

## Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом

Д.А. ГУСАКОВА<sup>1\*</sup>, проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО<sup>2</sup>, проф. А.А. КАМАЛОВ<sup>3</sup>, к.м.н. Ю.А. ТИШОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «ФМИШ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Абдоминальное ожирение — основной компонент метаболического синдрома (МС) рассматривается как ключевой фактор в развитии дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Учитывая наличие этиопатогенетической взаимосвязи между МС и мочекаменной болезнью (МКБ), целью настоящего исследования явились оценка основных биохимических факторов риска МКБ у мужчин с МС и изучение влияния коррекции гипогонадизма на эти факторы риска для оптимизации профилактики и лечения МКБ у данной категории пациентов. В исследование были включены 90 мужчин с МС и гипогонадизмом. Изучали сывороточную концентрацию и почечную экскрецию основных камнеобразующих веществ (мочевой кислоты, кальция, фосфатов, магния) и pH мочи. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы — с МКБ ( $n=52$ ) и без МКБ ( $n=38$ ). В группе пациентов с МКБ была выявлена гиперурикемия (мочевая кислота сыворотки крови  $\geq 430$  мкмоль/л). В обеих группах была выявлена гиперурикозурия (суточная экскреция мочевой кислоты  $>4,13$  ммоль/сут) и высокая кислотность мочи ( $\text{pH} \leq 5,5$ ). В исследовании были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты сыворотки крови и уровнем инсулина и С-пептида. На втором этапе из 65 случайно отобранных из общей группы пациентов были сформированы две группы — основная, которая получала терапию препаратом тестостерона, и контрольная. В основной группе пациентов ( $n=40$ ) на фоне компенсации гипогонадизма были отмечены достоверное снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты и ее суточной экскреции, повышение и нормализация pH мочи, повышение сывороточной концентрации магния, тогда как в контрольной группе ( $n=25$ ) достоверных изменений изучаемых показателей выявлено не было. Мы также отметили улучшение показателей липидного и углеводного обмена в основной группе пациентов на фоне снижения массы тела, ИМТ и уменьшения выраженности инсулинорезистентности.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, мочекаменная болезнь, абдоминальное ожирение, гипогонадизм, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

## The role of correction of hypogonadism in the treatment and prophylaxis of urolithiasis in the men presenting with metabolic syndrome

D.A. GUSAKOVA, S.YU. KALINCHENKO, A.A. KAMALOV, YU.A. TISHOVA

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology — affiliated branch of federal state budgetary institution «P.A. Gertsen Federal Medical Research Centre», Russian Ministry of Health; <sup>2</sup>Russian University of People's Friendship, Moscow; <sup>3</sup>Federal state budgetary educational institution of higher professional education «M.V. Lomonosov Moscow State University», Moscow

Abdominal obesity is a major component of metabolic syndrome (MS) considered to be the key factor contributing to the development of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Bearing in mind the etiopathogenetic relationship between MS and urolithiasis (UL), the present study was undertaken for the purpose of elucidating the role of the main biochemical risk factors of metabolic syndrome in men, evaluating the influence of correction of hypogonadism on these factors, and optimization of the treatment and prevention of MS in these patients. The study included 90 men presenting with hypogonadism in whom the serum levels and renal excretion of the main lithogenic substances (uric acid, calcium, phosphates, magnesium) and urine pH were measured. At the first stage of the study, the patients were allocated to two groups. Group 1 was comprised of 52 patients with UL, group 2 consisted of 38 patients without UL. The patients of group 1 were found to suffer hyperuricemia (the serum uric acid levels  $430$   $\mu\text{mol/l}$  and higher). The patients of both groups exhibited hyperuricosuria (daily uric acid excretion over  $4.13$   $\text{mmol/24 hr}$ ) with the urine pH value of  $5.5$  and lower. The serum uric acid concentration was shown to positively correlate with the insulin and C-peptide levels. At the second stage of the study, 65 randomly selected patients were divided into two groups in one of which ( $n=40$ ) they were given testosterone therapy. Compensation of hypogonadism in these patients was associated with a significant reduction of the serum uric acid levels and its daily excretion, an increase and normalization of urine pH, and a rise in the serum magnesium concentration. Similar significant changes of the same parameters were absent in the control subjects ( $n=25$ ). Moreover, testosterone therapy improved characteristics of lipid and carbohydrate metabolism, caused reduction in the body weight, BMI, and the severity of insulin resistance.

*Keywords:* metabolic syndrome (MS), urolithiasis (UL), abdominal obesity, hypogonadism, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Современные исследования свидетельствуют о высокой распространенности ожирения по всему миру и обретении им статуса эпидемии. Сегодня в XXI веке ожирение рассматривается как симптом

ряда заболеваний, требующих как можно более ранней диагностики и серьезного лечения [1]. Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно гораздо труднее поддается

лечению традиционными методами, ведет к ускорению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни мужчин, по сравнению с женщинами, на 8—12 лет [2]. Еще в 1988 г. G. Reaven [3] впервые была предложена концепция метаболического синдрома (синдрома X), объединившего ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальную гипертензию, дислипидемию и атеросклероз. В настоящее время данная концепция признана и одобрена международными медицинскими организациями в связи с высоким риском развития ряда заболеваний на фоне метаболического синдрома (МС) при сочетании его компонентов.

В последнее время появляется все больше работ, в которых абдоминальное ожирение — основной компонент МС рассматривается как ключевой фактор в развитии дефицита тестостерона у мужчин (гипогонадизма). Получены данные как о взаимосвязи между избыточной массой тела и низким уровнем тестостерона (Т), так и о связи между инсулинорезистентностью и снижением содержания Т у мужчин с ожирением [4—7]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2014 г. (EAU Guidelines 2014), исключение гипогонадизма рекомендуется всем мужчинам, имеющим висцеральное ожирение, МС и СД 2-го типа [8, 9]. По данным метаанализа [10], опубликованного в 2011 г. и включившего 20 клинических исследований, посвященных связи МС и гипогонадизма, андрогенотерапия и компенсация гипогонадизма у мужчин с МС ассоциирована со значительным улучшением показателей углеводного и липидного обмена, уменьшением выраженности абдоминального ожирения и снижением концентрации инсулина.

Сравнительно недавно было впервые обращено внимание на взаимосвязь МС и мочекаменной болезни (МКБ). По данным В. West и соавт. [11], отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и СД 2-го типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза, а наличие одновременно 4 и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям National Cholesterol Education Program (NCEP), увеличивает риск развития МКБ примерно в 2 раза.

МКБ является одним из самых распространенных урологических заболеваний [12]. Согласно определению, МКБ — это заболевание, вызванное нарушением обмена веществ в связи с различными эндогенными и/или экзогенными причинами [13], однако зачастую ее лечение сводится исключительно к удалению камня, а не устранению причин, приведших к его формированию. В связи с тем что единой концепции этиопатогенеза МКБ не существует (заболевание считают полиэтиологичным), выделяют

факторы риска ее развития, раннее выявление и устранение которых может способствовать снижению риска рецидивирования МКБ. К таким факторам относят повышенную концентрацию камнеобразующих веществ в крови и их гиперэкскрецию, нарушенную кислотность мочи, а также недостаточное количество употребляемой жидкости [14].

МКБ больше распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США в последние годы, среди всех пациентов, страдающих МКБ, на долю мужчин приходится 62% [15]. Сходные данные были получены при исследовании основных типов МКБ в московском регионе [16]. Учитывая наличие корреляции между МС и МКБ, а также высокую распространенность и социальную значимость этих заболеваний, особенно в мужской популяции, изучение и выявление специфических факторов риска МКБ у пациентов с МС представляет собой важную медицинскую задачу с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития МКБ и ее рецидивирования. Учитывая наличие взаимосвязи МС и гипогонадизма у мужчин, а также положительное влияние компенсации гипогонадизма на показатели МС, целесообразно ожидать положительного эффекта такой терапии и на факторы риска МКБ.

Цель исследования — оценка основных биохимических факторов риска МКБ у мужчин с МС и изучение влияния коррекции гипогонадизма на них для оптимизации профилактики и лечения МКБ у данной категории пациентов.

## Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов мужского пола с МС, установленным согласно критериям International Diabetes Federation (IDF, 2005) [17]. Основным критерием отбора пациентов в исследование было наличие абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ)  $\geq 94$  см). ОТ включенных в исследование пациентов в среднем составила 115,5 см (104, 122 см). Средний возраст пациентов составил 46,5 [37; 54] года. Все пациенты, включенные в исследование, имели диагноз гипогонадизм (андрогенный дефицит), установленный согласно рекомендациям Европейской Ассоциации урологов 2014 г. (EAU 2014). Средний уровень общего Т составил 9,25 нмоль/л (7,01; 10,95 нмоль/л), свободного Т — 227 пмоль/л (186,3; 267 пмоль/л).

Данное исследование состояло из двух этапов. На *первом этапе* изучали биохимические факторы риска МКБ (концентрацию камнеобразующих веществ в крови и их суточную экскрецию, кислотность мочи) с целью выявления наиболее информативных из них для использования в качестве диагностических и прогностических критериев МКБ у

данной категории пациентов. На первом этапе пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 52 пациента с МКБ, 2-ю группу — 38 без МКБ. Диагноз МКБ устанавливался на основании анамнеза, оценки клинической симптоматики и ультразвукового исследования (УЗИ) и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В исследование не включались пациенты с осложненным течением МКБ, имеющие на момент отбора в группы острое состояние, ассоциированное с МКБ (почечная колика, острая мочевого инфекция, перенесшие экстренное или плановое оперативное вмешательство по поводу МКБ менее 3 нед назад), пациенты с большим размером мочевого конкремента (>1 см в диаметре), пациенты, имеющие в анамнезе полостные и/или лапароскопические хирургические вмешательства на почке и мочевых путях. В исследование не включались пациенты с другими (помимо гипогонадизма) эндокринными расстройствами, которые могли бы повлиять на обмен веществ, гипо- и гипертиреоз, гиперпролактинемия, первичный гиперпаратиреоз. Для изучения биохимических факторов риска МКБ были выбраны показатели сывороточной концентрации и суточной экскреции литогенных веществ (мочевая кислота, кальций, неорганические фосфаты, магний) и pH мочи. Концентрацию камнеобразующих веществ в сыворотке и их суточную экскрецию определяли на биохимическом анализаторе ADVIA 1200 (США). Моча собиралась в течение 24 ч в специальный контейнер, который хранился в холодильнике при температуре не более 8 °С.

Всем пациентам, включенным в исследование, определялся уровень общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак. Уровень свободного Т определялся расчетным методом по формуле Вермюлена, доступной в виде онлайн-калькулятора на сайте <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. Исследование уровня гормонов крови проводили хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 XPr (фирмы DPC, США).

**Второй этап** работы представлял собой проспективное исследование влияния компенсации гипогонадизма на вышеперечисленные биохимические факторы риска МКБ. Мы также изучали влияние андрогенотерапии на основные антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела (ИМТ), ОТ), сывороточные показатели липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП) и углеводного обмена (уровень гликемии натощак и гликированный гемоглобин — HbA<sub>1c</sub>), а также сывороточную концентрацию ИРИ. Концентрацию показателей липидного обмена и глюкозы определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания на биохимическом анализаторе ADVIA 1200 (США). Уро-

вень HbA<sub>1c</sub> определяли на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPr (фирмы DPC, США).

Для второго этапа исследования были случайно отобраны 65 пациентов из общей выборки включенных в исследование, среди которых были как пациенты с МКБ, так и без МКБ. Из 40 отобранных пациентов была сформирована основная группа. Данной группе из 40 человек был назначен один из имеющихся на российском фармацевтическом рынке инъекционный препарат тестостерона с целью компенсации гипогонадизма (Небидо фирмы «Bayer Pharma AG» — тестостерона ундеканат 1000 мг). 25 человек составили контрольную группу, не получающую терапию препаратом тестостерона. Принцип формирования контрольной группы — случай—контроль. По исходным изучаемым показателям обе группы не различались и были сопоставимы ( $p>0,05$ ). Продолжительность наблюдения составила 28 нед, по окончании которых оценивали результаты исследования в обеих группах пациентов. Такой срок между обследованиями был выбран в связи с особенностью фармакокинетики препарата Небидо.

Все пациенты получили письменные и устные рекомендации по изменению пищевого поведения (снижение калорийности рациона, уменьшение количества легкоусвояемых углеводов и жиров в пище), усилению физической активности (рекомендовалась как минимум ежедневная активная ходьба быстрым шагом до 30—40 мин в день до состояния усталости). Всем пациентам рекомендовалось употребление жидкости в объеме не менее 2 л в сутки.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica («StatSoft Inc.», версия 6.0 США). Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось с использованием U-критерия Манна—Уитни и критерия Вилкоксона. Достоверными считались различия при  $p<0,05$ . Результаты представлены в виде медианы и границ интерквартильного отрезка (25%; 75%).

## Результаты и обсуждение

Проведя статистическую обработку полученных данных на первом этапе исследования, мы пришли к следующим результатам. В обеих группах пациентов была выявлена гиперэкскреция мочевой кислоты (гиперурикозурия), а также высокая кислотность мочи (табл. 1), при этом статистических различий по этим показателям между двумя группами выявлено не было.

Высокая кислотность мочи ( $\text{pH} \leq 5,5$ ) считается важным патогенетическим фактором формирова-

Таблица 1. Сравнительная характеристика и оценка достоверности различий между 1-й и 2-й группами

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=38)	p	Норма
Мочевая кислота, мкмоль/л	448 (390; 500)	415 (370; 470)	0,04	<430
Экскреция мочевой кислоты, ммоль/сут	4,9 (3,9; 5,5)	4,4 (3,9; 5,3)	0,45	1,48–4,13
pH утренней мочи	5,5 (5,0; 5,6)	5,5 (5,0; 5,7)	0,62	5,0–7,0

ния мочекислых камней, а также смешанных камней, имеющих в своем составе мочевую кислоту и ее соли. Известно, что в резко кислой среде растворимость мочевой кислоты падает. Слаборастворимая мочевая кислота кристаллизуется в мочевых путях с образованием мочевых камней. При лечении мочекислотного уролитиаза целевыми значениями pH принято считать 6,0–7,0, так как именно в этом диапазоне удается повысить растворимость мочевой кислоты и ее солей и снизить кристаллизацию. О достоверной лабораторной и клинической связи между низкой pH мочи и МС стало известно относительно недавно. Предполагается роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (основных звеньев патогенеза МС) в повышенной кислотности мочи и формировании мочекислых камней. В нашем исследовании мы не выявили корреляционной зависимости между уровнем инсулина и pH мочи. Возможно, это связано с включением в исследование достаточно однородной группы пациентов со сходными клиническими признаками и проявлениями МС и гиперинсулинемии. Учитывая тот факт, что высокая кислотность мочи и гиперурикозурия были выявлены практически у всех пациентов, включенных в исследование (как в группе пациентов с МКБ, так и без МКБ), эти факторы риска МКБ можно считать ранними маркерами нарушения обмена веществ у мужчин с МС и включать в рутинное обследование данной группы пациентов с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования мочевых конкрементов.

В группе пациентов с МКБ (1-я группа) была выявлена более высокая концентрация мочевой кислоты в крови по сравнению с группой без МКБ (2-я группа) (см. табл. 1, рис. 1). При этом гиперурикемия (мочевая кислота крови >430 мкмоль/л) была выявлена только в 1-й группе, что делает ее наиболее значимым фактором риска МКБ у мужчин с МС.

Ни в 1-й группе (МКБ), ни во 2-й (без МКБ) не было выявлено изменения сывороточной концентрации и суточной экскреции кальция, фосфатов и магния.

В исследовании были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты в крови и уровнем ИРИ и С-пептида (рис. 2).

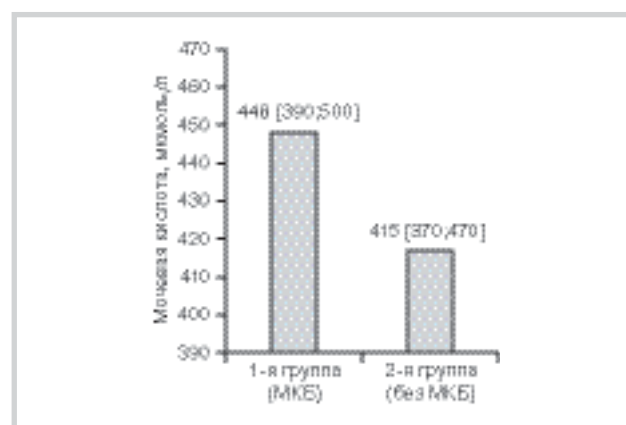


Рис. 1. Концентрация мочевой кислоты в 1-й и во 2-й группах (p=0,04).

Гиперинсулинемия, рассматривающейся как компенсаторное состояние на фоне инсулинорезистентности, отводится основная роль в развитии гиперурикемии при МС, а повышенный уровень мочевой кислоты в крови может служить косвенным признаком гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Статистическая обработка полученных данных на втором этапе исследования дала следующие результаты. В основной группе, получавшей терапию препаратом тестостерона, на фоне нормализации уровня общего Т [18,0 (15,3; 20,8) нмоль/л; p<0,001] и свободного Т [267,6 (210,5; 371,1) пмоль/л; p<0,001], что подтверждает эффективность проводимой андрогенотерапии, а также указывает на адекватность подобранной дозы препарата, спустя 28 нед терапии было отмечено статистически достоверное снижение концентрации мочевой кислоты с 440 (389,4; 515) до 403 (382; 465) мкмоль/л (p<0,001) и ее суточной экскреции с 4,9 (4; 5,7) до 4,2 (4; 5,1) ммоль/сут (p=0,009) в отличие от контрольной группы, где статистически значимых различий выявлено не было (рис. 3 и 4).

Было отмечено достоверное повышение pH мочи с 5,5 (5,0; 5,5) до 6,0 (5,8; 6,4) (p<0,001) в основной группе пациентов на фоне андрогенотерапии (рис. 5). Мы также отметили незначительное достоверное повышение концентрации магния в крови в основной группе пациентов с 0,89 (0,83; 0,99) до 1,00 (0,89; 1,02) ммоль/л (p=0,018) без изменения его

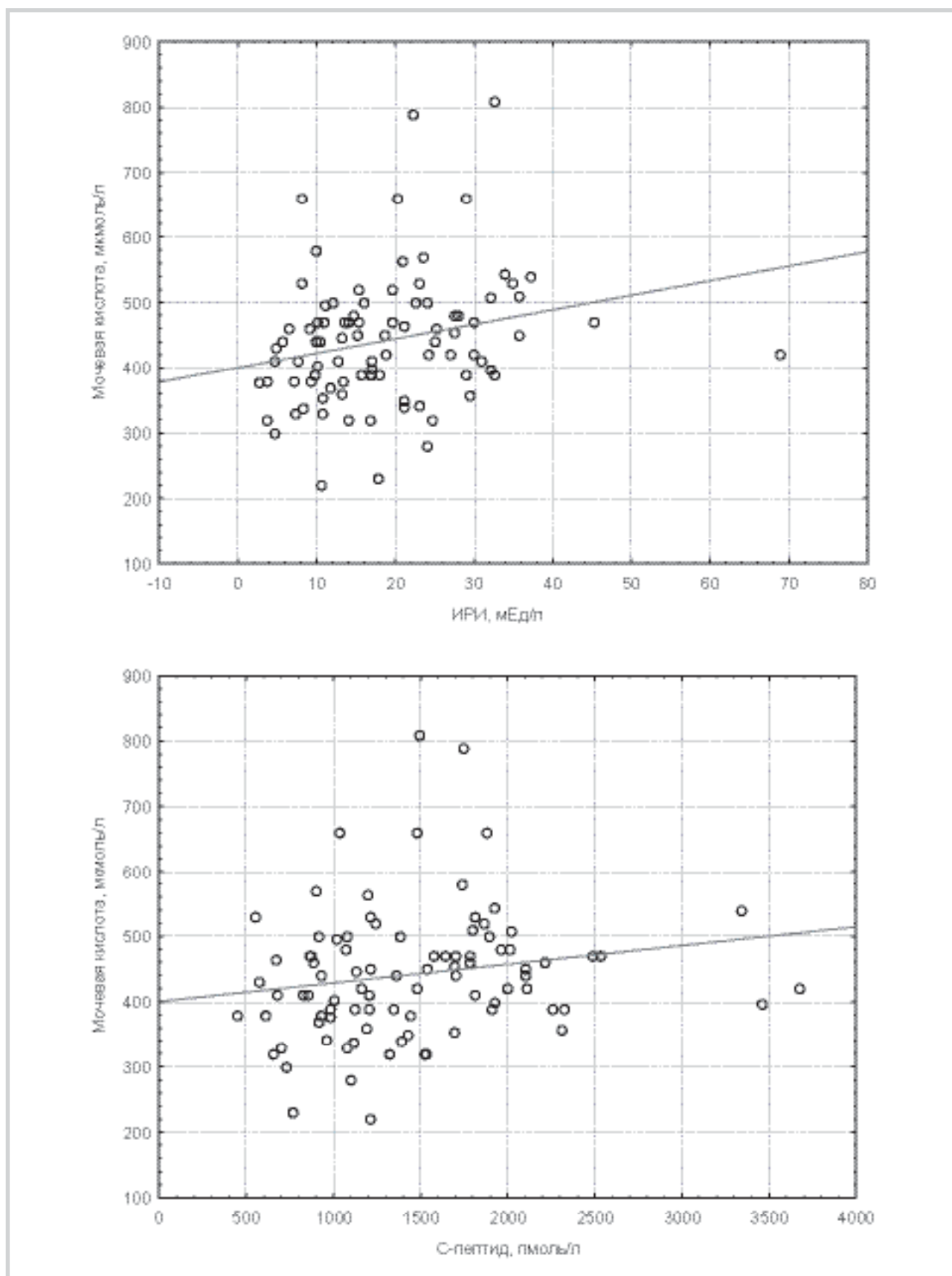


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа концентрации мочевой кислоты (мкмоль/л) и ИРИ (мЕд/л) ( $r=0,30$ ;  $p=0,004$ ), мочевой кислоты (мкмоль/л) и С-пептида (пмоль/л) ( $r=0,25$ ;  $p=0,02$ ).

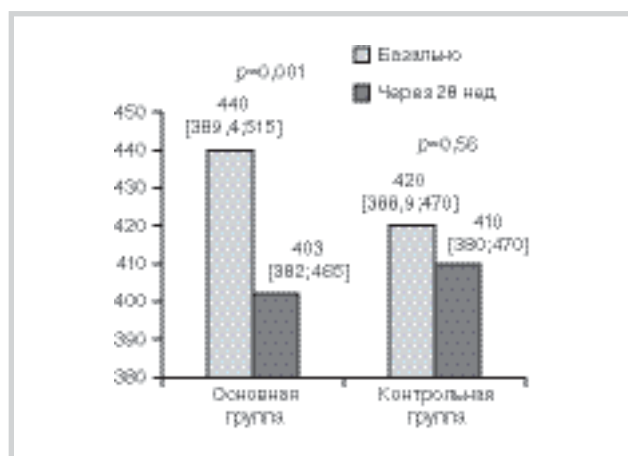


Рис. 3. Изменение концентрации мочевой кислоты (ммоль/л, норма менее 430) в крови при первичном обследовании и спустя 28 нед.

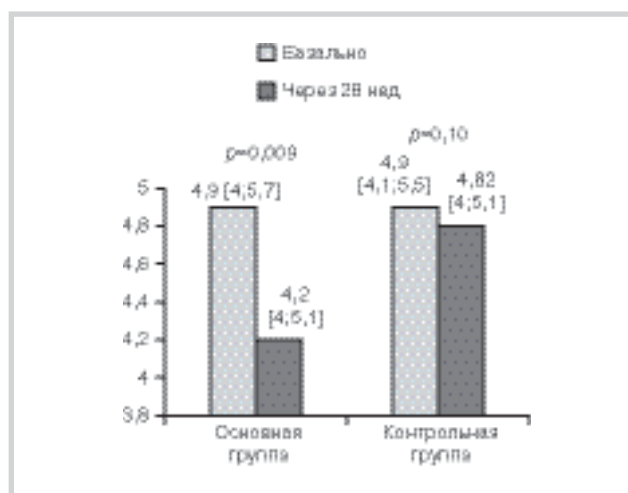


Рис. 4. Изменение суточной экскреции мочевой кислоты (ммоль/сут, норма 1,48—4,13) при первичном обследовании и спустя 28 нед.

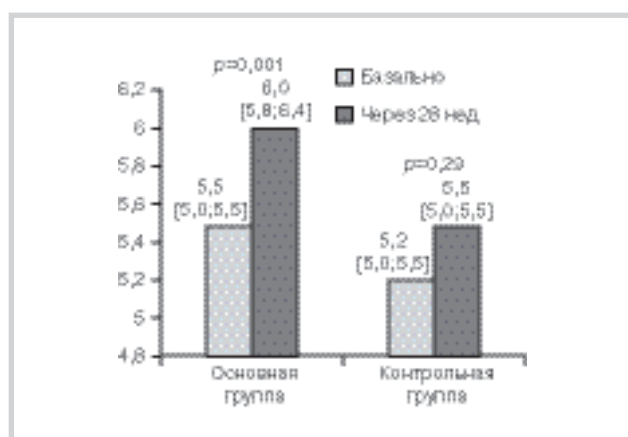


Рис. 5. Изменение pH мочи при первичном обследовании и спустя 28 нед.

экскреции. В контрольной группе не было выявлено достоверных изменений изучаемых показателей. Ни в основной, ни в контрольной группе мы не отметили достоверных изменений концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови, а также их суточной экскреции.

Снижение концентрации и экскреции мочевой кислоты и повышение pH мочи в основной группе пациентов было отмечено на фоне снижения сывороточной концентрации ИРИ и С-пептида (табл. 2). Мощная статистическая достоверность изменений в основной группе ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о том, что снижение уровня ИРИ и С-пептида происходило практически у каждого пациента, получавшего терапию препаратом тестостерона, в отличие от контрольной группы, где достоверных изменений получено не было.

Наличие положительной корреляционной связи между концентрацией мочевой кислоты сыворотки крови и уровнем ИРИ и С-пептида (см. рис. 2), статистически достоверное снижение уровня ИРИ, С-пептида (табл. 2) и мочевой кислоты (см. рис. 3) крови в основной группе пациентов на фоне компенсации гипогонадизма дает основание предполагать наличие патогенетической взаимосвязи между гиперинсулинемией, гиперурикемией и андрогенным дефицитом у мужчин с МС. Известно, что гиперурикемия и гиперэкскреция мочевой кислоты являются факторами риска формирования уратных и смешанных мочевых конкрементов, когда мочевая кислота и ее соль (урат натрия) выступают в качестве очага нуклеации для других солей. Именно поэтому устранение этих факторов риска лежит в основе лечения уrolитаза, наряду с подщелачиванием мочи (повышением pH) и увеличением ее объема. Одной из причин нарушения пуринового обмена, помимо наследственных ферментных дефектов и повышенного потребления продуктов, богатых пуринами, является повышенный метаболизм мышечной ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими (распад мышечной ткани), который отмечается при чрезмерных физических нагрузках и голодании. Известно, что тестостерон — основной андроген, представленный в мышечной ткани, в которой активность  $5\alpha$ -редуктазы крайне низкая. Тестостерон оказывает прямое анаболическое действие как на гладкую, так и на скелетную мускулатуру, приводя к увеличению мышечной массы и гипертрофии мышечных волокон. Анаболический эффект тестостерона заключается также в стимуляции синтеза органоспецифических белков в почках, печени и других тканях. Снижение тестостерона неизбежно ведет к мышечной гипотрофии и снижению синтетических процессов в организме и может быть причиной повышенного высвобождения пуриновых оснований и соответ-

**Таблица 2.** Динамика ИРИ и С-пептида сыворотки крови в основной и контрольной группах. Представлены медианы и границы интерквартильного отрезка (25%; 75%)

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=25)	p	Норма
ИРИ, мЕд/л, до лечения	16,35 (9,32; 28,25)	18,70 (9,86; 29,00)	0,71	1,9—23
ИРИ, мЕд/л, через 28 нед	10,10 (7,09; 14,40)	13,2 (8,1; 19,5)		
p	<0,001	0,053		
С-пептид, пмоль/л, до лечения	1292 (956; 1870)	1205,0 (930,0; 1810,0)	0,96	360—1650
С-пептид, пмоль/л, через 28 нед	781 (607; 988)	1180 (910; 1570)		
p	<0,001	0,12		

**Таблица 3.** Динамика антропометрических показателей, показателей липидного и углеводного обмена в основной и контрольной группах. Представлены медианы и границы интерквартильного отрезка (25%; 75%)

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=25)	p	Норма
Масса тела до лечения, кг	111 (98; 125)	104 (98; 120)	0,40	
Масса тела через 28 нед, кг	101 (93; 113)	104 (96; 117)		
p	<0,001	0,008		
ИМТ до лечения, кг/м <sup>2</sup>	34,937 (32,22; 40,00)	34,60 (32,11; 37,98)	0,51	<25
ИМТ через 28 нед, кг/м <sup>2</sup>	32,648 (29,51; 35,95)	33,95 (31,48; 37,00)		
p	<0,001	0,008		
ОТ до лечения, см	119 (106; 124)	116 (106; 122)	0,53	<94*
ОТ через 28 нед, см	104 (97; 113)	116 (105; 122]		
p	<0,001	0,054		
САД до лечения, мм рт.ст.	140 (130; 157)	140 (140; 155)	0,76	<130*
САД через 28 нед, мм рт.ст.	130 (122; 140)	140 (130; 145)		
p	<0,001	0,053		
Холестерин до лечения, ммоль/л	5,63 (4,78; 6,34)	5,75 (4,69; 6,11)	0,76	3,3—5,2
Холестерин через 28 нед, ммоль/л	5,00 (4,65; 5,65)	4,90 (4,37; 6,02)		
p	0,001	0,046		
Триглицериды до лечения, ммоль/л	1,93 (1,37; 2,97)	2,22 (1,73; 3,10)	0,56	<1,7*
Триглицериды через 28 нед, ммоль/л	1,40 (1,17; 2,00)	2,00 (1,31; 2,93)		
p	<0,001	0,06		
ЛПВП до лечения, ммоль/л	1,37 (1,01; 1,61)	1,30 (1,02; 1,52)	0,70	>1,03*
ЛПВП через 28 нед, ммоль/л	1,44 (1,12; 1,59)	1,40 (1,04; 1,55)		
p	0,032	0,34		
ЛПНП до лечения, ммоль/л	3,9 (3,2; 4,6)	4,00 (3,32; 4,45)	0,88	0—3,7
ЛПНП через 28 нед, ммоль/л	3,68 (3,14; 3,87)	3,78 (3,20; 4,35)		
p	0,002	0,056		
Глюкоза до лечения, ммоль/л	6,1 (5,5; 7,3)	6,2 (5,5; 7,5)	0,90	<5,6*
Глюкоза через 28 нед, ммоль/л	5,1 (4,9; 5,6)	5,2 (4,9; 5,6)		
p	<0,001	<0,001		
HbA <sub>1c</sub> до лечения, %	5,9 (5,4; 6,9)	5,9 (5,4; 7,4)	0,49	4—6
HbA <sub>1c</sub> через 28 нед, %	5,3 (5,0; 5,9)	5,9 (5,2; 6,5)		
p	<0,001	0,12		

ственно гиперпродукции мочевой кислоты. Таким образом, компенсация гипогонадизма у пациентов с андрогенным дефицитом и МС может быть патогенетическим компонентом лечения гиперурикемии и ассоциированной с ней гиперэкскреции мочевой кислоты.

Помимо изменения лабораторных факторов риска МКБ в основной группе спустя 28 нед от начала терапии мы отметили достоверное снижение массы

тела, ИМТ, ОТ и улучшение показателей липидного (снижение холестерина, триглицеридов, ЛПНП, повышение ЛПВП) и углеводного обмена (снижение глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина) (табл. 3). В контрольной группе мы также отметили достоверное снижение массы тела и ИМТ, но менее выраженное по сравнению с основной группой. При этом не было отмечено достоверного изменения ОТ. Не было отмечено достоверных

изменений липидного обмена в группе контроля, за исключением снижения уровня общего холестерина. Несомненно, повышение уровня холестерина и атерогенных липопротеидов, определяющих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при МС, является следствием главного компонента МС — абдоминального ожирения. Полученные результаты подтверждают необходимость коррекции гипогонадизма в лечении МС у мужчин, поскольку при компенсации андрогенного дефицита происходит более выраженное клинически уменьшение абдоминального ожирения, что в свою очередь отражается на улучшении липидного состава крови.

Что касается показателей углеводного обмена в контрольной группе, то нами было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы натощак, но мы не выявили изменения гликированного гемоглобина, что может свидетельствовать о сохраняющейся постпрандиальной гипергликемии у этих пациентов по сравнению с пациентами основной группы, получающей андрогенотерапию (см. табл. 3).

## ВЫВОДЫ

1. Гиперурикемия является основным фактором риска мочекаменной болезни у мужчин с МС и является преимущественно у пациентов, уже имеющих анамнез мочекаменной болезни.

2. Имеется положительная корреляционная связь между гиперурикемией и гиперинсулинемией у мужчин с МС.

3. Гиперурикозурия и высокая кислотность мочи — ранние маркеры нарушения обмена веществ и наиболее распространенные факторы риска мочекаменной болезни у мужчин с МС.

4. Коррекция гипогонадизма у мужчин с МС оказывает положительное влияние на антропомет-

рические и биохимические показатели, приводя к уменьшению выраженности абдоминального ожирения, снижению систолического артериального давления, снижению триглицеридов крови, ЛПНП, гликемии натощак и гликированного гемоглобина, и повышению уровня ЛПВП.

5. Коррекция гипогонадизма у мужчин с МС способствует уменьшению гиперинсулинемии — ключевого компонента этиопатогенеза мочекаменной болезни у данной категории пациентов.

6. Коррекция гипогонадизма у мужчин с МС оказывает положительное влияние на биохимические факторы риска мочекаменной болезни, приводя к снижению сывороточной концентрации и почечной экскреции мочевой кислоты и повышению pH мочи.

Коррекция гипогонадизма у мужчин с МС не только улучшает основные антропометрические показатели, липидный и углеводный обмен, являясь профилактикой сердечно-сосудистых осложнений, но также может быть ключом к решению проблемы мочекаменной болезни у таких пациентов, учитывая наличие тесной этиопатогенетической взаимосвязи этих состояний.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.**

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Д.А. Гусакова, С.Ю. Калинин, А.А. Камалов, Ю.А. Тишова

Сбор и обработка материала — Д.А. Гусакова, С.Ю. Калинин, А.А. Камалов

Статистическая обработка данных — Д.А. Гусакова

Написание текста — Д.А. Гусакова

Редактирование — С.Ю. Калинин, А.А. Камалов, Ю.А. Тишова

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение и избыточная масса тела. Информационный бюллетень ВОЗ N311, Январь 2015 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (Дата обращения 20.01.15). [Obesity and overweight. Fact sheet WHO N°311, Updated January 2015].
2. The Human Mortality Database (HMD). University of California, Berkeley and Max Planck Institute for Demographic Research. URL: [www.mortality.org](http://www.mortality.org) (Дата обращения 20.01.2015).
3. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
4. Armellini F, Zamboni M, Bosello O. Hormones and body composition in humans: clinical studies. *International Journal of Obesity*. 2000;24:S18-S21. doi: 10.1038/sj.ijo.0801270.
5. Dobs AS, Bachorik PS, 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 System1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1026-1033. doi: 10.1210/jcem.86.3.7285.
6. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8):2839-2853. doi: 10.1210/jcem.85.8.6747.
7. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(12):4358-4365. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954042.

8. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
9. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3870-3877. doi: 10.1210/jc.2008-0021.
10. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(1):272-283. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x.
11. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, et al. Metabolic Syndrome and Self-Reported History of Kidney Stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(5):741-747. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
12. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World Journal of Urology*. 2013;31(5):1087-1092. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1.
13. Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. М.: Литтерра; 2006;466. ISBN 5-98216-055-5.
5. [Lopatkin NA, Perepanova TS. Racional'naja farmakoterapija v urologii. M.: Litterra 2006;466. ISBN 5-98216-055-5].
14. European Association of Urology Guidelines on urolithiasis 2014. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf) (Дата обращения 20.01.2015).
15. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *European Urology*. 2012;62(1):160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
16. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К. и др. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: исследование II «Сравнительный анализ за период с 2005 по 2009 г.». *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;1:34-8. [Golovanov SA, Sivkov AV, Dzeranov NK i dr. Occurrence of Urolithiasis Metabolic types in Moscow Region. Research II. Comparative Analysis for 2005- 2009 Period. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2011;1:34-38.]
17. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006;23(5):469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.