного синтеза оксида азота [49].

Мужчины с возрастом теряют способность адекватного синтеза оксида азота на фоне снижения уровня андрогенов, что приводит к повышению риска повреждения почек [49,50]. Хроническое подавление активности нейрональной NO-синтазы в почках приводит к компенсаторному повышению активности эндотелиальной NO-синтазы в коре почек, однако, этого оказывается недостаточно для поддержания адекватного синтеза оксида азота, что приводит к вазоконстрикции, развитию артериальной гипертонии и снижению клубочковой фильтрации [51] (Рис. 3.).

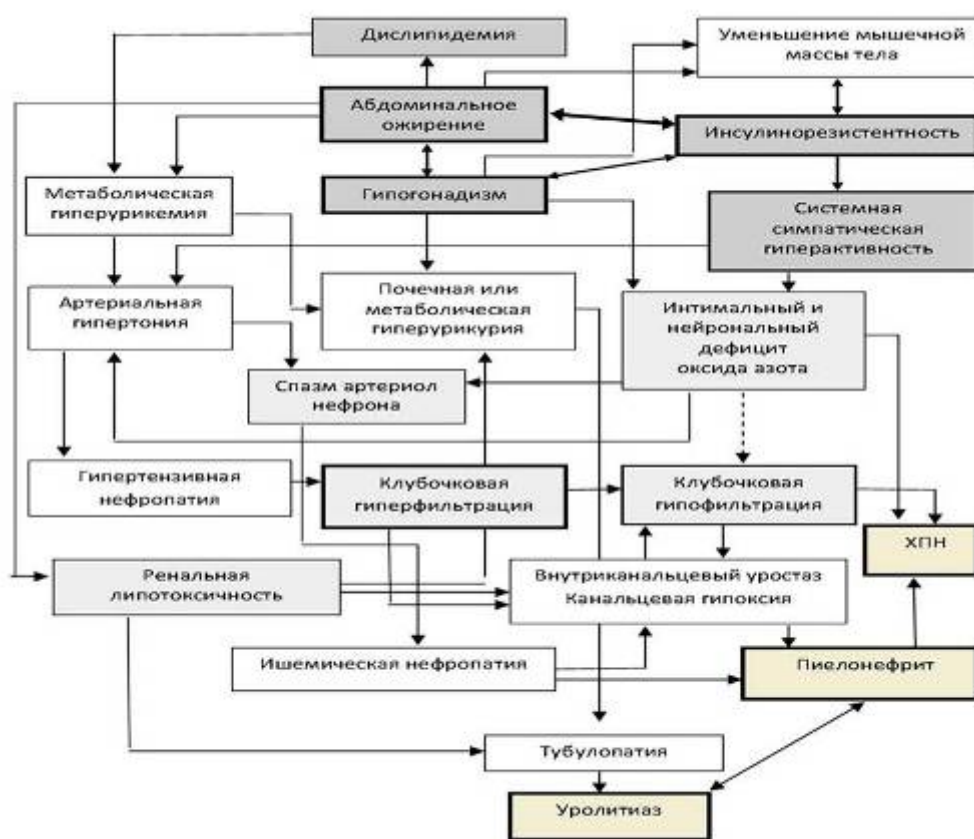


Рисунок 3. Патофизиологические механизмы взаимодействия андрогенного дефицита и системных метаболических факторов в патогенезе заболеваний почек у мужчин .
[адаптировано по: 3,4,14].

Одним из патогенетических прямых механизмов повреждения почек гормонального происхождения может быть способность половых гормонов регулировать процессы фиброза, в том числе, и в почках [52-54]. Женский половой гормон 17- β -эстрадиол снижает синтез коллагена путем ингибирования активности трансформирующего

фактора роста (TGF- β) - основного интермиттера процессов фиброгенеза и фиброза - и влияет на протеолитические ферменты, участвующие в деградации матрицы клетки, стимулируя в тканях ферменты матриксные металлопротеиназы с одновременным торможением их тканевых ингибиторов [52-54]. В ряде исследований показано влияние половых гормонов на подоциты, повреждение которых играет важную роль в развитии клубочкового фиброза [55]. Влияние 17- β -эстрадиола и тестостерона на подоциты и процессы развития клубочкового фиброза было изучено на экспериментальной модели мышей, лишенных гена рецептора эстрогена (aERKO) [56,57]. Было показано, что этот механизм основан на избыточном синтезе тестостерона в яичниках самок [56,57]. Овариоэктомия приводила к подавлению избыточной продукции овариальных андрогенов. Повреждение подоцитов как клеток-мишеней для тестостерона и эстрадиола происходило в результате их апоптоза, степень которого более зависела от избытка эндогенного тестостерона, чем от отсутствия эстрогена [56,57]. Тестостерон индуцирует апоптоз в подоцитах посредством нескольких механизмов - непосредственно и через стимуляцию синтеза трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [58].

Провоспалительные и проапоптотические эффекты половых гормонов оказывают определенное влияние на устойчивость почек к альтерации у разнополых пациентов [13,50,50]. По данным Carrero J.J. с соавторами (2009), независимо от возраста, уровня креатинина сыворотки и СССГ уровень общего тестостерона крови достоверно обратно пропорционально ассоциирован с уровнями маркеров воспаления интерлейкина-6 и С-реактивного белка [13]. Мужчины с уровнем тестостерона в нижней терции референта имели более высокие риски сердечно-сосудистой смертности, которые сохранялись после поправки на возраст, уровень СССГ, сахарный диабет, уровень альбумина и провоспалительных маркеров в крови [13]. На модели крыс показано, что у самцов с возрастом на фоне снижения уровня андрогенов уменьшается количество нефронов в почках, при этом их устойчивость к острой почечной ишемии и альтерации существенно ниже, чем у более молодых самцов, что предопределяет возможность быстрого нарушения функции почек при старении [50]. Этот эффект объясняется проапоптотическими эффектами тестостерона [50]. В литературе описывается несколько механизмов прогрессирования ХЗП под влиянием половых гормонов [50,59]. Трансформирующий фактор роста (TGF- β) является провоспалительным цитокином, участвующим в процессах фиброза [50]. Мужской половой гормон – дегидроэпиандростерон – способен изменять транскрипцию TGF- β , а эстрогены обладают противоположным эффектом [50]. Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-12 и интерлейкин-1 β являются провоспалительными цитокинами с

проапоптотической активностью [59]. У мужчин уровень этих цитокинов более постоянный, чем у женщин и зависит от уровня тестостерона [50].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

Исследования гендерных особенностей хронических заболеваний почек имеют давнюю научную историю, но многие аспекты этой проблемы продолжают активно изучаться и в настоящее время. Имеющиеся в литературе результаты клинко-экспериментальных исследований показывают, что половые гормоны играют существенную патофизиологическую роль в мультифакторном патогенезе нарушений функций почек. Совершенно очевидно, что решение современных актуальных вопросов патогенетической диагностики, терапии и профилактики уронефрологических заболеваний у мужчин должно основываться на междисциплинарном подходе в рамках доказательной медицины. При этом половые гормоны могут стать одним из перспективных, эффективных и универсальных таргетных интересов клинической медицины и нефрологии XXI века, который позволит существенно оптимизировать стратегию и тактику ведения мужчин с хроническими заболеваниями почек и ХПН. С учетом универсальных эффектов андрогенов у мужчин клинические проявления их дефицита могут возникнуть в любом органе и системе, поэтому диагностика андрогенного дефицита является своего рода врачебным искусством, которым необходимо овладевать врачам любой специальности, если мы хотим продвинуться вперед в оправданном стремлении к патогенетической терапии заболеваний почек и повышения качества жизни наших мужчин.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы

1. *Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 176 с.
2. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А.* Практическая андрология. М.: Практическая медицина. 2009. 400 с.
3. *Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G.* Metabolic Syndrome and Urological Diseases. Rev. Urol. 2010. № 12(4). P. 157-180.
4. *Kalyani R.R., Dobs A.S.* Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in

men. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. № 14. P. 226–234.

5. *Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V.Jr.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 2004. № 65. P. 386–392.

6. *Harvey A.M., Malvin R.L.* The effect of androgenic hormones on creatinine secretion in the rats. J. Physiol. 1966. № 184(4). P. 883-888.

7. *Handelsman D.J., Spaliviero J.A., Turtle J.R.* Testicular function in experimental uremia. Endocrinology. 1985. № 117(5). P. 1974-1983.

8. *Tanaka A., Kyokuwa M., Mori T., Kawashima S.* Acceleration of renal dysfunction with ageing by the use of androgen in Wistar/Tw rats. In Vivo. 1995. № 9(5). P. 495-502.

9. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 2006. 240 с.

10. *Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б.* Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ. 2007. 162 с.

11. *Abrams P.* Nocturia: the major problem in patients with LUTS suggestive of BPO. Eur. Urol. 2005. Suppl. № 3(6). P. 8-16.

12. *Cheng H.T., Huang J.W., Chiang C.K. et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. № 97(4). P. 1268-1276.

13. *Carrero J.J., Qureshi A.R., Parini P. et al.* Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. № 20(3). P. 613-620.

14. *Тюзинов И.А., Мартнов А.Г.* Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование). Урология. 2012. № 3. P.11-14.

15. *Grzegorzczak K., Krajewska M., Weyde W. et al.* Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects. Postepy Hig. Med. Dosw (Online). 2011. № 65. P. 849-857.

16. *Niemczyk S., Niemczyk L., Romejko-Ciepielewska K.* Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. Endokrynol. Pol. 2012. № 63(3). P. 250-257.

17. *Albaaj F., Sivalingham M., Haynes P et al.* Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. Postgrad. Med.J. 2006. № 82(972). P. 693-696.

18. *Bellinghieri G., Santoro D., Mallamace A., Savica V.* Sexual dysfunction in chronic renal failure. J. Nephrol. 2008. Suppl.13. № 21. P.113-117.

19. *Yilmaz M.I., Sonmez A., Qureshi A.R. et al.* Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc.Nephrol. 2011. № 6(7). P. 1617-1625.

20. *Iglesias P., Carrero J.J., Díez J.J.* Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J. Nephrol.* 2012. № 25(1). P.31-42.
21. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А.* Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор). *Медицинский алфавит. Больница.* 2011. № 3. P. 33-40.
22. *Scales C.D.Jr., Curtis L.H., Norris R.D.* Changing gender prevalence of stone disease. *J. Urol.* 2007. № 177. P. 979–982.
23. *Blaak E.* Gender differences in fat metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2001. № 4. P. 499–502.
24. *Шустер П.И.* Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин. Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 37-38.
25. *Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C.* Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005. № 293. P. 455–462.
26. *Pérez-Torres I., Guarner V., El Hafidi M., Baños G.* Sex hormones, metabolic syndrome and kidney. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. № 11(13). P.1694-1705.
27. *Pham H., Utzschneider K.M., de Boer I.H.* Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011. № 20(6). P. 640-646.
28. *Svartberg J., von Möhlen D., Schirmer H.* Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. № 150. P. 65–71.
29. *Traish A.M., Saad F., Guay A.* The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J. Androl.* 2009. № 30. P. 23–32.
30. *Sakhaee K.* Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. № 17. P. 304–309.
31. *Lu Y., Fu Y., Ge Y. et al.* The vasodilatory effect of testosterone on renal afferent arterioles. *Gend. Med.* 2012. № 9(2). P.103-111.
32. *Ferrucci L., Maggio M., Bandinelli S. et al.* Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch. Intern Med.* 2006. № 166 (13). P.1380-1388.
33. *Rodrigo R., Rivera G.* Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radical. Biol. Med.* 2002. Vol. 33. № 3. P. 409–422.
34. *Sahovic V., Sahovic S., Grosa E. et al.* Correlation between parathormone and sexual hormones in patients on haemodialysis. *Med. Arh.* 2012. № 66(3). P.177-180.
35. *Shen Y., Liu F., Li Q. et al.* The gonadal hormone regulates the plasma lactate levels in type 2 diabetes treated with and without metformin. *Diabetes Technol. Ther.* 2012. № 14(6). P. 469-474.

36. *Brismar K., Nilsson S.E.* Interrelations and associations of serum levels of steroids and pituitary hormones with markers of insulin resistance, inflammatory activity, and renal function in men and women aged >70 years in an 8-year longitudinal study of opposite-sex twins. *Gend. Med.* 2009. Suppl. 1. № 6. P. 123-136.
37. *Yi S., Selvin E., Rohrmann S. et al.* Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009. № 71(2. P. 246-252.
38. *Silbiger S.R., Neugarten J.* The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1995. № 25. P. 515–533.
39. *Silbiger S., Neugarten J.* Gender and human chronic renal disease. *Gend. Med.* 2008. Suppl. A. № 5. P. 3–10.
40. *Kittikulsuth W., Sullivan J.C., Pollock D.M.* ET-1 actions in the kidney: evidence for sex differences. *Br. J. Pharmacol.* 2012; Feb 28.doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01922.x. [Epub ahead of print].
41. *Gafter U., Ben-Bassat M., Levi J.* Castration inhibits glomerular hypertrophy and proteinuria in uninephrectomized male rats. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. № 20. P. 360–365.
42. *Ji H., Menini S., Mok K. et al.* Gonadal steroid regulation of renal injury in renal wrap hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005. № 288. P. 513–520.
43. *Robert R., Ghazali D.A., Favreau F. et al.* Gender difference and sex hormone production in rodent renal ischemia reperfusion injury and repair. *J. Inflamm. (Lond)*. 2011. № 8. P. 14.
44. *Haring R., Nauck M., Völzke H. et al.* Low serum testosterone is associated with increased mortality in men with stage 3 or greater nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 2011. № 33(3). P. 209-217.
45. *Gungor O., Kircelli F., Carrero J.J. et al.* Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. № 5(11). P. 2018-2023.
46. *Sandberg K.* Mechanisms underlying sex differences in progressive renal disease. *Gend. Med.* 2008. № 5. P. 10–23.
47. *Schmidt R.J., Baylis C.* Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2000. № 58. P. 1261–1266.
48. *Schmidt R.J., Yokota S., Tracy T.S. et al.* Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Physiol.* 1999. № 276. P. 794–797.
49. *Erdely A., Greenfeld Z., Wagner L., Baylis C.* Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system. *Kidney Int.* 2003. № 63. P. 1021–1026.
50. *Metcalf P.D., Meldrum K.K.* Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. *J. Urol.* 2006. № 176. P. 15–21.

51. *Reckelhoff J.F., Hennington B.S., Moore A.G. et al.* Gender differences in the renal nitric oxide (NO) system: dissociation between expression of endothelial NO synthase and renal hemodynamic response to NO synthase inhibition. *Am. J. Hypertens.* 1998. № 11. P. 97–104.
52. *Dubey R.K., Gillespie D.G., Keller P.J. et al.* Role of methoxyestradiols in the growth inhibitory effects of estradiol on human glomerular mesangial cells. *Hypertension.* 2002. № 39. P. 418–424.
53. *Matsuda T., Yamamoto T., Muraguchi A., Saatcioglu F.* Cross-talk between transforming growth factor- β and estrogen receptor signaling through Smad3. *J. Biol. Chem.* 2001. № 276. P. 42908–42914.
54. *Maric C., Enright C., Bhatti F. et al.* 17 β -Estradiol attenuates ANG II-induced cell proliferation and ECM synthesis in renal interstitial fibroblasts. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. № 285. P. 812–818.
55. *Lee J.C., Laydon J.T., McDonnell P.C. et al.* A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature.* 1994. № 372. P. 739–746.
56. *Elliot S.J., Berho M., Korach K. et al.* Gender-specific effects of endogenous testosterone: female α -estrogen receptor-deficient C57Bl/6J mice develop glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2007. № 72. P. 464–472.
57. *Elliot S.J., Karl M., Berho M. et al.* Estrogen deficiency accelerates progression of glomerulosclerosis in susceptible mice. *Am. J. Pathol.* 2003. № 162. P. 1441–1448.
58. *Schiffer M., Bitzer M., Roberts I.S. et al.* Apoptosis in podocytes induced by TGF- β and Smad7. *J. Clin. Invest.* 2001. № 108. P. 807–816.
59. *McLachlan M.S., Guthrie J.C., Anderson C.K., Fulker M.J.* Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J. Pathol.* 1977. № 121. P. 65–78.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)