

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АРТИЩЕВ
Сергей Олегович

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

14.01.23 – урология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Братчиков Олег Иванович
заслуженный врач России,
доктор медицинских наук, профессор

Курск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Аденома предстательной железы: современная эпидемиология и теории этиопатогенеза.....	15
1.2 Эпидемиология и взаимодействие ключевых гормонально- метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона, дефицит витамина D) в рамках современной концепции патогенеза метаболического синдрома и аденомы предстательной железы	19
1.3 Патогенетическая роль ожирения при аденоме предстательной железы	22
1.4 Патогенетическая роль инсулинорезистентности при аденоме предстательной железы	25
1.5 Патогенетическая роль дефицита тестостерона при аденоме предстательной железы	29
1.6 Патогенетическая роль дефицита витамина D и его коррекции при аденоме предстательной железы	32
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Общая характеристика обследованных больных аденомой предстательной железы и клинических наблюдений.....	39
2.2 Общая характеристика контрольной группы.....	46
2.3 Характеристика методов обследования и фармакотерапии.....	47
2.3.1 Клинические методы обследования.....	47
2.3.2 Лабораторные методы обследования.....	52
2.3.3 Инструментальные методы обследования	54
2.3.4 Фармакологические методы	55

2.3.5 Статистические методы обработки результатов	56
Глава 3 ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У МУЖЧИН БЕЗ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И У БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	58
3.1 Сравнительная характеристика гормонально-метаболического статуса у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы	58
3.1.1 Частота и характеристика ожирения у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы.....	58
3.1.2 Частота и характеристика инсулинорезистентности у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы.....	61
3.1.3 Частота и характеристика дефицита тестостерона у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы.....	64
3.1.4 Частота и характеристика дефицита витамина D у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы.....	71
3.2 Взаимосвязь и корреляции между показателями гормонально- метаболического статуса у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы	74
Глава 4 ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЛОКАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	80
4.1 Сравнительная характеристика локальных параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально- метаболического статуса мужчин	81
4.1.1 Сравнительная характеристика клинических параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин.....	81

4.1.2 Сравнительная характеристика лабораторных параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин.....	83
4.1.3 Сравнительная характеристика сонографических параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин.....	84
4.2 Взаимосвязь и корреляции между показателями гормонально- метаболического статуса и локальными параметрами аденомы предстательной железы	86
Глава 5 ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЛОКАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	92
5.1 Влияние медикаментозной коррекции дефицита витамина D на гормонально-метаболический статус больных аденомой предстательной железы	94
5.2 Влияние медикаментозной коррекции дефицита витамина D на локальные параметры предстательной железы при аденоме предстательной железы	98
Глава 6 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГОРМОНАЛЬНО- МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ	107
6.1 Гормонально-метаболическая модель патогенеза аденомы предстательной железы	107
6.2 Практические алгоритмы диагностики и ведения больных аденомой предстательной железы с гормонально-метаболическими нарушениями	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ.....	122

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшие 50 лет на планете ожидается увеличение средней продолжительности жизни мужчин, что приведет к увеличению в популяции количества мужчин старших возрастных групп, страдающих различными возраст-ассоциированными заболеваниями, к которым традиционно относится и весь спектр патологии предстательной железы, включая такое аденому предстательной железы (АПЖ), или доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) (Faure Walker N. et al., 2020; Miller B. et al., 2020).

В настоящее время существует много теорий этиопатогенеза АПЖ, наиболее распространенные из которых прямо или косвенно являются гормональными по своей сущности, что отражает современные представления о предстательной железе как об активном гормонозависимом и одновременно гормонопродуцирующем органе (La Vignera S. et al., 2016; Ngai H.Y. et al., 2017).

В урологическую теорию и практику сегодня приходит новое понимание того, что системные метаболические нарушения, находящиеся в теснейших патогенетических взаимодействиях и связях с механизмами гормональной регуляции, являются не просто «пассивным соматическим фоном» у больных АПЖ, а негативно влияют на метаболизм предстательной железы, предопределяя ее более высокие частоту и скорость прогрессирования, а также более тяжелую степень выраженности возникающих симптомов АПЖ, у метаболически дискредитированных пациентов, что нашло свое отражение не только в многочисленных новейших исследованиях, но уже закреплено в современных доказательных систематических обзорах и мета-анализах (Wang J.Y. et al., 2016; Park S.G. et al., 2017).

В современной литературе, наряду с традиционными гормональными теориями патогенеза АПЖ, основанными на нарушениях андрогенно-эстрогенного

баланса, в настоящее время активно обсуждается патогенетическая роль дефицита витамина D в развитии как системных гормонально-метаболических нарушений, так и АПЖ, поскольку витамин D давно уже рассматривается не как витамин, а как стероидный гормон, имеющий общий механизм синтеза с половыми стероидными гормонами и активно с ними взаимодействующий при выполнении своих многообразных физиологических функций в организме (Horák P., 2019; Pincombe N.L. et al., 2019).

В этой связи в последнее десятилетие в отечественной и зарубежной научной литературе стали накапливаться в большом количестве публикации, авторы которых, рассматривая роль различных системных факторов в патогенезе АПЖ, приходят к мнению о том, что в клинической практике для повышения эффективности традиционной фармакотерапии АПЖ следует тщательно оценивать исходный гомеостатический статус пациентов, и при наличии любых отклонений от нормы активно осуществлять одновременно с традиционной фармакотерапией медикаментозную коррекцию выявленных нарушений гомеостаза, что существенно улучшает ближайшие и отдаленные результаты консервативной терапии АПЖ (Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., 2016; Agrawal A., 2017, Братчиков О.И. и соавт., 2019).

Сегодня повышается научно-практический интерес к системным гормонально-метаболическим механизмам патогенеза АПЖ и в отечественной литературе, поскольку результативность и эффективность применяющихся в настоящее время традиционных фармакотерапевтических средств по управлению АПЖ, имеющих преимущественно локальный механизм действия в предстательной железе, перестали устраивать практикующих урологов. Большинство современных российских научных публикаций посвящено изучению роли дефицита тестостерона при АПЖ (Тюзиков И.А., 2011; Братчиков О.И. и соавт., 2019), значительно меньше работ по изучению корреляций между ожирением и АПЖ (Кирпатовский В.И. и соавт., 2013; Лутов Ю.В. и соавт., 2014) и имеются лишь единичные работы, отражающие роль инсулинорезистентности и дефицита витамина D в патогенезе АПЖ (Тюзиков И.А., 2014). При этом в отечественной литературе наблюдается

дефицит работ, посвященных комплексной оценке влияния гормонально-метаболических нарушений, патогенетически связанных друг с другом, на параметры и особенности клинического течения АПЖ (Тюзиков И.А., 2015).

Таким образом, истинная частота и механизмы взаимодействия гормонально-метаболических нарушений у больных АПЖ в отечественной литературе остаются недостаточно изученными, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение диагностики и результатов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы с гормонально-метаболическими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Выявить возможную взаимосвязь ключевых системных гормонально-метаболических нарушений (ожирение, инсулино-резистентность, дефицит тестостерона, дефицит витамина D) у больных АПЖ.
2. Изучить корреляции ожирения, инсулинорезистентности, дефицита тестостерона и витамина D с клинико-лабораторными и сонографическими параметрами АПЖ (степень выраженности СНМП/ноктурии, индекс качества жизни, объем предстательной железы, объем остаточной мочи, уровень общего ПСА крови).
3. Изучить частоту дефицита витамина D в общей популяции мужчин и у больных АПЖ и оценить эффективность и безопасность медикаментозной компенсации дефицита витамина D в отношении гормонально-метаболического статуса и локальных параметров предстательной железы.
4. На основе оценки полученных результатов предложить модель патогенеза АПЖ и разработать практические алгоритмы диагностики и тактики ведения больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями.

Научная новизна исследования

Показано, что ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и дефицит витамина D у больных АПЖ достоверно коррелируют между собой, усиливают негативные эффекты друг друга и выступают как независимые системные гормонально-метаболические факторы патогенеза и предикторы АПЖ.

Доказана целесообразность, высокая эффективность и безопасность медикаментозной компенсации дефицита витамина D у больных АПЖ с системными гормонально-метаболическими нарушениями.

Предложена оригинальная модель патогенеза АПЖ, основанная на взаимодействии изученных системных гормонально-метаболических нарушений и их влияния на локальные параметры АПЖ.

В основе диагностики и лечения больных АПЖ должен доминировать междисциплинарный подход, в рамках которого наряду с традиционным объемом урологической диагностики и фармакотерапии, следует активно выявлять важнейшие гормонально-метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и витамина D) и одновременно с лечением основного заболевания корректировать обнаруженные изменения.

Практическая значимость результатов исследования

Представлены новые данные о высокой частоте и достоверных корреляциях ключевых системных гормонально-метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и витамина D) как между собой, так и с локальными параметрами АПЖ.

Обоснованным и целесообразным объемом гормонально-метаболического экспресс-скрининга у всех первичных больных АПЖ можно считать: измерение окружности талии (диагностика ожирения); определение плазменных уровней глюкозы и инсулина (диагностика инсулинорезистентности); определение плазменного уровня 25(ОН)-витамина D (диагностика дефицита витамина D);

анкетирование по опроснику AMS и определение плазменных уровней общего тестостерона и ГСПС с последующим расчетом показателя свободного тестостерона (диагностика дефицита тестостерона).

Предложенную компенсацию дефицита витамина D следует рассматривать как фармакотерапевтическую опцию «первой линии» при лечении больных АПЖ, поскольку она предопределяет как самостоятельные позитивные простатические эффекты, так и эффекты, связанные с улучшением клинического течения ассоциированных с дефицитом витамина D системных гормонально-метаболических нарушений (в частности, дефицита тестостерона и инсулинорезистентности), рассматривающихся в настоящее время как важнейшие факторы патогенеза АПЖ и предикторы ее более раннего формирования.

Для урологической практики разработана модель патогенеза АПЖ, на основе которой предложены практические алгоритмы диагностики и лечения больных АПЖ с системными гормонально-метаболическими нарушениями.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных аденомой предстательной железы установлена достоверно более высокая частота сопутствующих системных гормонально-метаболических нарушений (дефицита витамина D – 84,3%, ожирения – 42,5%, инсулинорезистентности – 30,0%, дефицита тестостерона – 26,2%), по сравнению с мужчинами без АПЖ.
2. При сочетании АПЖ и гормонально-метаболических нарушений прослеживается положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p<0,05$); достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r=-0,256$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=-0,212$; $p<0,05$), что позволяет рассматривать ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и

дефицит витамина D как важнейшие современные системные независимые гормонально-метаболические патогенетические факторы и предикторы АПЖ.

3. Высокая частота дефицита витамина D как в популяции мужчин без АПЖ (80,0%), так и у больных АПЖ (84,3%), а также наличие у больных АПЖ более тяжелого лабораторного дефицита витамина D обосновывают патогенетическую целесообразность раннего выявления и проведения медикаментозной коррекции дефицита витамина D, поскольку, согласно результатам настоящего исследования, медикаментозная компенсация дефицита витамина D у больных АПЖ в течение 12 месяцев позволяет добиться достоверного улучшения ключевых локальных параметров АПЖ с одновременным позитивным влиянием на системный гормонально-метаболический статус (увеличение уровня общего тестостерона крови на 15,6%, стабилизация имеющейся инсулинорезистентности, снижение уровня общего ПСА крови на 36%), приводя к достоверному улучшению качества жизни больных АПЖ.
4. Диагностику и медикаментозную ликвидацию дефицита витамина D следует рассматривать как патогенетическую системную метаболическую терапию «первой линии» у всех D-дефицитных больных АПЖ с одновременной коррекцией других выявленных нарушений системного гормонально-метаболического гомеостаза на фоне стандартной фармакотерапии АПЖ.

Личный вклад автора

Автором лично составлены план и дизайн исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература. Самостоятельно проведен отбор пациентов, сбор материала и лечение участвующих в исследовании пациентов. Автором проведена статистическая обработка с интерпретацией полученных данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. В совместных публикациях с соавторами, доля автора составляет 75-90%.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ и кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский институт» МЗ РФ (г. Нижний-Новгород).

Результаты исследования внедрены в практическую работу Урологического центра ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина» (Москва) и урологического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10» МЗ РФ (г. Воронеж).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

В основу работы положены клинические наблюдения, результаты комплексного обследования и медикаментозного лечения мужчин с АПЖ и сопутствующими гормонально-метаболическими нарушениями, выполненные в период 2017-2019 гг. Общая численность обследованной когорты составила 190 мужчин (из них – 160 больных АПЖ, составивших основную группу исследования, и 30 мужчин без АПЖ – контрольную группу). Количество больных и комплексность обследования и лечения свидетельствуют о высокой степени достоверности работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на XVIII Конгрессе Российского общества урологов и Российско-Китайском форуме по урологии (г. Екатеринбург, ноябрь 2018 г.); III Медицинском форуме «Актуальные вопросы медицины. Соловьиный край», заседание секции «Актуальные вопросы урологии и андрологии» (г. Курск, ноябрь 2018 г.); заседании Курского отделения Российского общества урологов (сентябрь 2019 г., февраль 2020 г.); на Межрегиональной научно-практической конференции «Аденома простаты, что нового в старом?» (г. Белгород, апрель 2019 г.); XIV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в Урологии – 2020» (Москва, февраль 2020 г.); на совместном заседании кафедр хирургических болезней

№ 2, общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, и урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, март 2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.01.23 - урология. Формула специальности: Урология – область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (почек, мочеточников, мочевого пузыря, предстательной железы...). Области исследований: 1. Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических заболеваний; 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний. Отрасль наук: медицинские науки.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (номер государственной регистрации – ААА-А18-118052990103-9).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских и докторских диссертаций, из них 3 статьи – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами,

19 рисунками, включает в себя материалы и методы исследования, введение, обзор литературы, 4 главы собственных клинических исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список включает 221 литературный источник, из них – 43 отечественных и 178 зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Аденома предстательной железы: современная эпидемиология и теории этиопатогенеза

Аденома предстательной железы рассматривается как полиэтиологическое хроническое прогрессирующее возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся местным разрастанием тканей парауретральной зоны предстательной железы, приводящее к ее увеличению, формированию инфравезикальной обструкции и патологических изменений в верхних мочевых путях [41].

Принимая во внимание, что на частоту развития АПЖ влияет множество вмешивающихся факторов, эпидемиологические исследования распространенности заболевания как в мире, так у жителей России представляют сложную задачу. Имеющие сведения о частоте встречаемости АПЖ весьма неточны и противоречивы, существенно различаясь в зависимости от страны изучения [98, 126]. Так, например, в Канаде частота выявления АПЖ определена у 23% мужского населения, во Франции – 14%, в Нидерландах – до 30%. В Шотландии частота встречаемости АПЖ коррелирует с возрастом – от 14% в возрасте 40 лет до 43% при достижении 60 лет, в Германии – около 30% мужчин 50-80 лет имели различные СНМП [60, 102]. В кавказской популяции 13% мужчин в возрасте 40-49 лет и 28% пациентов старше 70 лет имели среднетяжелые СНМП/АПЖ [74, 157]. Также обращает на себя внимание своеобразный современный эпидемиологический тренд увеличения частоты АПЖ в популяции мужчин из Юго-Восточной Азии и Центральной Африки. Ранее, удельный вес заболеваемости АПЖ был самым низким в мире, но сегодня, учитывая ряд социальных, миграционных и алиментарных факторов, указанные страны входят в

тренды высокой заболеваемости АПЖ, характерной для европейских и американских мужчин [185, 219].

Частота СНМП/АПЖ в популяции российских мужчин старше 50 лет в 2001 году составляла 14-40% [36]. И имеет тенденцию роста в корреляции с возрастом пациентов: от 11,3% в возрасте 40-49 лет до 81,4% в возрасте 80 лет. При рассмотрении абсолютных чисел, с начала XXI века заболеваемость АПЖ в России возрасла в 1,5 раза, достигнув к 2012 году показателя 2 489,4 на 100 000 взрослого мужского населения [1].

Общепринято, что средний возраст появления симптомов АПЖ – 50-60 лет. В возрасте старше 65 лет СНМП/АПЖ выявляются у 30-50% мужчин, а пик заболеваемости приходится на возраст 70-80 лет, при этом количество мужчин, у которых выявляются СНМП/АПЖ, удваивается с каждой декадой их жизни [9, 125]. По данным популяционного исследования Olmsted county (2005), включившее в себя 2 115 мужчин в возрасте 40-79 лет, которые наблюдались в течение 12 лет, клиническое естественное течение АПЖ сопровождается увеличением симптоматики по шкале IPSS-QL ~ на 0,18 баллов/год, снижением максимальной скорости потока мочи на ~ 2% /год и увеличением объема предстательной железы на ~ 1,9% /год, соответственно [45].

Как показал обзор литературы, какой-то одной универсальной причины развития АПЖ не существует, но имеется множество взаимодействующих факторов, как влияющих и вызывающих это заболевание, так и предрасполагающих к нему [25, 35, 41, 55].

В настоящее время существует несколько теорий этиопатогенеза АПЖ, что позволяет утверждать о мультифакторности и полиэтиологичности данного заболевания. Наиболее популярными теориями являются следующие:

1. Дигидротестостероновая теория.
2. Теория андрогенно-эстрогенного дисбаланса.

Дигидротестостероновая теория

Данная теория основана на механизмах простатического метаболизма тестостерона в 5- α -дигидротестостерон (5- α -ДГТ), поскольку весь процесс развития простаты от стадии стволовых клеток до стадии взрослой железы полностью зависит именно от этого активного метаболита тестостерона [83]. Именно андрогены являются основными стимуляторами роста и дифференцировки клеточных элементов простаты и ингибируют процессы апоптоза (запрограммированной гибели клеток) [121]. Мишенями андрогенов являются как эпителиальные (в большей степени), так и стромальные клетки ПЖ, а внутриклеточными посредниками выступают факторы роста [77, 103, 193]. Основным простатическим андрогеном, индуцирующим ее гиперплазию, является 5- α -дигидротестостерон (5- α -ДГТ), активность которого примерно в 4-10 раз выше, чем у тестостерона [171]. Он образуется под влиянием системы специализированных ферментов 5- α -редуктаз (описано 3 изоформы), экспрессия которых проявляется, прежде всего, в эпителии простаты (хотя присутствует в меньшей степени и в строме органа), где наблюдается наивысшая концентрация 5- α -ДГТ [81, 173]. В физиологических условиях активность 5-АР сбалансирована, что поддерживает уровень внутрипростатического 5- α -ДГТ на определенном оптимально достаточном физиологическом уровне. Нарушение этого равновесия вследствие различных гормональных и метаболических причин приводит к повышению активности 5-АР и концентрации 5- α -ДГТ, что способствует развитию АПЖ [128, 172].

Существует мнение, что постоянство баланса 5- α -ДГТ в ткани ПЖ является ключевым условием обеспечения ее нормального метаболизма на протяжении всей жизни мужчины, несмотря на то, что с возрастом синтез и секреция тестикулярного тестостерона как главного биохимического субстрата для синтеза 5- α -ДГТ у мужчин снижается (возрастной дефицит тестостерона) [70, 84]. Поэтому ряд авторов главную причину повышения активности 5-АР в ПЖ объясняют включением компенсаторного механизма, направленного на поддержание андрогенного баланса в ПЖ у стареющих

мужчин, постепенно теряющих свой тестостерон, итогом чего и является развитие простатической гиперплазии (ниже тестостерон – выше активность 5-АР [39, 83]. К активации пролиферации простатических клеток, по современным данным, кроме снижения циркулирующего тестостерона, способен привести целый спектр других изученных в последние годы гормонально-метаболических нарушений у мужчин (ожирение, гиперинсулинемия (инсулинорезистентность/ИР), дефицит витамина D, дефицит цинка, дефицит надпочечниковых андрогенов (ДГЭА), дефицит прогестерона, дефицит Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и т.д.) [47, 66, 71, 94, 124, 162].

Теория андрогенно-эстрогенного дисбаланса

Существует и еще один, не менее важный путь метаболизма тестостерона в ПЖ – превращение его в эстрогены (эстрадиол) под воздействием фермента ароматазы (ароматизация), активность которой преобладает, прежде всего, в строме органа. Иными словами, предстательная железа способна самостоятельно синтезировать эстрогены, которые через свои специфические рецепторы оказывают эффекты на железу по механизмам, отличным от андрогенов [143]. Данная теория базируется на существенном повышении уровня эстрогенов относительно уровня андрогенов в ткани ПЖ, в результате чего соотношение «Тестостерон/Эстрогены» смещается в сторону повышения концентрации и превалирования эффектов последних, способных вызывать не эпителиальную гиперплазию, как андрогены, а стромальную гиперплазию железы [84]. Особенностью эстрогенового сигнального пути в простате является то, что он в отличие от андрогенов имеет 2 типа рецепторов (ER) в ткани железы – типы – α и – β , причем, тип – α рецепторов идентифицирован только в клетках стромы простаты, а тип – β – в строме и железистом эпителии ПЖ [153]. Так, активация рецепторов ER- α опосредует неблагоприятные (негативные) эффекты в отношении клеточной пролиферации, воспаления и канцерогенеза, а рецепторов ER- β – соответственно, благоприятные (протективные) эффекты эстрогенов в отношении

этих процессов [147, 195]. В экспериментах показано, что повышение уровня эстрогенов в ПЖ за счет их избыточного поступления из крови или активации самостоятельной ароматазной активности стромы приводит к стромальной гиперплазии ПЖ, с другой стороны, даже при нормальном уровне в ткани ПЖ эстрогены могут инициировать процессы железистой пролиферации за счет того, что способны усиливать чувствительность железистого эпителия ПЖ к 5- α -ДГТ, вызывающего железистую гиперплазию [199].

1.2 Эпидемиология и взаимодействие ключевых гормонально-метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона, дефицит витамина D) в рамках современной концепции патогенеза метаболического синдрома и аденомы предстательной железы

Как известно, XX век стал веком победы над инфекционными заболеваниями благодаря открытию А. Флеминга и синтезу первого синтетического антибиотика в истории человечества. Эволюционный фармакологический прорыв вперед привел к существенному изменению структуры заболеваемости в XXI веке. На смену ситуации с инфекционными заболеваниями пришла новая глобальная проблема – неинфекционные заболевания (НИЗ), распространенность которых в популяции людей приняла в настоящее время достаточно угрожающий характер. Смертность от НИЗ составляет 70% всех случаев смерти в мире [28].

Как известно, изменяемые поведенческие факторы (недостаточная физическая активность, нездоровое питание и вредные привычки (табак, алкоголь)) и метаболические факторы (артериальная гипертензия, избыточный вес/ожирение, гипергликемия, гипер(дис-)липидемия рассматриваются в качестве основных факторов риска развития НИЗ [28]. К настоящему времени в медицинской науке для эффективного управления НИЗ, которые являются главной

причиной смертности, сформировалась фундаментальная концепция метаболического синдрома (МС), имеющая длительную историю своего развития [160].

Впервые официальное определение МС было представлено рекомендациями ВОЗ в 1998 году. В настоящее время всё чаще используется простая и удобная диагностическая модель МС, предложенная Международной Федерацией Диабета (IDF) в 2005 году, согласно которой МС представляет собой совокупность находящихся в тесной взаимосвязи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих в свой состав ожирение, атерогенную дислипидемию, инсулинорезистентность (ИР)/гиперинсулинемию, эндотелиальную дисфункцию и системное хроническое субклиническое воспаление, существенно повышающее риски сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [49].

В качестве дополнительного компонента МС у мужчин сегодня все чаще предлагается рассматривать дефицит тестостерона (мужской гипогонадизм), поскольку между показателями андрогенного статуса и практически всеми компонентами МС (ожирение, ИР/гиперинсулинемия, дислипидемия, АГ, СД-2 типа) выявлены достоверные корреляционные связи, доказанные в многочисленных клинических рандомизированных исследованиях и отраженные в современных мета-анализах и систематических обзорах высокого уровня доказательности [94, 130]. В многочисленных исследованиях показана достоверная обратная ассоциация между уровнем тестостерона в крови и маркерами атеросклероза (эндотелиальной дисфункцией и системным хроническим воспалением), что сопровождается снижением риска смертности от всех причин в целом и кардиоваскулярных неблагоприятных событий, в частности [123, 131, 179].

Рассмотрение вопросов, связанных с нарушением обмена витамина D в рамках МС, также представляется весьма логичным и своевременным, поскольку дефицит/недостаточность витамина D, наблюдающийся сегодня не менее чем у 70-80% жителей Земли и усугубляющийся с возрастом, находится в достоверных ассоциациях с некоторыми компонентами МС [52, 133, 212]. Особенно тесные достоверные патофизиологические связи выявлены у мужчин между плазменными

уровнями витамина D и тестостерона, что позволяет высказать мнение о существенной роли данного витамина, являющегося в принципе стероидным гормоном, в андрогенозависимых процессах у мужчин, в том числе, ожирении и АПЖ [190].

Сегодня МС представляет собой важнейшую медикосоциальную проблему современной медицины, потому что его распространенность в общей популяции колеблется от 25 до 45%, среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе она достигает 50%, а при сахарном диабете достигает 80% и неуклонно увеличивается с возрастом [6, 132]. МС является не только проблемой здоровья населения Земли глобального масштаба, но и актуальной междисциплинарной проблемой современной медицины, привлекающей все большее число специалистов – не только эндокринологов, терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, а также неврологов и урологов [61, 105], так как частота АПЖ и МС с возрастом увеличивается и при этом оба заболевания существенно молодеют [48, 59, 96, 113, 140, 187, 189, 215].

Впервые связь МС с выраженностью инфравезикальной обструкции и АПЖ была установлена J. Hammarsten et al. (1998), дальнейшие исследования подтвердили предположение авторов [53, 78]. В настоящее время накоплено достаточно публикаций, отражающих наличие определенной взаимосвязи между СНМП/АПЖ и компонентами МС у мужчин [37, 38], хотя результаты ряда исследований остаются противоречивыми [134].

Возможным фактором, объясняющим разнородность данных по влиянию МС на СНМП/АПЖ, может быть этническая принадлежность, о чем свидетельствуют различия в эпидемиологических исследованиях, проведенных в азиатской и европейской популяциях мужчин. Так, при исследовании в популяции европейских мужчин с АПЖ определена положительная корреляция между выраженностью инфравезикальной обструкции, СНМП и количеством компонентов МС (АГ, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) [95, 152, 157]. При проведении исследования у мужчин азиатской расы с СНМП/АПЖ различий между выраженностью, наличием или отсутствием МС не выявлено [50, 163].

1.3 Патогенетическая роль ожирения при аденоме предстательной железы

Исторически человечество испокон веков сталкивалось с проблемой ожирения, но только в XXI веке масштабы распространенности избыточного веса и ожирения в популяции людей приобрели столь угрожающий характер, что резко повысило медикосоциальное значение этих проблем, поставив их в ряд первостепенных «метаболических болезней цивилизации», что подтверждается наличием у ожирения отдельного кода E66. в МКБ-10 [186].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации сегодня составляют 59,2% и 24,1%, соответственно, а в 2013 году Россия занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения [26]. Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [14]. Согласно современной точки зрения, жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, способным секретировать достаточное количество биологически активных субстанций, которые относятся к различным химическим классам. В частности, про- и противовоспалительные цитокины (адипокины), прогормоны, гормонотиды, ферменты, белки острой фазы воспаления, белки системы комплемента, а также, факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза и т.д. [46, 65, 72, 135].

По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна 40-400 л крови и при увеличении объема жировой массы в ней может возрастет суммарная концентрация последних. Ключевой негативный эффект жировой ткани у мужчин опосредован ее основным гормоном лептином («голосом» жировой ткани). Лептин - белок с молекулярной массой 16 kDa, синтезируется и секретируется главным

образом клетками жировой ткани (адипоцитами). Лептин действует преимущественно через гипоталамус, регулируя потребление и расход энергии: воздействуя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы, усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку. Необходимо отметить, что постоянный избыток лептина, с одной стороны, нарушает механизм обратной отрицательной связи между клетками Лейдига яичек и соответствующим гипофизарным гонадотропином (лютеинизирующим гормоном, или ЛГ) а с другой - усиливает ароматизацию тестостерона в 17β -эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани [30, 170].

Развитие гипогонадизма у мужчин с ожирением может быть обусловлено также системным хроническим субклиническим воспалением, которое закономерно развивается при ожирении на фоне постоянной гиперпродукции провоспалительных цитокинов адипоцитами. Системное хроническое воспаление – это реакция иммунной системы, опосредуемая цитокинами в ответ на любые персистирующие повреждающие агенты [32, 46, 142]. Лица с висцеральным ожирением постоянно находятся в состоянии системного хронического субклинического воспаления, что сопровождается усилением клеточного окислительного стресса и гиперцитокинемии [46]. Степень выраженности хронического субклинического воспаления в ткани простаты непосредственно коррелирует с объемом ПЖ и выраженностью суммарной симптоматики по шкале IPSS-QL [167, 168], а уровень ИЛ-8 в секрете ПЖ положительно коррелирует с выраженностью СНМП по шкале IPSS-QL и уровнем ПСА крови [191]. Кроме того, установлена связь между абдоминальным ожирением, ростом простаты и интрапростатическим содержанием белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-3 (IFRBP-3), являющийся одним из ключевых факторов клеточной пролиферации, участвующих в механизмах пролиферации при АПЖ [127]. Системное хроническое воспаление на фоне ожирения может быть одним из непосредственных механизмов формирования нарушений взаимодействия инсулина со своими рецепторами в инсулин-чувствительных клетках и тканях:

печени, скелетных мышцах и жировой ткани, не обеспечивающих физиологические эффекты инсулина, которые составляют суть инсулинорезистентности (ИР), всегда сопровождающейся гиперинсулинемией, которая вносит дополнительный негативный вклад в гормонально-метаболический статус, активно участвуя в непосредственных механизмах пролиферации, поскольку инсулин – это мощный митогенный гормон [161].

Вот почему в последнее время проблемы ожирения заинтересовали и урологов, поскольку установлено его негативное влияние на СНМП/АПЖ [156]. Так, S. Kaplan et al. (2007) обнаружили достоверную положительную корреляцию между окружностью талии, объемом ПЖ и значениями СНМП и отрицательную корреляцию с максимальной скоростью потока мочи [68]. Аналогичные данные получены и в работах других исследователей [90, 118].

Наличие центрального ожирения у мужчин ассоциируется с повышенными рисками СНМП/АПЖ, особенно при одновременном увеличении у них уровня глюкозы крови [51]. Снижение массы тела всего лишь на 10% от исходной у мужчин с ожирением сопровождается уменьшением объема простаты, объема остаточной мочи и степени выраженности СНМП, особенно у мужчин молодого возраста [22, 88], а любая физическая нагрузка снижает риск развития СНМП/АПЖ [154]. У больных ожирением и АПЖ выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем лептина в крови и объемом ПЖ [149]. У мужчин с ожирением и АПЖ установлено наличие обратных корреляций между уровнем ЛПВП и объемом ПЖ и положительных корреляций между индексом массы тела (ИМТ) и сывороточным уровнем инсулина [115].

Таким образом, жировая ткань как активный эндокринный орган оказывает достоверное негативное влияние на гормонально-метаболический баланс предстательной железы, ключевыми патофизиологическими механизмами которого являются: хроническое субклиническое воспаление, опосредованное избыточными цитокиновыми реакциями провоспалительного характера, запускающими окислительный стресс; эндотелиальная дисфункция, ведущая к клеточной и органной гипоксии и ишемии, способной независимо запускать

процессы компенсаторной простатической гиперплазии; вторичный дефицит тестостерона, который в свою очередь может быть самостоятельным триггером для активации простатической 5- α -редуктазы и развития гиперплазии простаты; повышение активности стромальной простатической тканевой ароматазы; инсулинорезистентность (ИР), усугубляющая как эндотелиальную дисфункцию и гипоксию, так и дефицит тестостерона, а также дополнительно усиливающую окислительный стресс (свободно-радикальную агрессию) предстательной железы; дефицит витамина D, который может быть первичным или вторичным по отношению к ожирению, но всегда усугубляющий ожирение, ИР и дефицит тестостерона; жировую липотоксичность системного и локального характера, усиливающую гипоксию и окислительный стресс в предстательной железе.

1.4 Патогенетическая роль инсулинорезистентности при аденоме предстательной железы

Инсулин является единственным гормоном, обеспечивающим поступление в клетки глюкозы как основного источника синтеза энергии, необходимой для обеспечения всех их физиологических потребностей. Инсулиновый сигнальный путь регуляции поступления глюкозы в клетки включает в себя несколько уровней: непосредственно инсулин, синтезирующийся β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, инсулиновые рецепторы, экспрессирующиеся на мембранах всех без исключения клеток организма, главный внутриклеточный мессенджер эффектов инсулина – инсулинопободный фактор роста-1 (ИФР-1) (или соматомедин С) и специфические внутриклеточные белки-переносчики (транспортеры) глюкозы (Glucose transporter, сокр. GLUT или ГЛЮТ), которых в настоящее время идентифицировано 13 типов (GLUT 1-12 и H⁺/Мио-инозитол-транспортёр, или HMIT), которые на основании сходства аминокислотных последовательностей разделены на три класса [12, 24].

Ожирение закономерно приводит к нарушению физиологичности инсулинового пути поступления глюкозы в клетки, которое заключается в том, что при нормальном уровне глюкозы в крови все клетки, тем не менее, испытывают ее выраженный дефицит в силу нарушения механизмов ее поступления в клетки, чего не бывает в норме, что отражает снижение чувствительности к инсулину периферических тканей и составляет патофизиологическую сущность инсулинорезистентности (ИР) [12, 24].

Впервые термин «нечувствительность к инсулину» (синоним «ИР») применили Н. Himsworth и L. Kerr в 1939 году для определения относительно плохого ответа на введение экзогенного инсулина у больных СД и ожирением, и данное определение было тогда сформулировано в более широком (классическом) смысле, поскольку тогда под ИР понимали преимущественно снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина, сопровождающееся снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [109].

В данной ситуации для того, чтобы клетки не страдали от внутриклеточного дефицита глюкозы и получили ее в достаточном количестве для своего метаболизма, поджелудочная железа вынуждена увеличить синтез и секрецию в системный кровоток инсулина (т.е., развивается хроническая гиперинсулинемия, всегда сопутствующая ИР). Высокий уровень инсулина в крови в данной ситуации обеспечивает не пассивный (как в норме), а активный транспорт глюкозы в клетки, что позволяет обеспечивать необходимый уровень их метаболизма [32].

Однако, дальнейшие исследования эффектов инсулина показали, что его биологическое действие является гораздо более широким, чем только регуляция углеводного обмена [12]. Поэтому определение понятия «ИР» существенно изменилось к настоящему времени. Наиболее исчерпывающее и потому наиболее широко применяющееся в клинической практике определение «ИР» было дано в 1998 году Американской диабетологической ассоциацией (ADA) и с тех пор остается неизменным и общепризнанным, отражая фундаментальную

глобальность и сложность патологических процессов, происходящих в организме в условиях ИР/гиперинсулинемии [175]. Существенный вклад ИР в современный онкогенез давно не вызывает сомнений ввиду наличия у инсулина и его физиологического клеточного медиатора (ИФР-1) выраженных промитогенных (пролиферативных) эффектов, которые позволяет сегодня рассматривать патогенетическую связь между ожирением и онкологическими заболеваниями именно через ИР [150]. Это объясняется тем, что если при ИР нарушаются эффекты инсулина и его сигнального пути, обеспечивающие углеводный гомеостаз, то его второй сигнальный путь через митоген-активируемые протеинкиназы (МАПК), опосредующие эффекты инсулина как клеточного фактора роста, стимулирующего пролиферацию, дифференциацию клеток и воспаление, не блокируются. В сочетании с гиперинсулинемией это приводит к дальнейшему усилению воспаления и гиперпролиферативным процессам, в том числе и в предстательной железе с развитием АПЖ и рака предстательной железы [4, 7, 32, 58, 150, 119, 177].

Сегодня достоверно установлена одна из важных ролей ИР в патогенезе и прогрессировании АПЖ, которая может осуществляться посредством различных патофизиологических механизмов [108, 120, 183]. Доказательством участия инсулин-зависимых механизмов в патогенезе АПЖ можно считать такие факты, как повышение в 2 раза риска развития АПЖ у больных СД-2 типа, а также более высокую скорость увеличения объема ПЖ у больных с более высоким уровнем инсулина крови и способность ИР в эксперименте индуцировать рост предстательной железы [95, 145, 158].

Другим важным опосредованным механизмом влияния ИР на простатическую пролиферацию может быть влияние длительно существующей гиперинсулинемии на развитие СНМП через нарушение нейрогенной регуляции тазовых органов (тазовая нейропатия как компонент урогенитальной нейропатии) [32, 37, 95], а также повышение активности центральных (гипоталамических) и периферических α -адренорецепторов (автономная симпатическая вегетативная гиперактивность), способных индуцировать СНМП даже в отсутствие АПЖ. При этом хроническая гипергликемия на фоне ИР приводит к усилению

окислительного (гликолизного) стресса и апоптоза нейронов, включая апоптоз тазовых нервных ганглиев, который оказывается более выраженным в парасимпатических нейронах, выполняющих трофические функции тазовых органов, что ведет к гипоксии данной зоны, фиброзу органов малого таза и активирует процессы простатической пролиферации [89, 136, 164].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что инсулин и ИФР-1 находятся в тесных двусторонних взаимоотношениях с 5- α -редуктазой, которые до сих пор до конца не ясны [32]. Есть данные, что, с одной стороны инсулин и ИФР-1 могут играть роль природных активаторов 5- α -редуктазы [111, 181], а с другой стороны, имеются данные о том, что в свою очередь 5- α -редуктаза оказывает обратное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина [44, 194].

Таким образом, ИР, всегда сопровождающаяся хронической гиперинсулинемией, оказывает достоверное негативное влияние на гормонально-метаболический баланс предстательной железы, ключевыми патофизиологическими механизмами которого можно рассматривать следующие: прогрессирование ожирения с усилением всех его негативных клеточных метаболических эффектов, включая пролиферативные (вторичный пролиферативный эффект инсулина); нарушение энерго-синтетической и детоксикационной функций клеток предстательной железы (митохондриальная дисфункция) и формирование первичной клеточной и органной гипоксии, способной независимо запускать процессы компенсаторной простатической гиперплазии (вторичный пролиферативный эффект инсулина); эндотелиальную дисфункцию, ведущую к вторичной клеточной и органной гипоксии и ишемии и усилению симпатической вегетативной гиперактивности, способных независимо запускать процессы компенсаторной простатической гиперплазии (вторичный пролиферативный эффект инсулина): вторичный дефицит тестостерона, развивающийся по нескольким прямым и косвенным механизмам, который в свою очередь может быть самостоятельным триггером для активации простатической 5- α -редуктазы и развития гиперплазии (вторичный

пролиферативный эффект инсулина); нейрогенный механизм (индукция вегетативной симпатической гиперактивности, заключающейся в гиперактивности α -адренорецепторов на центральном и периферическом уровнях и ведущей к тазовой контрактильности, гипоксии, простатической гиперплазии) (вторичный пролиферативный эффект); прямую активацию простатической 5- α -редуктазы (первичный пролиферативный эффект); прямое митогенное влияние инсулина на ПЖ (первичный пролиферативный эффект инсулина).

1.5 Патогенетическая роль дефицита тестостерона при аденоме предстательной железы

К настоящему времени накопилось достаточное количество доказательных научных данных, свидетельствующих о том, что одним из ключевых патогенетических механизмов, объединяющих МС и АПЖ, может рассматриваться дефицит тестостерона [10, 23, 38].

Известно, что тестостерон – основной мужской половой стероидный гормон – обладает универсальными эффектами в мужском организме, необходимыми в течение всей его жизни, которые подробно описаны в современной многочисленной литературе, включая гайдлайны и рекомендации мировых и российских научных сообществ [165, 173].

Также показано, что дефицит тестостерона способен индуцировать целый каскад метаболических, гомеостатических и гемодинамических нарушений, прямо или косвенно стимулирующих пролиферацию клеток простаты и нарушающих функцию мочевого пузыря [2, 79, 141, 171, 200]. С одной стороны, дефицит тестостерона приводит к усилению экспрессии андрогеновых рецепторов в ткани ПЖ, что можно рассматривать как своеобразный компенсаторный механизм для поддержания постоянства простатического андрогенного гомеостаза. С другой стороны, дефицит тестостерона способен приводить к повышению активности простатической 5- α -редуктазы и запускать компенсаторную трансформацию в 5- α -

ДГТ – ключевой простатический андроген, вызывающий активацию железистой гиперплазии ПЖ [56].

Дополнительным негативным эффектом дефицита тестостерона при АПЖ можно считать его негативное влияние на тазово-простатическую гемодинамику за счет уменьшения андроген-зависимой экспрессии гена фосфодиэстеразы (ФДЭ) и синтеза оксида азота NO, что ведет к тазово-простатической ишемии, атеросклерозу и гипоксии, возможно, также повышающие пролиферативную активность в ткани ПЖ, что доказано в целом ряде экспериментальных исследований [176, 184, 197].

В экспериментальных моделях андрогенного дефицита В.И. Кирпатовским и соавт. (2016) было показано, что снижение уровня тестостерона и 5- α -ДГТ в крови, сопровождается их концентрацией в ткани гиперплазированной простаты на фоне существенного ухудшения кровоснабжения железы, что указывает на связь хронической ишемии с изменением метаболизма половых гормонов при АПЖ [19].

При дефиците тестостерона в тканях ПЖ как главного их предшественника активность ароматазы повышается, что рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание гормонального баланса. Чем ниже уровень тестостерона, тем выше может быть активность стромальной ароматазы, что ассоциируется с существенным повышением уровня эстрогенов в ней и усилением стромальной гиперплазии ПЖ. Но даже при нормальном уровне эстрогенов в строме, они способны через различные типы своих рецепторов оказывать как пролиферативное, так и антипролиферативное влияние на железистый эпителий, стимулируя или ингибируя, таким образом, железистую гиперплазию ПЖ [16, 40, 73]. Кроме того, эстрогены способны блокировать вазодилатацию, вызываемую тестостероном, и потенцировать пролиферацию клеток простаты, вызываемую андрогенами, что может реализоваться через активацию эстрогеновых рецепторов β -типа, модуляцию сигналов α -адренорецепторов или повышение чувствительности железистого эпителия к эффектам 5- α -редуктазы [147, 216].

При дефиците тестостерона развивается хроническое субклиническое воспаление (цитокиновый каскад), при этом цитокиновый дисбаланс,

развивающийся в ткани ПЖ, способствует простатической гиперплазии и формированию локального болевого синдрома, что показано в целом ряде работ [2, 57, 80, 129, 146, 188, 198]. Тестостерон активирует ген инсулинового рецептора, нормализуя уровень эндогенного инсулина, снижая выраженность эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в ткани ПЖ [82]. Тестостерон оказывает дополнительные противовоспалительные эффекты в отношении мышечной ткани, путем подавления действия протеолитических ферментов (металлопротеиназ), связанных с деградацией коллагена и вовлеченных в механизмы саркопении, снижает выработку про-воспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α) и усиливает окисление жирных кислот, оказывающих выраженное катаболическое влияние на мышцы. Таким образом, тестостерон способствует предотвращению потери количества и качества мышечной массы, в том числе в детрузоре [3, 169, 196, 213].

Таким образом, дефицит тестостерона оказывает достоверное негативное влияние на гормонально-метаболический баланс предстательной железы, ключевыми патофизиологическими механизмами которого можно рассматривать следующие: прогрессирование ожирения с усилением всех его негативных клеточных метаболических эффектов; эндотелиальную дисфункцию (дефицит оксида азота NO и уменьшение экспрессии ФДЭ-5 типа), ведущую к вазоконстрикции, тазовому и везико-простатическому атеросклерозу и фиброзу, вторичной клеточной и органной гипоксии и ишемии, способных индуцировать простатическую пролиферацию; снижение синтеза мышечных белков в мышцах мочевого пузыря, простаты, уретры, тазового дна, обеспечивающих их нормальную контрактильность (дефицит антисаркопенических эффектов тестостерона); снижение локального простатического иммунитета (дефицит иммуномодулирующих эффектов тестостерона); прямую активацию простатической 5- α -редуктазы и развитие железистой гиперплазии (прямой пролиферативный эффект дефицита тестостерона); вторичный дефицит андростендиола в простаты – природного блокатора α -1-адренорецепторов везико-простато-уретрального сегмента (появление СНМП даже в отсутствие АПЖ);

нарушение синтеза и обмена эстрогенов в простате, приводящий к усилению активности стромальной ароматазы, развитию стромальной гиперплазии, ускоряющей железистую гиперплазию простаты; нарушение функции нейрорецепторного аппарата нижних мочевых путей, простаты и тазового дна (дефицит нейропротективных эффектов тестостерона); повышенную сократительность (спазмы) мышц предстательной железы и тазового дна (посредством RОН-киназного механизма); нарушение регуляции центральных и периферических механизмов болевой рецепции и перцепции, ведущее к персистенции хронической боли и гипоксии уретро-простатического сегмента.

1.6 Патогенетическая роль дефицита витамина D и его коррекции при аденоме предстательной железы

Традиционный взгляд на роль витамина D в организме, заключающийся в его классическом антирахитическом эффекте, признан давно устаревшим, так как витамин D в отличие от всех других витаминов не является витамином в классическом понимании этого термина. Как известно, витамина D не является ко-фактором ни одного фермента, синтезируется *de novo* в организме в биологически неактивном состоянии из общего предшественника для всех стероидных гормонов (7-гидроксихолестерола) и после двух гидроксилирований (печень, почки) за счет двухступенчатого метаболизма превращается в активную форму, которая оказывает свои физиологические эффекты через специализированные ядерные рецепторы к витамину D (VDR), представленные практически во всех клетках и тканях организма [110]. Витамин D способен генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 клетках-мишенях за счет регуляции своими рецепторами транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых молекулярно-клеточных реакций (быстрый негеномный механизм). Современная роль витамина D в гормонально-метаболическом гомеостазе организма человека

многими исследователями рассматривается как фундаментальная, поскольку витамин D регулирует около 3% генома человека (2 727 генов), включая гены инсулинового рецептора и стероидогенеза [62, 203]. В этой связи достаточный уровень витамина D необходим человеку на протяжении всей жизни: от периода новорожденности до самой глубокой старости, поскольку, кроме «классических» антирахитических эффектов витамин D выполняет в организме целый ряд важных так называемых «неклассических» эффектов, достаточно подробно и полно описанными в современной литературе [8, 64, 85, 214].

Мировой дефицит/недостаточность витамина D сегодня является новой неинфекционной пандемией XXI века среди взрослых и детей. В первую очередь, это обусловлено резким снижением длительности пребывания на солнце современных людей, особенностями географии районов проживания, обуславливающими выраженность и характер инсоляции, и явном дефиците потребления достаточного количества продуктов животного происхождения, содержащих витамин D. Особенно подвержены развитию дефицита/недостаточности витамина D люди, проживающие в странах, расположенных севернее 35-й параллели, которые объединены общим термином «зона витаминной зимы» [15, 18].

Частота дефицита витамина D среди взрослых жителей Земли, по разным оценкам, составляет 50-80% даже в странах с достаточным уровнем солнечной инсоляции [99, 144, 203, 207, 209]. Низкий уровень витамина D достоверно связан с высокими рисками общей смертности, рисками развития саркопении (дефицита мышечной массы), ожирения, МС, остеопороза, а также ИР/гиперинсулинемии и СД обоих типов у взрослых людей и рисками смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [31, 69, 99, 130, 145, 148, 152, 217, 221]. Другим механизмом дефицита витамина D, вызывающим мужское ожирение, рассматривается развитие в условиях D-дефицита ИР/гиперинсулинемии, а инсулин является мощным жирозапасающим гормоном [208]. Сегодня установлено, что витамин D участвует в механизмах промоции и транскрипции гена инсулина человека и регулирует внеклеточный и внутриклеточный обмен

кальция, который необходим для инсулино-опосредованных внутриклеточных процессов в инсулин-зависимых тканях (скелетные мышцы, жировая ткань, печень) [190]. Кроме того, при дефиците витамина D снижаются его противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, что приводит к развитию хронического субклинического воспаления, способного индуцировать разнообразные метаболические феномены, включая развитие вторичного дефицита тестостерона [63, 174]. В последнее время установлены эндотелий-протективные эффекты витамина D и, в частности, показано, что дефицит витамина D вызывает гипертрофическое сосудистое ремоделирование в результате пролиферации гладких мышц сосудов и увеличения уровня вазоконстрикторных простаноидов. Кроме того, в этих условиях существенно уменьшается экспрессия eNOS и синтез оксида азота (NO), что заканчивается дисфункцией эндотелия, которая достоверно (примерно в 7 раз) повышает риски сосудистых неблагоприятных событий за счет формирования клеточной гипоксии [87, 159, 206], хотя такая точка зрения разделяется не всеми авторами [117]. Важно отметить, что многочисленные исследования выявили тесное взаимодействие андрогенов и витамина D в регуляциях функций мужского организма, поскольку витамин D усиливает экспрессию андрогеновых рецепторов и улучшает синтез эндогенного тестостерона в яичках, а андрогены, в свою очередь, регулируют экспрессию рецепторов к витамину D. По результатам ряда исследований, дефицит витамина D достоверно ассоциировался с компенсированным и вторичным гипогонадизмом. В свою очередь, ликвидация дефицита/недостаточности витамина D у мужчин потенциально способна улучшить показатели андрогенного статуса при наличии гипогонадизма без назначения андроген-заместительной терапии по мере повышения плазменного уровня витамина D [52, 178].

В клетках мужского уrogenитального тракта, включая ПЖ, также имеется выраженная экспрессия рецепторов к витамину D, что позволяет высказать предположение о его важной роли для обеспечения нормального анатомо-функционального состояния мужской мочеполовой системы. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о сравнительно высокой

частоте дефицита/недостаточности витамина D у больных урологического профиля. Так, M.S. Pitman et al. (2011) изучили D-статус у 3 763 мужчин из урологических баз медицинских данных и пришли к выводу, что до 68% урологических пациентов имеют неадекватный уровень витамина D, 52% из них имеют дефицит или недостаточность витамина D и чаще D-дефицит выявляется у пациентов моложе 50 лет (44,5%) [166].

В настоящее время накоплена научная информация, отражающая роль нарушений обмена витамина D в патогенезе АПЖ, тяжести СНМП и большего объема ПЖ. Рядом авторов определены достоверные корреляционные связи между сывороточным уровнем витамина D и СНМП/АПЖ у мужчин, что позволяет рассматривать низкий уровень витамина D в крови у мужчин в качестве потенциального маркера и предиктора АПЖ [114, 202, 205, 211]. Определено, что развитию аутоиммунного хронического воспаления (простатиту), который может предшествовать АПЖ или сочетается с ней, предшествует блокада рецепторов к витамину D в ткани ПЖ [107, 116, 210]. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) достоверно коррелирует с частотой АПЖ, осложненной гистологическим простатитом [138, 166]. Необходимо отметить, что рядом исследований у витамина D и его метаболитов выявлены выраженные антибактериальные свойства, связанные с их участием в активации в иммунокомпетентных клетках синтеза белков кателицидинов и дефензинов, реализующих реакции врожденного иммунитета [104, 211]. Также, витамин D ингибирует многие противовоспалительные цитокины, участвующие в механизмах асептического субклинического воспаления в стромальных клетках ПЖ [191].

В других работах дополнительно показано, что уровень витамина D, общего альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, ГСПС и ЛПВП находятся в достоверной обратной связи с объемом ПЖ [130]. Отдельные работы иллюстрируют антипролиферативные эффекты витамина D в клетках ПЖ. В частности, ингибирующее влияние на 5- α -редуктазу, способность ингибировать избыточный инсулиновый клеточный сигнал в клетках железы, и стимуляция включения механизмов пролиферации клеток предстательной железы [211].

По имеющимся новым данным, медикаментозная компенсация дефицита витамина D способна привести к достоверному уменьшению объема ПЖ [201].

Еще одной точкой приложения позитивных эффектов витамина D при АПЖ может быть ткань уретры, в которой, согласно результатам иммуногистохимических исследований, экспрессия рецепторов к витамину D выражена гораздо больше, чем в мочевом пузыре или ПЖ. Это сопровождается уменьшением цитокиновой агрессии, уменьшению хронического воспаления в уретре и вторично в простате [107, 112, 192, 210]. Длительно протекающий дефицит витамина D может приводить к снижению количества и качества мышечной массы органов малого таза и тазового дна (саркопении) [67, 75, 122, 202]. Есть гипотеза, что у больных АПЖ и дефицитом витамина D концентрация альдостерона в ткани ПЖ и уровень сывороточного ПСА статистически достоверно выше, чем у здоровых добровольцев, что может отражать роль дефицита витамина D в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возможно, также принимающей участие в процессах простатической гиперплазии, по пока неясным механизмам [76].

Таким образом, дефицит витамина D оказывает достоверное негативное влияние на гормонально-метаболический баланс предстательной железы, ключевыми патофизиологическими механизмами которого, согласно обобщенным данным доступной литературы, можно рассматривать следующие: индукцию и прогрессирование ожирения с усилением всех его негативных клеточных метаболических эффектов; индукцию и прогрессирование ИР с усилением всех ее негативных клеточных метаболических эффектов, включая пролиферативные; индукцию и прогрессирование дефицита тестостерона у мужчин; эндотелиальную дисфункцию с последующей гипоксией; хроническое субклиническое воспаление; (дефицит противовоспалительных эффектов витамина D); снижение синтеза мышечных белков в мышцах мочевого пузыря, простаты, уретры, тазового дна (дефицит антисаркопенических эффектов витамина D); нарушения локального простатического иммунитета (дефицит иммуномодулирующих эффектов витамина D); снижение природной бактерицидной функции предстательной железы

(витамин D – естественный антибиотик); активацию простатической 5- α -редуктазы, ИФР-1 и простатической гиперплазии.

Заключение

Согласно обзору литературы, в современной мужской популяции отмечается высокий уровень гормонально-метаболической дискредитации в виде ожирения, ИР, дефицита тестостерона и дефицита витамина D, большинство из которых являются признанными компонентами МС, проблема которого в настоящее время приобрела комплексный междисциплинарный характер в силу высокой распространенности и негативных последствий для здоровья человека, вследствие чего привлекает внимание врачей самых разных специальностей, включая урологов.

Многие компоненты МС оказывают существенное влияние на индукцию, и течение АПЖ, при этом частота и МС, и АПЖ у мужчин прогрессивно увеличивается с возрастом, а сами заболевания существенно молодеют.

Важно отметить, что для всех системных гормонально-метаболических нарушений получены современные доказательства их связи между собой и влияния на развитие и прогрессирование аденомы предстательной железы. Прежний взгляд на патогенез АПЖ, как на локальную проблему предстательной железы уже устарел, поскольку не позволяет осуществить раннюю диагностику и профилактику АПЖ, прогнозировать ее прогрессирование и эффективно решать ключевую задачу современной фармакотерапии заболевания – не просто ликвидировать симптомы заболевания и предупредить нарушения со стороны верхних мочевых путей, а избавить пациента от АПЖ.

Новые научные теории этиопатогенеза АПЖ позволяют всё большему количеству исследователей и клиницистов рассматривать АПЖ как системное гормонально-метаболическое заболевание с преимущественным поражением предстательной железы, что может вскоре поменять парадигмы диагностики и лечения этого самого распространенного заболевания у мужчин старшего возраста.

В этой связи изучение влияния коррекции, выявленных у больного выше упомянутых гормонально-метаболических нарушений на СНМП/АПЖ является важной задачей современной урологии, тем более, что такие доказательные данные по ряду компонентов МС (ожирение, ИР), а также по дефициту тестостерона и отчасти дефициту витамина D за последние 20 лет уже накоплены. Современная доказательная база связи витамина D с АПЖ сегодня одна из наименее сформированных, поэтому продолжение исследований в данном направлении большинство экспертов считают необходимым и очень перспективным, поскольку витамин D, по сути являющийся эффективным стероидным D-гормоном, обладает широким спектром внекостных эффектов, позволяющих эффективно управлять системным и органо-клеточным метаболизмом при СНМП/АПЖ.

Дальнейшее изучение влияния компонентов МС, дефицита тестостерона и витамина D на симптоматику, клиническое течение и прогрессирование СНМП/АПЖ могло бы способствовать разработке первичной медикаментозной профилактики аденомы предстательной железы.

Таким образом, литературные данные, представленные в обзоре, доказывают научную целесообразность и несомненную актуальность настоящего исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания РЭК № 9 от 11 декабря 2017 г.). В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех пациентов до момента включения в исследование было получено информированное согласие.

2.1 Общая характеристика обследованных больных аденомой предстательной железы и клинических наблюдений

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения, результаты комплексного обследования и медикаментозного лечения мужчин с АПЖ и сопутствующими гормонально-метаболическими нарушениями, выполненные в период 2017-2019 гг. в амбулаторно-поликлинических отделениях Клиники урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Общая численность обследованной когорты в настоящем исследовании составила 190 мужчин (из них – 160 больных АПЖ, составивших основную группу исследования, и 30 мужчин без АПЖ, составивших контрольную группу исследования). Исследование носило текущий проспективный сплошной характер. Пациенты основной группы и мужчины контрольной группы набирались по мере обращения их на амбулаторный прием уролога.

Далее в обеих группах проводилось комплексное обследование по единому плану, целью которого была сравнительная оценка системного гормонально-

метаболического статуса (по изучаемым показателям согласно задачам исследования) основной (с АПЖ) и контрольной (без АПЖ) групп (рисунок 2.1).

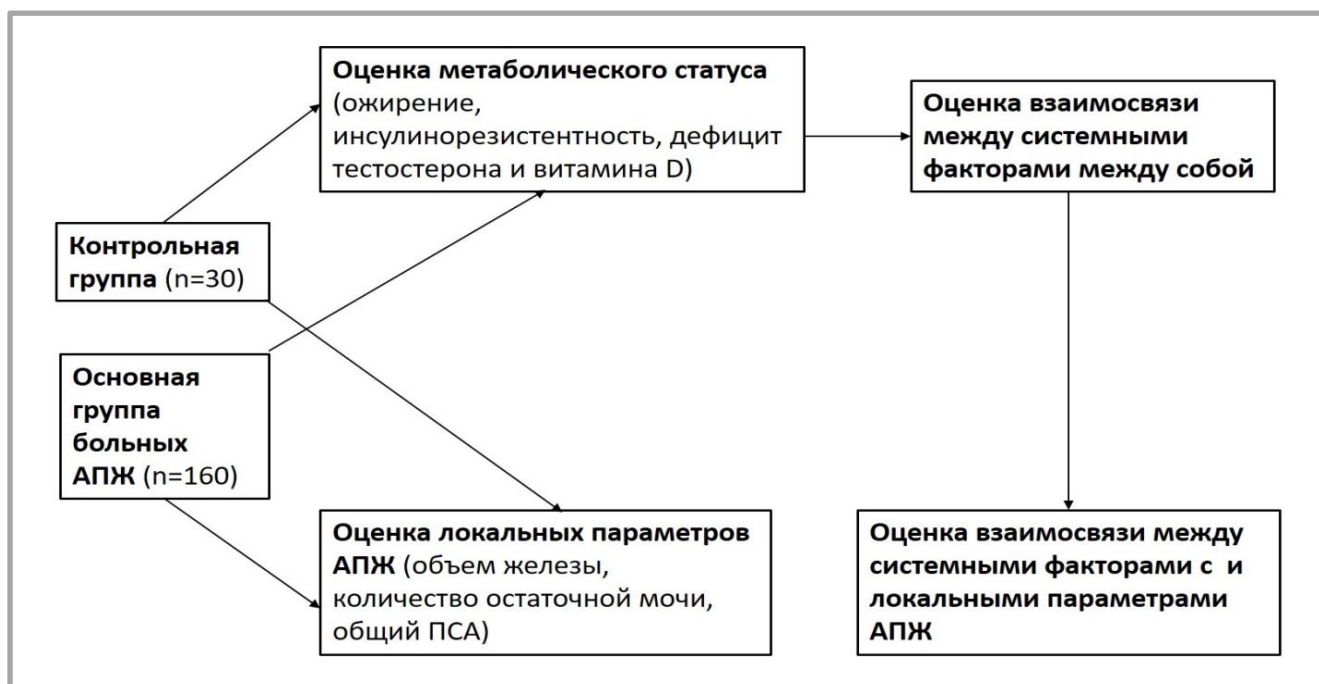


Рисунок 2.1 – Общий дизайн исследования

Для оценки влияния сопутствующих АПЖ гормонально-метаболических нарушений на локальные параметры предстательной железы (по изучаемым показателям согласно задачам исследования) на следующем этапе исследования была выполнена рандомизация основной группы больных АПЖ на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия гормонально-метаболических нарушений, что было установлено на предыдущем этапе исследования. На данном этапе результаты оценки локальных морфофункциональных параметров АПЖ сравнивались как между собой в выделенных подгруппах, так и с показателями контрольной группы мужчин без АПЖ, которые в этом случае принимались за нормальные референсные значения изучаемых показателей.

Критерии включения в исследование:

- ✓ наличие АПЖ в сочетании с любыми изучаемыми гормонально-метаболическими нарушениями (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона, дефицит витамина D);

- ✓ отсутствие резистентного к стандартной терапии сахарного диабета;
- ✓ отсутствие операций, неврологических заболеваний и травм в области таза и промежности.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ наличие средней доли аденомы;
- ✓ отсутствие острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) даже однократной;
- ✓ наличие абсолютных показаний к оперативному лечению АПЖ по результатам комплексного обследования больного;
- ✓ проводившаяся ранее, чем 6 месяцев назад, любая фармакотерапия по поводу АПЖ.

Все больные основной группы были мужчинами, возраст которых колебался от 45 до 75 лет. Средний возраст больных составил $62,3 \pm 4,2$ лет (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных основной группы по возрасту (n=160)

Возраст больных	Абсолютное число больных	Доля в процентах от общего числа больных
45-55 лет	42	26,3%
55-65 лет	54	33,7%
65-75 лет	64	40,0%
Всего	160	100,0

Как следует из таблицы 2.1, среди больных основной группы 26,3% составили мужчины в возрасте до 55 лет, что можно рассматривать, с одной стороны, как отражение наблюдающегося сегодня «феномена омоложения» возраст-ассоциированных заболеваний, к которым в полной мере относится АПЖ, с другой стороны, высказать предположение о важной роли гормонально-метаболических нарушений в патогенезе данного заболевания.

Данные по возрастному составу больных основной группы подтверждают выраженный возраст-ассоциированный характер развития как АПЖ, так

и гормонально-метаболических нарушений, поскольку максимальное количество больных (40,0%) находилось в возрасте 65-75 лет.

По результатам анкетирования по шкале IPSS-QL (рисунок 2.2) суммарный балл симптомов нижних мочевых путей (СНМП/АПЖ) 0-7 (легкая симптоматика) выявлен у 78/160 (48,8%) больных; суммарный балл 8-19 (умеренная симптоматика) выявлен у 61/160 (38,1%) больных; суммарный балл 20-22 (выраженная симптоматика) выявлен у 21/160 (13,1%) больных основной группы. Диапазон колебаний суммарного балла по шкале IPSS-QL в основной группе составил 4-22 (средний показатель $12,5 \pm 2,5$ баллов, умеренная симптоматика), что свидетельствовало о существенной гетерогенности больных по частоте и степени выраженности СНМП/АПЖ. По мере прогрессирования СНМП/АПЖ у больных отмечалось увеличение индекса качества жизни (QL) (таблицы 2.2, 2.3).

Существенное значение при оценке СНМП/АПЖ придавалось изучению и интерпретации симптома ночного мочеиспускания (ноктурии). Больные с легкими СНМП/АПЖ (78 человек) чаще всего указывали на то, что дневное мочеиспускание у них сравнительно удовлетворительное, но проблемой для многих являлась однократная noctурия, которую отметили 43/78 (55,1%) больных, т.е., практически каждый второй больной с легкими СНМП/АПЖ вставал хотя бы однократно мочиться ночью.

При дальнейшем нарастании общей симптоматики по шкале IPSS-QL у больных с умеренными СНМП/АПЖ (61 человек) частота noctурии достоверно не увеличилась (ее отметили 35/61 (57,4%) больных с умеренными СНМП/АПЖ против 43/78 (55,1%) больных с легкими СНМП/АПЖ; $p < 0,1$), но претерпела изменения степень ее выраженности в сторону усугубления – у 15/35 (42,8%) больных с умеренными СНМП/АПЖ она была двукратной за ночь, и только 20/35 (57,2%) больных вставали мочиться ночью однократно.

Международная система суммарной оценки заболеваний простаты в баллах (IPSS)						
	Нет	Редко, чем 1 раз из 5 случаев	Менее, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половины случаев	Почти всегда
1. В течение последнего месяца как часто у Вас возникало ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца как часто у Вас была потребность помочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
5. В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор мочевой струи?	0	1	2	3	4	5
6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
	Нет	1 раз	2 раз	3 раз	4 раз	5 или более раз
7. В течение последнего месяца как часто в среднем Вам приходилось вставать, чтобы помочиться, начиная со времени, когда Вы легли спать, и кончая временем, когда Вы вставали утром?	0	1	2	3	4	5
Суммарный балл IPSS=						
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВСЛЕДСТВИЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ						
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни	очень хорошо	Хорошо	удовлетворительно	смешанное чувство	неудовлетворительно	плохо ужасно
	0	1	2	3	4	5
Индекс оценки качества жизни L=						

Оценка результатов анкетирования (суммарный балл I-PSS):

- 0-7– легкая симптоматика;
- 8-19 – умеренная симптоматика;
- 20-35 – тяжелая симптоматика.

Рисунок 2.2 – Шкала суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (QL-IPSS)

Таблица 2.2 – Распределение больных основной группы по степени выраженности СНМП/АПЖ и индексу качества жизни (QL) (n=160)

Степень выраженности СНМП/АПЖ по шкале IPSS-QL (баллы)	Индекс качества жизни (QL) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Абсолютное число больных	Доли в процентах от общего числа больных, %
0-7 (легкие СНМП)	1,2±0,6 (1-2)	78	48,8
8-19 (умеренные СНМП)	3,3±0,3 (1-4)	61	38,1
20-22 (выраженные СНМП)	5,1±0,2 (2-6)	21	13,1
Всего	2,9±0,3 (0-5)	160	100,0

Таблица 2.3 – Статистическая значимость различий в группах

Группы	% перечения по CI	Коэффициент Стьюдента двусторонний	p	Расчетное p
Легкие - умеренные	0	5,7	<0,00001	1,95E-05
Умеренные выраженные	0	6,7	<0,00001	4,95E-10
Легкие - выраженные	0	6,6	<0,00001	6,7E-14
Примечание – здесь и далее знак E при числе означает последующую далее степень 10, например: 1,95E-05, соответствует $1,95 \times 10^{-5} = 0,0000195$.				

Среди больных с выраженными СНМП/АПЖ (21 человек) жалобы на наличие ноктурии предъявляли 18/21 (85,7%) из них, при этом однократная ноктурия отмечалась у 10/18 (55,5%) больных, двукратная и более раз за ночь – у 8/18 (44,5%) больных (таблица 2.4).

В целом, частота однократной ноктурии у больных основной группы составила 73/160 (45,6%), а неоднократная ноктурия выявлена у 23/160 (14,4%) больных. Таким образом, у 60,0% обследованных больных АПЖ установлено наличие ноктурии.

Таблица 2.4 – Частота ноктурии и степень выраженности СНМП/АПЖ у больных основной группы (n=160)

Степень выраженности СНМП/АПЖ по шкале IPSS-QL (баллы) (абсолютное число больных и доля в процентах от общего числа больных)	Средняя частота ноктурии (абсолютное число больных и доля в процентах от общего числа соответствующей группы больных)	Частота однократной ноктурии (абсолютное число больных и доля в процентах от числа больных с ноктурией в данной группе)	Частота неоднократной ноктурии (абсолютное число больных и доля в процентах от числа больных с ноктурией в данной группе)
0-7 (легкие СНМП) (n=78, или 48,8%)	43 (55,1%)	43 (55,1%)	—
8-19 (умеренные СНМП) (n=61, или 38,1%)	35 (57,4%)	20 (57,2%)	15 (42,8%)
20-35 (выраженные СНМП) (n=21, или 13,1%)	18 (85,7%)	10 (55,5%)	8 (44,5%)
Всего (n=160, или 100,0%)	96/160 (60,0%)	73/160 (45,6%)	23/160 (14,4%)

Дополнительно при физикальном исследовании органов мошонки и пахово-мошоночной области у больных основной группы были выявлены следующие сопутствующие заболевания (перечислены по возрастанию частоты выявления):

- ✓ Гидроцеле – у 10/160 (6,2%) больных.
- ✓ Пахово-мошоночная грыжа – у 12/160 (7,5 %) больных.
- ✓ Хронический эпидидимит – у 24/160 (15,0%) больных.
- ✓ Варикозное расширение вен левого семенного канатика – у 31/160 (19,4%) больных.
- ✓ Кистозная болезнь придатков яичек – у 34/160 (21,2 %) больных.
- ✓ Паховая эритразма (паховый кандидоз) – у 49/160 (30,6%) больных.

2.2 Общая характеристика контрольной группы

Контрольная группа была составлена из 30 мужчин без клинико-инструментальных признаков АПЖ (отсутствие СНМП/ноктурии, нормальный сонографический объем предстательной железы, отсутствие остаточной мочи), которые обращались на прием к урологу по другим, не связанным с данным заболеванием, поводам.

При статистической обработке возрастного показателя контрольной группы мужчин без АПЖ ($n=30$) получен средний возраст контрольной группы $58,3 \pm 3,5$ лет (доверительный интервал $0,95 | 48-69$), а для пациентов с АПЖ основной группы ($n=160$) получен средний возраст $62,3 \pm 4,2$ лет (доверительный интервал $0,95 | 45-75$) ($p < 0,05$) (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Распределение больных в группах исследования по возрасту ($n=190$)

Возраст (лет)	Контрольная группа ($n=30$)		Основная группа ($n=160$)	
	абс. (чел.)	%	абс. (чел.)	%
45-55	9	30,0	42	26,3
55-65	10	33,3	54	33,7
65-75	11	36,7	64	40,0
ВСЕГО	30	100,0	160	100,0

Как видно из таблицы 2.5, подавляющее большинство мужчин как контрольной группы (36,7%), так и основной группы (40,0%) были в возрасте 65-75 лет ($p < 0,05$), т.е., обе группы были сопоставимы по однородности возрастного показателя.

2.3 Характеристика методов обследования и фармакотерапии

2.3.1 Клинические методы обследования

Сбор анамнеза и жалоб

Анализировались не только урологический анамнез и профильные жалобы больных (наличие и степень выраженности СНМП обструктивного и/или ирритативного характера и ноктурии), но уточнялись и возможные жалобы, связанные с изучаемыми системными гормонально-метаболическими нарушениями (прибавка веса, приступы голода, ксеростомия, симптомы дефицита тестостерона, наличие сахарного диабета у родственников).

Социологические методы исследования (анкетирование по валидным опросникам)

Перед проведением общefизикального и специального клинического обследования все пациенты основной группы и мужчины контрольной группы подвергались анкетированию для уточнения и систематизации имеющихся жалоб, связанных как с СНМП/АПЖ, так и с изучаемыми системными гормонально-метаболическими нарушениями (при наличии соответствующих разработанных валидных шкал опроса).

Шкала оценки возрастных симптомов у мужчин AMS

Опросник AMS очень простой и удобный амбулаторный метод, позволяющий быстро определить дефицит тестостерона у мужчин и оценить степень их выраженности. Данный метод может использоваться пациентом для того, чтобы еще до визита к врачу обнаружить у себя возможные психологические, соматические и сексуальные аспекты проблемы, обусловленные недостатком тестостерона, а специалистам – с целью проведения максимальной объективизации

жалоб больного, оценки выраженности андрогенного дефицита и динамики клинической картины дефицита тестостерона в ходе его гормональной коррекции (рисунок 2.3).

Какие из нижеперечисленных симптомов Вы испытываете в данный момент? Пожалуйста, напротив каждого симптома отметьте тот вариант ответа, который относится к Вам в наибольшей степени. Если Вы не испытываете симптом, отметьте вариант «нет».					
Симптомы:	нет	слабые	средние	сильные	чрезвычайно
	баллы = 1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия (состояние здоровья, субъективное восприятие здоровья).....	☐	☐	☐	☐	☐
2. Жалобы на суставы и мышцы (боли в пояснице, суставах, конечностях, спине).....	☐	☐	☐	☐	☐
3. Сильное потоотделение (неожиданное/внезапное потоотделение, ощущение жара независимо от напряжения).....	☐	☐	☐	☐	☐
4. Нарушения сна (нарушение засыпания, нарушение процесса сна, слишком раннее пробуждение с чувством усталости, плохой сон, бессонница).....	☐	☐	☐	☐	☐
5. Повышенная потребность во сне, частая усталость.....	☐	☐	☐	☐	☐
6. Раздражительность (Вы агрессивны, легко сердитесь по мелочам, находитесь в плохом настроении).....	☐	☐	☐	☐	☐
7. Нервозность (внутреннее напряжение, внутреннее беспокойство, невозможность усидеть на месте).....	☐	☐	☐	☐	☐
8. Тревожность (паника).....	☐	☐	☐	☐	☐
9. Физическое истощение / снижение энергии (общее снижение способности заниматься делами и достигать целей, спад активности, отсутствие желания что-либо предпринимать, ощущение, что меньше сделано и достигнуто, необходимость заставлять себя что-либо предпринимать).....	☐	☐	☐	☐	☐
10. Снижение мышечной силы (чувство слабости).....	☐	☐	☐	☐	☐
11. Депрессивное настроение (уныние, грусть, плаксивость, нехватка мотивации, перепады настроения, ощущение бессмысленности).....	☐	☐	☐	☐	☐
12. Ощущение, что вершина жизненного пути позади.....	☐	☐	☐	☐	☐
13. Чувство физического опустошения, достигнут нижний предел.....	☐	☐	☐	☐	☐
14. Замедление роста волос на лице.....	☐	☐	☐	☐	☐
15. Снижение потенции.....	☐	☐	☐	☐	☐
16. Сниженное число утренних эрекций.....	☐	☐	☐	☐	☐
17. Ослабление полового влечения (удовольствие в сексе, желание заниматься сексом).....	☐	☐	☐	☐	☐
Есть ли у Вас другие существенные симптомы?	Да.....	☐	Нет.....	☐	
Если «да», пожалуйста, укажите их:					

Оценка результатов анкетирования (суммарный балл по всем вопросам):

- 17-26 – симптомы дефицита тестостерона не выражены;
- 27-36 – симптомы дефицита тестостерона слабо выражены;
- 37-49 – симптомы дефицита тестостерона средней выраженности;
- более 50 – симптомы резко выраженного дефицита тестостерона.

Рисунок 2.3 – Шкала оценки возрастных симптомов у мужчин AMS (Aging Males Symptoms)

Общefизикальное клиническое обследование

Всем мужчинам проводилось общefизикальное клиническое обследование, включавшее общий осмотр, по стандартной методике. Прежде всего, всем больным основной группы и мужчинам контрольной группы проводилось измерение окружности талии для диагностики ожирения. Для этого применяли обычную сантиметровую ленту, которой строго горизонтально охватывали тело исследуемого посередине между нижним краем нижнего ребра и вершиной подвздошного гребня, проводя замер на выдохе (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Правильное расположение сантиметровой ленты при измерении окружности талии у мужчин

Согласно критериям Международной Диабетической Федерации (IDF), диагноз ожирение может быть выставлен мужчине европеоидной расы при окружности талии у него ≥ 94 см [49].

У больных с гормонально-метаболическими нарушениями следует тщательно осматривать кожный покров, так как кожа, являясь гормонозависимым органом, может очень рано реагировать на гормональный дисбаланс

универсальными дерматологическими симптомами (маркерами), которые оказывают существенную помощь в диагностике различных гормонально-метаболических нарушений.

Поэтому при проведении общefизикального обследования мы обращали особое внимание на наличие или отсутствие у больных известных дерматологических маркеров инсулинорезистентности в виде сосочковой гипертрофии и гиперпигментации кожи в области крупных складок – черного акантоза (*Acanthosis nigricans*) и/или рецидивирующего кожного папилломатоза, обусловленные выраженными пролиферативными (митогенными) эффектами инсулина [29] (рисунок 2.5).

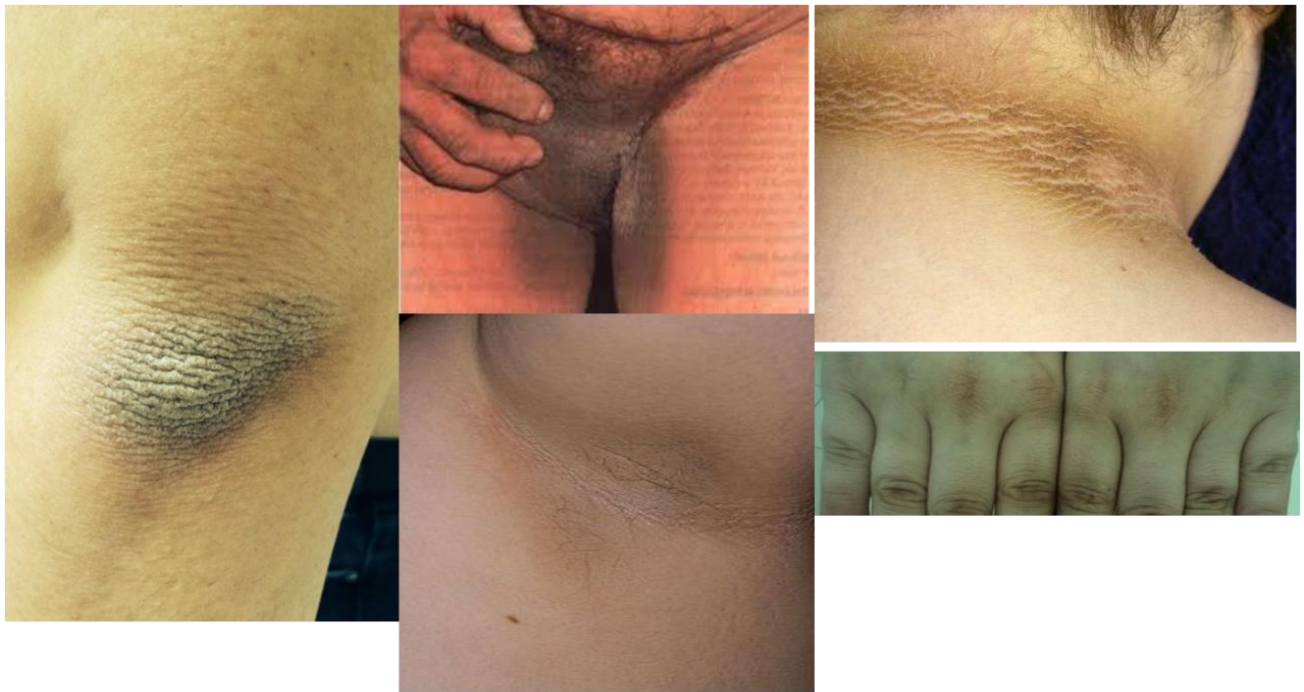


Рисунок 2.5 – Дерматологический маркер инсулинорезистентности – черный акантоз (*Acanthosis nigricans*) [29]

Характерным признаком недостаточности тестостерона у пациентов является гинекомастия, которая выявляется уже при первичном осмотре пациента, но ее диагностическая ценность как маркера дефицита тестостерона у мужчин в урологической практике недооценивается [34, 86] (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 – Двусторонняя ложная гинекомастия (липомастия) у пациента с ожирением и андрогенным дефицитом (собственное наблюдение)

Специальное урологическое исследование

Специальное урологическое обследование выполнялось всем мужчинам, включенным в исследование. В ходе его оценивался характер и тип лобкового оволосения, проводился тщательный осмотр и пальпация половых органов, ректальное исследование предстательной железы, при этом особое внимание обращалось на ее размеры, консистенцию, тонус, характер поверхности, симметричность долей, наличие или отсутствие очагов уплотнения, фиброза, болезненности, а также оценивали состояние срединной бороздки.

2.3.2 Лабораторные методы обследования

Лабораторная диагностика инсулинорезистентности осуществлялась на основании одновременного определения уровней глюкозы и инсулина в плазме крови. Забор крови для исследования осуществлялся из периферической (кубитальной) вены утром натощак.

Определение уровня глюкозы в плазме крови осуществлялось глюкозооксидазным методом, в основе которого лежит реакция окисления глюкозы кислородом воздуха в присутствии фермента глюкозооксидазы с образованием пероксида водорода, при разрушении которого под влиянием пероксидазы происходит конденсация фенола и 4-аминоантипирина в окрашенное соединение 4-(п-бензохинономоноимино) -феназон. Количество последнего прямо пропорционально содержанию глюкозы в пробе. За референсные значения нормального диапазона уровня глюкозы в плазме крови принимались показатели 3,9-6,1 ммоль/л [17, 20].

Определение уровня инсулина в плазме крови выполняли методом радиоиммунного анализа (РИА), основанного на конкуренции меченого и немеченого радиоактивным йодом инсулина в реакции с антителами к инсулину в анализируемой пробе. Количество радиоактивного инсулина, связанного с антителами, будет обратно пропорционально концентрации инсулина в анализируемой пробе крови. Согласно большинству справочных источников, нормальным уровнем инсулина крови, определенного методом РИА, считается диапазон значений 4-25 мкЕд/мл (29-172 пкмоль/л) [17, 20].

Лабораторная диагностика дефицита тестостерона проводилась на основании одновременного определения в плазме крови уровня общего тестостерона (методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания) и уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) (методом

иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью автоматического анализатора Elecsys 2010 (Hoffmann – La Roche)).

Референсные значения нормального уровня плазменного общего тестостерона, принятые в настоящем исследовании, составили 12,1-35,0 нмоль/л. Референсные значения нормального плазменного уровня ГСПС, принятые в настоящем исследовании, составили 13-71 нмоль/л. Референсное значение нормального уровня расчетного свободного тестостерона, принятое в настоящем исследовании, составило >243 пкмоль/л [34, 86].

Лабораторная диагностика дефицита витамина D проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» [13].

Точная оценка плазменной концентрации 25(ОН)-витамина D в настоящее время представляет самую серьезную методологическую проблему при оценке D-статуса организма человека [13].

Согласно мнению большинства экспертов, наиболее точным методом количественного определения уровня всех стероидных гормонов в сыворотке крови является тандемная хроматомасс-спектрометрия (мультистероидный анализ), которая в силу своей дороговизны практически недоступна большинству лабораторий страны, хотя сегодня в России уже есть ряд лабораторий, работающих на этом «золотом стандарте» определения стероидных гормонов, к которым относится и витамин D. В настоящем исследовании для оценки D-статуса мы применили метод усиленной хемилюминесценции, который использовали также для определения уровня общего тестостерона в крови. За референсные значения нормального плазменного уровня 25(ОН)-витамина D, отражающего общий нормальный баланс витамина D в организме, были приняты значения, рекомендованные зарубежными и отечественными профильными рекомендациями, а именно 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [13, 100]. Любые значения плазменного уровня 25(ОН)-витамина D ниже нижнего значения диапазона оптимальных колебаний (<30 нг/мл (75 нмоль/л)) нами рассматривались

единообразно как «дефицит витамина D» для упрощения интерпретации и статистического анализа полученных данных.

Определение уровня общего ПСА в плазме крови проводилось всем мужчинам как для исключения рака предстательной железы (на начальном этапе обследования), так и для оценки его динамики в основной группе в ходе решения задач исследования. Концентрацию общего ПСА в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Для проведения анализа применяли анализатор и тест-систему швейцарского производства Cobas 6000 (производитель Roche Diagnostics).

Во избежание ложноположительного результата измерения уровня ПСА забор крови у каждого пациента проводили до пальцевого ректального исследования (ПРИ) предстательной железы дважды, в качестве значения показателя использовали среднюю величину двух его измерений.

2.3.3 Инструментальные методы обследования

Для оценки исходных морфометрических параметров предстательной железы и мочевого пузыря и их динамики в ходе наблюдения и проведения фармакотерапии всем включенным в исследование мужчинам выполняли ТРУЗИ ректальным биплановым датчиком частотой от 5,5 до 7 МГц (ультразвуковой аппарат «Ultramark-9») и ультразвуковой комплекс Logiq 500 proseries.

За нормальный объем предстательной железы принимали объем, не превышающий 20-22 см³ [11]. Пациенты, у которых при ультразвуковом сканировании были выявлены осложнения АПЖ или диагностирована так называемая «средняя доля» предстательной железы в дальнейшее исследование не включались. Результаты ультразвукового сканирования предстательной железы у мужчин контрольной группы без АПЖ были использованы в качестве референсных значений нормы.

2.3.4 Фармакологические методы

Поскольку среди всех изучаемых клинико-лабораторных вариантов системных гормонально-метаболических нарушений, ассоциированных с АПЖ, с наибольшей частотой встречался дефицит витамина D, который к тому же является наименее изученной научной проблемой в отечественной урологической литературе, мы посчитали вполне логичным в рамках настоящей работы провести собственное пилотное исследование по изучению целесообразности, эффективности и безопасности медикаментозной компенсации дефицита витамина D в когорте больных АПЖ.

Для выполнения данной задачи исследования из основной группы больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями (n=160) методом случайной выборки было сформировано две новые группы сравнения: группа 1 (n=40), не получавшая препараты витамина D, и группа 2 (n=40), которая получала препараты витамина D в соответствии с дизайном фармакологического исследования. Компенсация дефицита витамина D в группе 2 проводилась в соответствии с последними рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (2015) [13].

В качестве препарата фармакологической коррекции был выбран лицензированный в России препарат «Аквадетрим». На начальном этапе компенсации дефицита витамина D все пациенты получали допустимую максимальную лечебную ежедневную дозу для взрослых 10 000 МЕ/сутки однократно утром, что соответствовало в среднем 20 каплям Аквадетрима в сутки. При достижении целевого плазменного уровня 25(ОН)-витамина D >75 нмоль/л считалось, что дефицит витамина D у данного пациента ликвидирован, и он переводился на дальнейшую профилактическую поддерживающую терапию тем же препаратом, но в суточной дозе 3 000 МЕ/сутки (Аквадетрим по 6 капель/сутки) однократно внутрь. Сроки достижения целевого уровня (ликвидации дефицита витамина D) у всех пациентов были различные (в среднем на компенсацию

дефицита уходило от 3 до 5 месяцев) по причине различий между их исходными уровнем 25(ОН)-витамина D в крови, разной скоростью метаболизма у конкретного пациента и т.д.

Общая длительность терапии дефицита витамина D, независимо от сроков достижения лабораторной компенсации у каждого пациента, составила 12 месяцев.

Для оценки эффективности и безопасности проводимой медикаментозной компенсации дефицита витамина D в отношении гормонально-метаболического статуса и локальных параметров АПЖ до начала терапии, в процессе ее выполнения (каждые 3 месяца) и по окончании лечения в обеих группах сравнения у больных исследовалась периферическая кровь на содержание 25(ОН)-витамина D, общего тестостерона, инсулина, общего ПСА и выполнялись сонографические исследования с целью оценки динамики объема предстательной железы и количества остаточной мочи.

2.3.5 Статистические методы обработки результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием описательной и сравнительной статистики. Полученные результаты исследования вводились в персональный компьютер на базе программ Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA) [33].

Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r) для количества объектов более 30 - меньше 0,25 – слабая корреляция; 0,26-0,75 умеренная и более 0,75 – сильная [27, 33].

Для оценки межгрупповых значений признаков, имеющих нормальное распределение, применялось два подхода [43]:

1. Вычисление t -критерий Стьюдента и оценка вероятности p ошибки первого рода.

2. Метод сравнения доверительных интервалов CI. Согласно методу для каждого признака вычисляются доверительные интервалы в различных группах. Затем оцениваются (в процентах) зоны пересечения интервалов. Например, если пересечение составляет более 95%, то это означает, что различие в эффективности находится в пределах этого интервала. Интервал, который не включает «0» эквивалентен, таким образом, отклонению статистической гипотезы и является эквивалентом статистически значимого результата отличия в группах по данному признаку.

Для решения задач изучения влияния двух или большего количества условий на определенную случайную величину использовали статистические методики многофакторного анализа. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера (F-test).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Согласно рекомендациям [14] статистически значимой для всех показателей считали общепринятую в медико–биологических исследованиях величину ошибки первого рода, равную $p < 0,05$.

Глава 3

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У МУЖЧИН БЕЗ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И У БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Сравнительная характеристика гормонально-метаболического статуса у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

3.1.1 Частота и характеристика ожирения у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

Результаты измерения окружности талии (ОТ), являющиеся критерием постановки диагноза «Ожирение» (IDF, 2005), у мужчин основной (с АПЖ) и контрольной (без АПЖ) групп, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты измерения окружности талии (ОТ) у мужчин основной и контрольной групп (n=190)

Окружность талии, ОТ (см)	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=160)	
	абс. число	доля в %	абс. число	доля в %
ОТ <94 см (отсутствие ожирения)	23	76,7*	92	57,5*
ОТ ≥94 см (наличие ожирения)	7	23,3**	68	42,5**
ВСЕГО	30	100,0	160	100,0
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной групп (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной группы (p<0,05).				

Как видно из таблицы 3.1, частота ожирения у больных АПЖ составила в настоящем исследовании 42,5%, в то время как у мужчин контрольной группы без АПЖ частота ожирения оказалась достоверно ниже, составив 23,3% ($p<0,05$). Таким образом, при наличии АПЖ ожирение у мужчин выявлялось в среднем в 1,8 раза чаще, чем в ее отсутствие. Достоверно более высокая частота ожирения у мужчин с АПЖ может свидетельствовать о существенной патогенетической роли ожирения при АПЖ.

При возрастном анализе частоты ожирения у мужчин с АПЖ и без нее были получены следующие результаты (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика частоты ожирения в зависимости от возраста у мужчин основной и контрольной групп (n=75)

Возраст (годы)	Контрольная группа с ожирением (n=7)		Основная группа с ожирением (n=68)	
	абс. число	доля в %	абс. число	доля в %
45-55	1	14,3*	18	26,5*
56-65	2	28,6	23	33,8
66-75	4	57,1	27	39,7
ВСЕГО	7	100,0	68	100,0
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной групп ($p<0,05$).				

Данные таблицы 3.2. в целом отражают возраст-ассоциированный характер развития ожирения у мужчин контрольной группы без АПЖ (увеличение частоты ожирения с увеличением возраста), чего нельзя сказать о возрастной динамике ожирения у больных с АПЖ, у которых такой четкой тенденции к увеличению частоты ожирения с возрастом не наблюдалось. Более того, частота ожирения у больных АПЖ в более молодом возрасте (45-55 лет) оказалась достоверно в 1,8 раза выше по сравнению с мужчинами аналогичного возраста контрольной группы без АПЖ (26,5% против 14,3%; $p<0,05$). Развитие ожирения в более раннем

возрасте у больных основной группы привело к перераспределению больных старших возрастных групп с недостоверным уменьшением количества больных в возрасте 65-75 лет ($p<0,1$). Полученные результаты исследования возрастной динамики ожирения у мужчин с АПЖ и без нее свидетельствуют о тенденциях к «омоложению» ожирения в популяции больных АПЖ.

Еще одной особенностью клинического течения ожирения у больных АПЖ по сравнению с мужчинами контрольной группы, также имевшими ожирение, явилась достоверно более высокая скорость его прогрессирования при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика скорости прогрессирования ожирения у мужчин основной и контрольной групп при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев (n=75)

Скорость прироста окружности талии (ОТ), см	Контрольная группа с ожирением (n=7)		Основная группа с ожирением (n=68)	
	абс. число	доля в %	абс. число	доля в %
1-3 см	4	57,1*	23	33,8*
4-6 см	2	28,6	19	27,9
7 см и более	1	14,3**	26	38,3**
ВСЕГО	7	100,0	68	100,0
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной группы ($p<0,05$); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной группы ($p<0,05$).				

Согласно результатам, представленным в таблице 3.3, за 6 месяцев динамического наблюдения примерно у каждого третьего мужчины как контрольной, так и основной группы отмечалось умеренное прогрессирование ожирения (на 4-6 см) (28,6% и 27,9%, соответственно), при этом достоверных различий между группами не выявлено ($p<0,1$). Достоверные различия выявлялись лишь для крайних подгрупп, а именно низкой (1-3 см) и особенно высокой (7 см и

более) скорости прогрессирования ожирения. Так, низкая скорость прогрессирования ожирения отмечалась у 4/7 (57,1%) мужчин контрольной группы и только у 23/68 (33,8%) больных основной группы с достоверной разницей между ними собой, составившей 40,1% ($p < 0,05$). Одновременно выраженное прогрессирование ожирения (7 см и более) отмечено только у 1 (14,3%) мужчины контрольной группы без АПЖ, в то время, как в основной группе с АПЖ количество таких пациентов составило 26/68 (38,3%) с разницей между подгруппами в 2,7 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, частота и клинические характеристики ожирения у мужчин с АПЖ и без нее достоверно разнятся между собой ($p < 0,05$). Приведенные выше результаты исследования свидетельствуют о более высокой (в 1,8 раза) частоте ожирения, более раннем возрасте его развития (45-55 лет) и более высокой скорости его прогрессирования (в 2,7 раза) у больных АПЖ по сравнению с мужчинами без нее ($p < 0,05$).

3.1.2 Частота и характеристика инсулинорезистентности у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

Результаты лабораторных исследований углеводного обмена (плазменные уровни глюкозы и инсулина) у мужчин основной (с АПЖ) и контрольной (без АПЖ) групп и сравнение групп по доверительному интервалу представлены в таблицах 3.4, 3.5.

Как видно из таблицы 3.4, средние значения уровня гликемии у мужчин контрольной группы и у больных АПЖ основной группы во всех наблюдениях находились в диапазоне нормальных референсных значений данного показателя и достоверно между собой не различались ($p < 0,1$). Однако, уровень плазменного инсулина на фоне нормогликемии оказался достоверно выше в среднем на 47,2%

у больных АПЖ основной группы по сравнению с контрольной группой по среднему значению показателя ($p<0,05$). Абсолютные значения уровня инсулина крови, превышающие верхнюю границу референсных значений и соответствующие лабораторным критериям гиперинсулинемии, всегда сопровождающей инсулинорезистентность, выявлены у 48/160 (30,0%) больных АПЖ в основной группе и только у 2/30 (6,7%) мужчин без АПЖ в контрольной группе ($p<0,05$).

Таблица 3.4 – Результаты суммарной лабораторной оценки показателей углеводного обмена у мужчин основной и контрольной групп (n=190)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Референсные значения нормы	Контрольная группа (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Основная группа в целом (n=160) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)
Глюкоза крови (ммоль/л)	3,9-6,1	4,3±0,6 3,9-5,1	4,8±0,2 4,5-5,5
Инсулин крови (мкЕд/мл)	4-25	12,5±2,2* 5,7-25,0	18,4±2,3* 9,3-36,3
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя контрольной и основной групп ($p<0,05$).			

Таблица 3.5 – Сравнение групп по доверительному интервалу

Признак	Перекрытие доверительных интервалов %	Коэффициент Стьюдента	p
Глюкоза крови (ммоль/л)	100	1,87	0,065
Инсулин крови (мкЕд/мл)	0	2,16	0,03

Наиболее тяжелые нарушения углеводного обмена выявлены у больных АПЖ и ожирением по сравнению с больными АПЖ без ожирения и мужчинами контрольной группы (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Результаты отдельной лабораторной оценки показателей углеводного обмена у мужчин основной и контрольной групп (n=190)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Референсные значения нормы	Контрольная группа (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)	Основная группа в целом (n=160) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)	Основная группа с ожирением (n=68) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)	Основная группа без ожирения (n=92) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)
Глюкоза крови (ммоль/л)	3,9-6,1	4,3 $\pm$ 0,6* 3,9-5,1	4,8 $\pm$ 0,2* 4,2-5,5	5,5 $\pm$ 0,2* 4,5-6,0	4,5 $\pm$ 0,4* 4,1-5,2
Инсулин крови (мкЕд/мл)	4-25	12,5 $\pm$ 2,2** 5,7-19,9	18,4 $\pm$ 2,3** 9,3-36,3	23,4 $\pm$ 2,3** 11,2-36,3	16,4 $\pm$ 2,3** 8,3-20,1
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя глюкозы крови пациентов с АПЖ и ожирением по сравнению с аналогичным показателем других групп (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя глюкозы крови пациентов с АПЖ и ожирением по сравнению с аналогичным показателем других групп (p<0,05).					

Как следует из таблицы 3.6, по сравнению с другими выделенными группами именно больные АПЖ и ожирением демонстрировали худшие показатели углеводного обмена, которые характеризовались недостоверно более высокими абсолютными значениями уровня глюкозы крови (p<0,1) и достоверно более высоким средним значением данного показателя как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с пациентами основной группы с АПЖ без ожирения и суммарным показателем основной группы в целом (p<0,05).

Одновременно наблюдалась аналогичная тенденция в динамике плазменного уровня инсулина в указанных группах. Если между средними показателями инсулина крови у мужчин контрольной группы, больных основной группы с АПЖ

без ожирения, а также суммарным средним показателем инсулина крови основной группы в целом достоверных различий выявлено не было, то у больных АПЖ и ожирением в основной группе отмечались недостоверно более высокие уровни инсулина крови в диапазоне колебаний абсолютных значений данного показателя ($p < 0,1$) и достоверно самый высокий средний уровень инсулина крови среди сравниваемых групп и подгрупп ($p < 0,05$).

Данный факт свидетельствует о том, что одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности, лабораторным отражением которой является гиперинсулинемия, играет ожирение, и для своевременной диагностики самых ранних и потому еще обратимых нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность/гипергликемия) необходимо обязательно исследовать уровни глюкозы и инсулина в крови, а не ограничиваться одним только мониторингом гликемии.

3.1.3 Частота и характеристика дефицита тестостерона у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

При интерпретации результатов анкетирования пациентов по опроснику AMS ориентировались на суммарный балл, который получался после ответов на все 17 вопросов данного опросника. Если мужчина в сумме ответов набирал ≤ 26 баллов, это расценивалось как отсутствие симптомов дефицита тестостерона. Все показатели суммарного балла в диапазоне ≥ 27 баллов интерпретировались как дефицит тестостерона (таблица 3.7).

В соответствии с данными таблицы 3.7, в общей популяции мужчин с АПЖ при проведении анкетирования по опроснику AMS клинические симптомы дефицита тестостерона выявлялись у 33,7% пациентов, что достоверно в 2,5 раза

превышало частоту симптомов дефицита тестостерона у мужчин контрольной группы без АПЖ ($p < 0,05$).

Таблица 3.7 – Общая частота клинических симптомов дефицита тестостерона в контрольной и основной группах по опроснику AMS ($n=190$)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Контрольная группа ($n=30$) (абс. число и доли %)	Основная группа в целом ($n=160$) (абс. число и доли %)
Общий суммарный балл AMS ≤ 26 баллов (отсутствие симптомов дефицита тестостерона)	26 (86,7%)	106 (66,3%)
Общий суммарный балл AMS ≥ 27 баллов (наличие симптомов дефицита тестостерона)	4 (13,3%)	54 (33,7%)
ВСЕГО	30 (100,0%)	160 (100,0%)

У 59,2% пациентов с АПЖ основной группы имели место симптомы умеренного дефицита тестостерона, у 22,2% – симптомы легкого дефицита тестостерона, а у оставшихся 18,6% больных выявлялись симптомы выраженного дефицита тестостерона. В то же самое время распределение мужчин без АПЖ в контрольной группе по степени тяжести дефицита тестостерона оказалось совершенно иными: симптомы дефицита тестостерона, выявленные при анкетировании только лишь у 4 из 30 мужчин контрольной группы, у 3/4 (75,0%) из них соответствовали легкому дефициту тестостерона, и только у 1 из 4 пациентов (25,0%) имели место симптомы умеренного дефицита тестостерона по опроснику AMS. Случаев выраженного дефицита тестостерона в контрольной группе мужчин не наблюдалось (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика выраженности дефицита тестостерона в контрольной и основной группах (n=58)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Контрольная группа с дефицитом тестостерона (n=4) (абс. число и доли %)	Основная группа с дефицитом тестостерона (n=54) (абс. число и доли %)
Общий суммарный балл AMS 26-37 (легкий дефицит тестостерона)	3 (75,0%)	12 (22,2%)
Общий суммарный балл AMS 37-49 (умеренный дефицит тестостерона)	1 (25,0%)	32 (59,2%)
Общий суммарный балл AMS 50 и более (выраженный дефицит тестостерона)	–	10 (18,6%)
ВСЕГО	4 (100,0%)	54 (100,0%)

Поскольку при АПЖ мы имеем обычно дело с дефицитом тестостерона, прогрессирующим в связи с возрастом мужчины, то нам показалось интересным (несмотря на крайне малый объем выборки мужчин контрольной группы) изучить частоту выявления симптомов дефицита тестостерона у всех выявленных симптоматических гипогонадных мужчин в зависимости от их возраста (таблица 3.9).

Как следует из таблицы 3.9, средний возраст выявления дефицита тестостерона у мужчин контрольной группы без АПЖ приходился на 55-65 лет, а частота его возможных клинических симптомов увеличивалась с возрастом, что в целом отражало известный факт возраст-ассоциированного прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин. Аналогичный возраст-ассоциированный характер имело прогрессирование дефицита тестостерона и у мужчин с АПЖ основной группы, однако, обращал на себя внимание факт выявления клинических

симптомов дефицита тестостерона у 16,7% больных АПЖ в более молодом, чем у мужчин без АПЖ возрасте, а именно – в 45-55 лет.

Таблица 3.9 – Характеристика дефицита тестостерона в контрольной и основной группах по опроснику AMS в зависимости от возраста (n=58)

Возраст обследованных (годы)	Контрольная группа с дефицитом тестостерона (n=4) (абс. число и доли %)	Основная группа с дефицитом тестостерона (n=54) (абс. число и доли %)
45-55	–	9 (16,7%)
55-65	1 (25,0%)	19 (35,2%)
65-75	3 (75,0%)	26 (48,1%)
ВСЕГО	4 (100,0%)	54 (100,0%)

Данный возраст, очевидно, может обсуждаться как потенциальный возраст начала мониторинга состояния предстательной железы у метаболически дискредитированных мужчин.

Несмотря на то, что симптомы дефицита тестостерона различной степени выраженности были выявлены у 54/160 (33,7%) больных АПЖ основной группы, только на основании одних клинических симптомов диагноз дефицита тестостерона не выставлялся. Согласно общепринятому определению, дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин – это клинико-лабораторный симптом недостаточности синтеза тестостерона, негативно отражающийся на состоянии практически всех органов и резко снижающий качество жизни мужчины. В этой связи лабораторное подтверждение клинической симптоматики является обязательным этапом диагностического поиска.

В таблицах 3.10, 3.11 представлена сравнительная характеристика основных лабораторных показателей андрогенного статуса в контрольной и основной группах исследования и сравнение групп по доверительному интервалу.

Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей андрогенного статуса в контрольной и основной группах (n=190)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Референсные значения нормы	Контрольная группа (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Основная группа (n=160) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)
Общий тестостерон крови (нмоль/л)	12,1-35	15,4±1,3 10,2-18,4	13,8±1,6 8,7-16,5
ГСПС крови (нмоль/л)	13-71	42,5±3,6* 25-65	58,2±4,3* 10-74
Свободный тестостерон расчетный (пкмоль/л)	>250	330±20** 230-410	270±30** 210-380
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя обеих групп между собой (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя обеих групп между собой (p<0,05).			

Таблица 3.11 – Сравнение групп по доверительному интервалу

Признак	Перекрытие доверительных интервалов %	Коэффициент Стьюдента	p
Свободный тестостерон	0	4,815	6,84E-06
Общий тестерон	36	1,03	0,307
ГСПС крови	0	3,09	0,0027

Как следует из таблицы 3.12, достоверных различий между плазменным уровнем общего тестостерона в обеих группах не выявлено (p<0,1). Однако, за счет того, что средний плазменный уровень ГСПС у больных АПЖ оказался достоверно выше, чем у мужчин без АПЖ в контрольной группе, средний уровень свободного расчетного тестостерона у больных АПЖ в целом оказался достоверно ниже, чем в

группе контроля, несмотря на совпадение диапазонов колебаний абсолютных значений уровня свободного тестостерона в указанных группах ($p < 0,05$).

Таблица 3.12 – Сравнительная характеристика показателей андрогенного статуса больных АПЖ в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения ($n=160$)

Исследуемый показатель (единицы измерения)	Референсные значения нормы	Контрольная группа ($n=30$) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)	Основная группа с ожирением ($n=68$) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)	Основная группа без ожирения ($n=92$) (среднее значение и диапазон колебаний, $M \pm m$)
Общий тестостерон крови (нмоль/л)	12,1-35	15,4 $\pm$ 1,3* 10,2-18,4	12,3 $\pm$ 0,5* 8,7-14,5	14,2 $\pm$ 0,7* 10,3-15,4
ГСПС крови (нмоль/л)	13-71	42,5 $\pm$ 3,6** 25-65	65,3 $\pm$ 4,3** 32-74	52,4 $\pm$ 2,5** 10-74
Свободный тестостерон расчетный (пкмоль/л)	>250	330 $\pm$ 20*** 230-410	210 $\pm$ 15*** 180-240	270 $\pm$ 30*** 230-320
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя основной группы с ожирением с показателем контрольной группы и основной группы без ожирения ($p < 0,05$); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя между группами ($p < 0,05$); *** – различие статистически достоверно при сравнении показателя между группами ($p < 0,05$).				

Отдельно был проведен статистический анализ показателей андрогенного статуса больных АПЖ в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения (таблица 3.12).

Сравнение групп по доверительному интервалу представлено в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Сравнение групп по доверительному интервалу

Группа /признак	Перекрытие доверительных интервалов %	Коэффициент Стьюдента	p
Контрольная и основная группы с ожирением			
ГСПС крови (нмоль/л)	0	5,3	8,85E-07
Инсулин крови (мкЕд/мл)	0	6,5	6,18E-09
Свободный тестостерон расчетный (пкмоль/л)	0	9	7,99E-14
Контрольная и основная группы без ожирения			
ГСПС крови (нмоль/л)	25	14,2	0,04
Инсулин крови (мкЕд/мл)	0	4,04	0,000122
Свободный тестостерон расчетный (пкмоль/л)	0	2,2	0,03
Основная группа без и с ожирением			
ГСПС крови (нмоль/л)	0	4	0,0001
Инсулин крови (мкЕд/мл)	0	5,24	6,04E-07
Свободный тестостерон расчетный (пкмоль/л)	0	3,2	0,002

Как видно из таблицы 3.12, несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем общего тестостерона крови в контрольной группе и в целом в основной группе (см. таблицу 3.10), тем не менее, после рандомизации больных основной группы по признаку наличия/отсутствия ожирения оказалось, что средний уровень тестостерона крови в подгруппе больных АПЖ и ожирением оказался самым низким по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы и подгруппы больных АПЖ без ожирения ($p < 0,05$). Кроме того, как видно из той же таблицы 3.12, при ожирении у больных АПЖ достоверно повышается уровень ГСПС крови, что закономерно приводит к такому же достоверному снижению уровня свободного тестостерона по сравнению с больными АПЖ без ожирения и мужчинами контрольной группы ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о важной патогенетической роли ожирения в нарушениях андрогенного статуса у больных АПЖ, при этом в современной литературе ожирение нередко рассматривается как потенциальный симптом дефицита тестостерона у мужчин.

Как было сказано ранее, на основании проведения анкетирования по опроснику AMS в целом возможные симптомы дефицита тестостерона были выявлены у 54/160 (33,7%) больных АПЖ. Однако, лабораторные исследования подтвердили лабораторный дефицит общего (или свободного расчетного) тестостерона только у 42 из них. Таким образом, общая частота дефицита тестостерона с клинико-лабораторным подтверждением в популяции больных АПЖ, по нашим данным, составила 42/160 (26,2%). Иными словами, практически у каждого четвертого пациента с АПЖ имеет место дефицит тестостерона.

Что касается частоты клинико-лабораторного дефицита тестостерона у больных контрольной группы, то из 4 мужчин, имевших соответствующие клинические симптомы, низкие уровни общего тестостерона выявлены у всех. Таким образом, общая частота клинико-лабораторного дефицита тестостерона в контрольной группе составила 4/30 (13,3%), что почти в 2 раза достоверно меньше аналогичного показателя основной группы больных АПЖ ($p < 0,05$).

3.1.4 Частота и характеристика дефицита витамина D у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

В связи с тем, что дефицит витамина D не имеет патогномоничных клинических симптомов в силу универсальности его физиологических эффектов в организме, оценка D-статуса проводилась на основании определения в крови неактивной формы витамина D – 25(OH)-витамина D, который объективно отражает достаточность витамина D в организме, в соответствии с имеющимися зарубежными и российскими клиническими рекомендациями (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Общая характеристика D-статуса мужчин контрольной и основной групп (n=190)

Уровень 25(ОН)-витамина D в крови (нмоль/л)	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=160)	
	абс. число	доля в %	абс. число	доля в %
>75 нмоль/л (нет дефицита витамина D)	6	20,0	25	15,7
<75 нмоль/л (есть дефицит витамина D)	24	80,0	135	84,3
ВСЕГО	30	100,0	160	100,0

Как следует из таблицы 3.14, как в основной, так и контрольной группах с высокой частотой (80,0% и 84,3%, соответственно) встречался дефицит витамина D без достоверных различий распространенности между группами ($p < 0,1$). Кроме того, согласно полученным данным, частота дефицита витамина D достоверно увеличивалась с возрастом обследованных как в контрольной, так и основной группах ($p < 0,05$) (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Возрастная динамика частоты дефицита витамина D в контрольной и основной группах (n=159)

Возраст обследованных (годы)	Контрольная группа (n=24) (абс. число и доли %)	Основная группа (n=135) (абс. число и доли %)
45-55	5 (20,8%)	34 (25,3%)
55-65	7 (29,2%)	46 (34,1%)
65-75	12 (50,0%)	55 (40,7%)
ВСЕГО	24 (100,0%)	135 (100,0%)

Однако, несмотря на статистически недостоверные различия в частоте выявления лабораторного дефицита витамина D и его аналогичные возрастные тренды в обеих группах сравнения, тем не менее, мужчины без АПЖ в целом

демонстрировали достоверно более лучшие (в среднем в 2,2 раза) показатели 25(ОН)-витамина D крови по сравнению с больными АПЖ основной группы, что свидетельствовало о наличии у них более легкого D-дефицита ($p<0,05$) (таблица 3.16). Сравнение групп по доверительному интервалу представлено в таблице 3.17.

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика D-статуса контрольной и основной групп (n=160)

Изучаемый параметр	Контрольная группа (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, $M\pm m$)	Основная группа (n=160) (среднее значение и диапазон колебаний, $M\pm m$)
Уровень 25(ОН)-витамина D в крови (нмоль/л)	42,3±2,8* 23-95	19,3±4,3* 12-86
Примечание – * – различия статистически достоверны при сравнении показателей обеих групп между собой ($p<0,05$).		

Таблица 3.17 – Сравнение групп по доверительному интервалу

Группа /признак	Перекрытие доверительных интервалов %	Коэффициент Стьюдента	p
Контрольная и основная группы			
Уровень 25(ОН)-витамина D в крови (нмоль/л)	0	4,55	1,9E-05

При отдельной оценке частоты дефицита витамина D у части больных АПЖ основной группы в зависимости от характера преобладающих сопутствующих гормонально-метаболических нарушений получены следующие результаты (таблица 3.18).

Согласно данным, приведенным в таблице 3.18, у больных АПЖ все изучаемые системные гормонально-метаболические нарушения, сопутствующие ей, протекают на фоне высокой частоты дефицита витамина D, при этом достоверных различий в частоте которого в подгруппах ожирения, инсулинорезистентности и дефицита тестостерона не выявлено ($p < 0,1$).

Таблица 3.18 – Частота дефицита витамина D у больных АПЖ основной группы в зависимости от характера преобладающих сопутствующих гормонально-метаболических нарушений

Характер нарушений	Абс. число	Доли %
Ожирение (n=68)	52	76,5
Инсулинорезистентность (n=48)	35	72,9
Дефицит тестостерона (n=42)	32	76,2

Таким образом, дефицит витамина D по результатам клинико-лабораторной оценки гормонально-метаболического статуса больных АПЖ и мужчин без АПЖ представляется важнейшим фундаментальным дефицитом в мужской популяции в целом.

3.2 Взаимосвязь и корреляции между показателями гормонально-метаболического статуса у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

Как было показано ранее, в основной группе больных АПЖ с достоверно более высокой частотой, чем у мужчин контрольной группы без АПЖ, выявлялись различные гормонально-метаболические нарушения (рисунок 3.1).

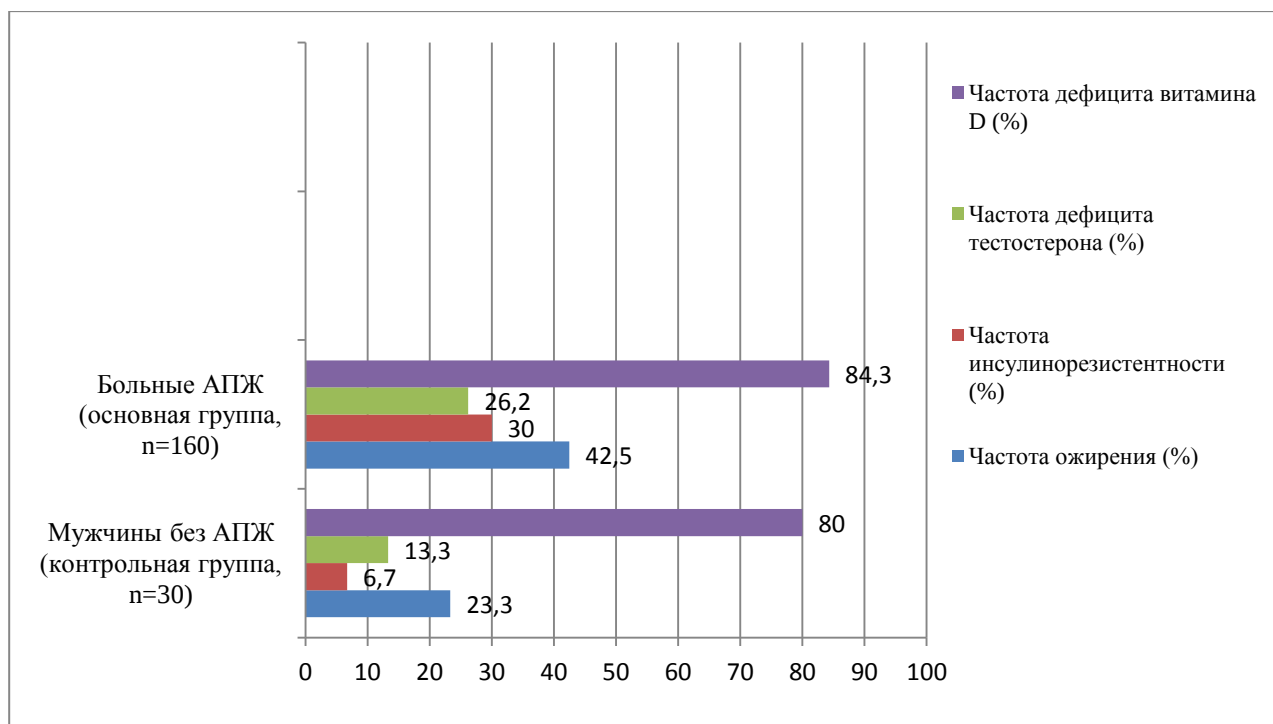


Рисунок 3.1 – Распределение больных основной группы и мужчин контрольной группы по частоте выявленных у них гормонально-метаболических нарушений (в % от 100%)

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что между системными гормонально-метаболическими нарушениями, сопутствующими АПЖ, существует достоверная патогенетическая связь. Так, выявлена достоверная отрицательная связь между окружностью талии и уровнем свободного расчетного тестостерона ($n=68$; $r=-0,265$; $p<0,05$) и достоверная положительная связь между окружностью талии и уровнем инсулина крови ($n=68$; $r=+0,312$; $p<0,05$) (рисунки 3.2, 3.3).

Кроме того, у больных АПЖ установлено наличие достоверной положительной связи между уровнем 25(ОН)-витамина D и уровнем общего тестостерона крови ($n=135$; $r=+0,356$; $p<0,05$), которая оказалась статистически более сильной, чем две первые (рисунок 3.4).

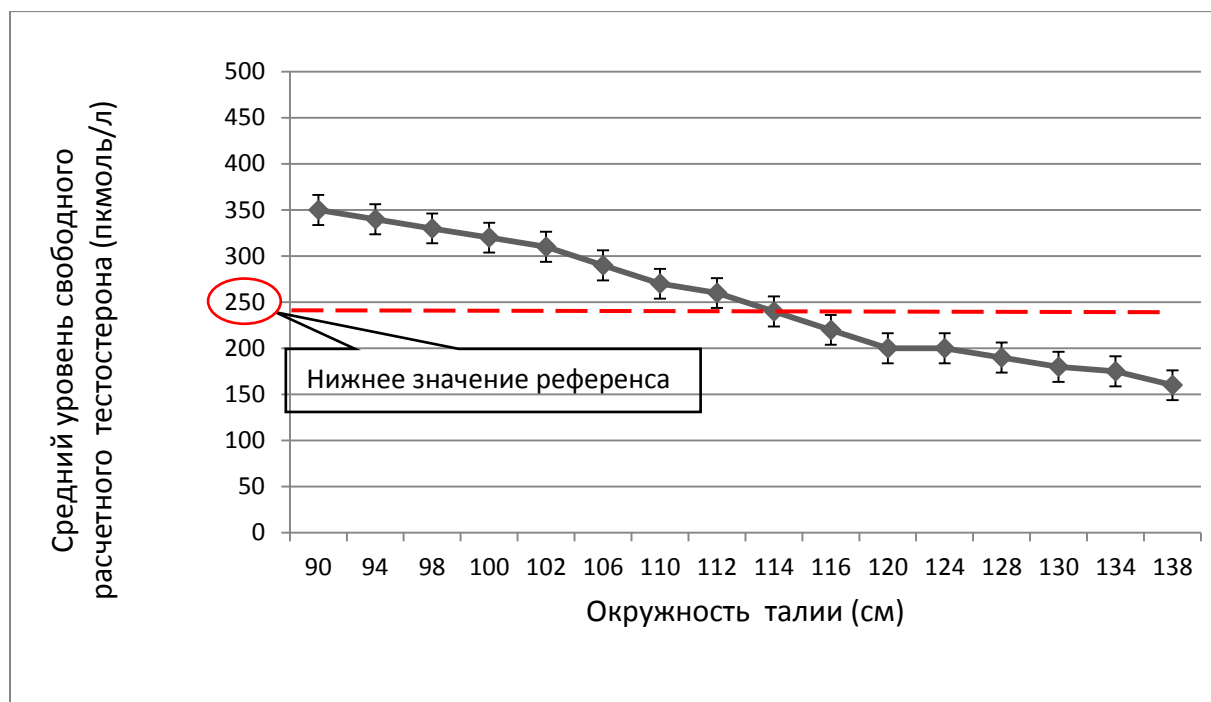


Рисунок 3.2 – Взаимосвязь между окружностью талии и средним значением показателя свободного расчетного тестостерона у больных АПЖ (n=68)

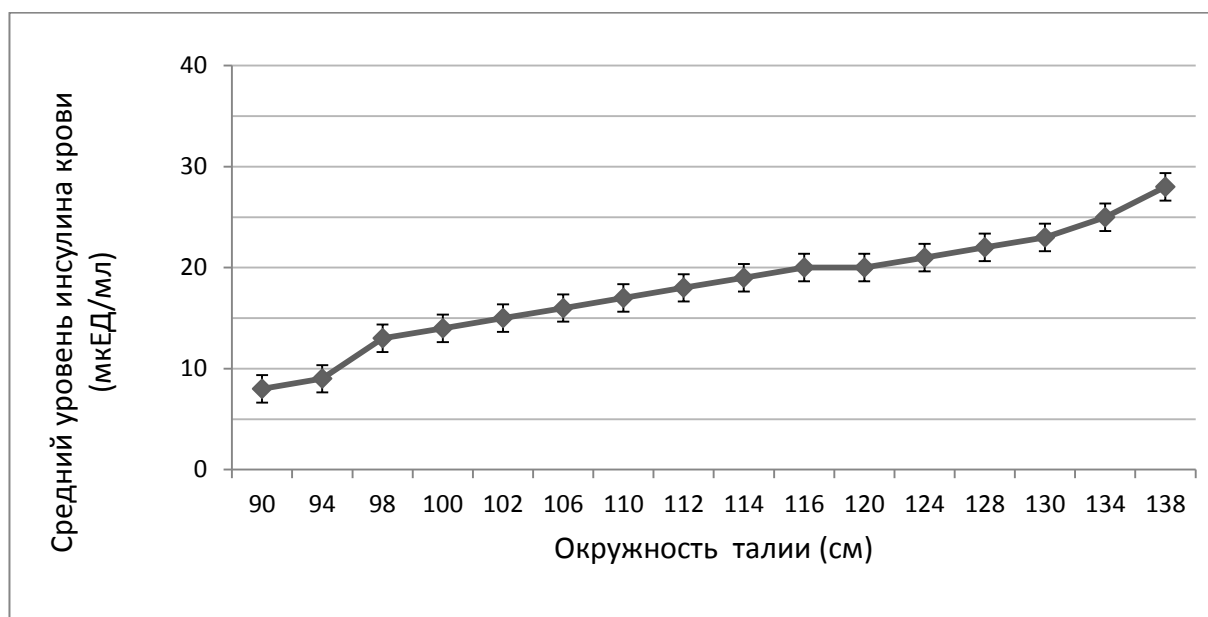


Рисунок 3.3 – Взаимосвязь между окружностью талии и плазменным уровнем инсулина у больных АПЖ (n=68)

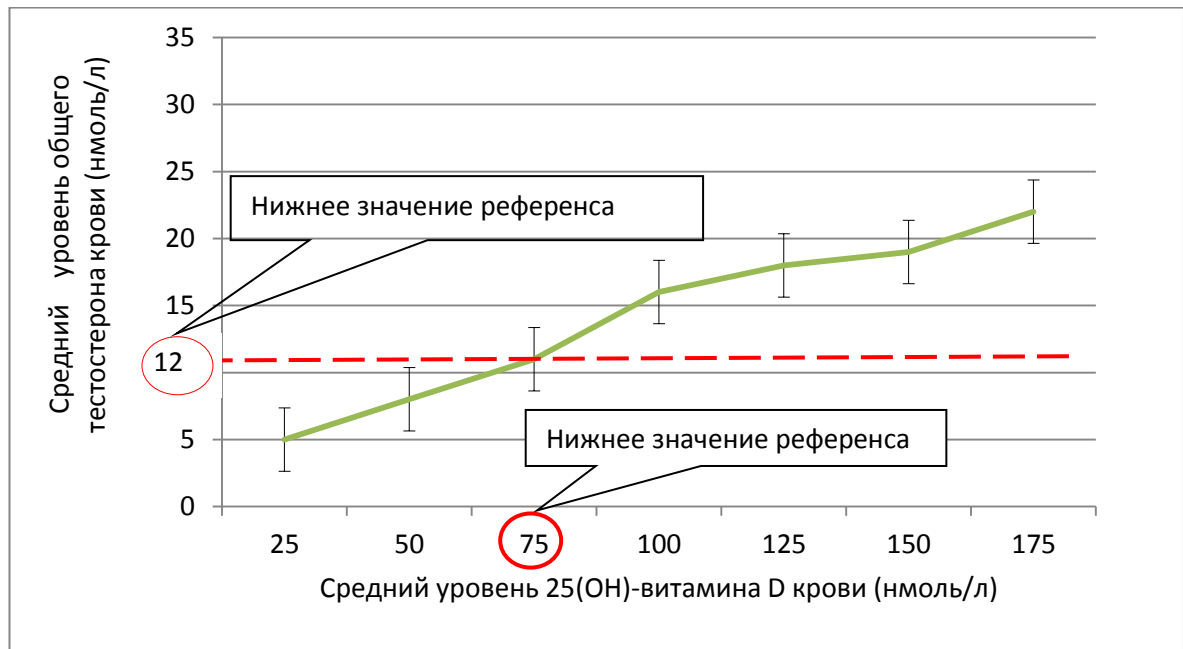


Рисунок 3.4 – Взаимосвязь между уровнем 25(ОН)-витамина D и общего тестостерона в крови у больных АПЖ (n=135)

Заключение

Клиническое течение АПЖ сопровождается целым рядом негативных гормонально-метаболических нарушений. Так, частота и клинические характеристики ожирения у мужчин с АПЖ и без нее достоверно разнятся между собой, о чем свидетельствуют более высокая (в 1,8 раза) частота ожирения у больных АПЖ, более ранний возраст развития ожирения при АПЖ (45-55 лет) и более высокая скорость прогрессирования ожирения (в 2,7 раза) у больных АПЖ по сравнению с мужчинами без нее ($p < 0,05$).

В когортах пациентов с АПЖ и мужчин без АПЖ не выявлено достоверных различий плазменного уровня глюкозы (гликемии), однако, дополнительное определение у всех у них плазменного уровня инсулина, регулирующего уровень глюкозы в крови, позволило установить достоверно более высокий средний уровень инсулина крови у больных АПЖ по сравнению с мужчинами без АПЖ, при этом абсолютно высокий уровень плазменного инсулина, превышающий верхнее значение референса, позволил лабораторно диагностировать

инсулинорезистентность (гиперинсулинемия) у 30,0% больных АПЖ ($p < 0,05$). Состояние нормогликемии не исключает наличия инсулинорезистентности, и в этой связи для своевременной диагностики самых ранних и потому еще обратимых нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентности/ гипергликемии) необходимо обязательно исследовать в связке уровни глюкозы и инсулина в крови, а не ограничиваться одним только мониторингом гликемии, как это зачастую до сих пор проводится в рутинной урологической практике.

Достоверно наиболее тяжелые углеводные нарушения в виде инсулинорезистентности (гиперинсулинемии) выявлены у больных АПЖ и ожирением по сравнению с мужчинами контрольной группы и больных АПЖ без ожирения ($p < 0,05$).

Частота клинико-лабораторного дефицита тестостерона у больных АПЖ в настоящем исследовании достигала 26,2%, что достоверно в 2 раза больше аналогичного показателя для мужчин контрольной группы без АПЖ, составившего всего 13,3% ($p < 0,05$). Характерной особенностью дефицита тестостерона, ассоциированного с АПЖ, можно рассматривать его довольно раннюю хронологическую манифестацию у 16,7% мужчин еще в среднем возрасте (45-55 лет). Дефицит тестостерона при АПЖ носит известный возраст-прогрессирующий характер, его клинические проявления варьируют от легких (у 22,2% больных АПЖ), до умеренного (у 59,2% больных АПЖ) и выраженного (у 18,6% больных).

Наиболее выраженные клинические формы дефицита тестостерона у больных АПЖ ассоциированы с ожирением, при котором выявлены низкие уровни тестостерона по сравнению с больными АПЖ без ожирения и мужчинами контрольной группы без АПЖ ($p < 0,05$).

Исследование продемонстрировало крайне высокую частоту дефицита витамина D как в контрольной группе мужчин без АПЖ (80,0%), так и в основной группе больных АПЖ (84,3%) ($p < 0,1$), которая с возрастом в обеих группах имела схожие тенденции к увеличению, однако, мужчины контрольной группы без АПЖ имели достоверно более компенсированный D-статус (более высокие (в среднем в

2,2 раза) показатели плазменного уровня 25(ОН)-витамина D) по сравнению с больными АПЖ основной группы ($p < 0,05$).

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что между системными гормонально-метаболическими нарушениями, сопутствующими АПЖ, существует достоверная патогенетическая связь. Так, выявлена достоверная отрицательная связь между окружностью талии и уровнем свободного расчетного тестостерона ($n=68$; $r=-0,265$; $p < 0,05$) и достоверная положительная связь между окружностью талии и уровнем инсулина в крови ($n=68$; $r=+0,312$; $p < 0,05$).

Кроме того, у больных АПЖ установлено наличие достоверной положительной связи между уровнем 25(ОН)-витамина D и уровнем общего тестостерона крови ($n=135$; $r=+0,356$; $p < 0,05$).

По нашему мнению, данный факт с учетом наиболее высокой частоты дефицита витамина D в структуре изучаемых гормонально-метаболических нарушений, сопровождающих АПЖ, позволяет высказать предположение об универсальном и фундаментальном значении дефицита витамина D не только у больных АПЖ, но и в мужской популяции в целом.

Глава 4

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЛОКАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно дизайну проведенного исследования, на первом этапе отбор больных в основную группу проводился на основании наличия у них урологического диагноза «АПЖ», а контрольную группу составили мужчины, не имевшиеся этого диагноза (без АПЖ), после чего в обеих группах проводилось комплексное обследование по единому плану, целью которого была сравнительная оценка системного гормонально-метаболического статуса (по изучаемым показателям согласно задачам исследования) основной (с АПЖ) и контрольной (без АПЖ) групп. На этом этапе результаты исследования сравнивались между собой.

Однако, для оценки влияния сопутствующих АПЖ гормонально-метаболических нарушений на локальные (клинико-лабораторные и сонографические) параметры предстательной железы (по изучаемым показателям согласно задачам исследования) на следующем этапе исследования была выполнена рандомизация основной группы больных АПЖ на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия гормонально-метаболических нарушений, что было установлено на предыдущем этапе исследования. На данном этапе результаты оценки выше указанных локальных параметров АПЖ сравнивались как между собой в выделенных подгруппах, так и с показателями контрольной группы мужчин без АПЖ, при этом последние принимались за нормальные референсные значения изучаемых показателей.

Таким образом, на основании результатов комплексной оценки гормонально-метаболического статуса, выполненной у 160 больных АПЖ основной группы на первом этапе исследования, на втором его этапе из основной группы было выделено 2 подгруппы – подгруппа 1 (n=30) больных АПЖ без гормонально-

метаболических нарушений, и подгруппа 2 (n=30) больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями. Сформировать эти две подгруппы было возможно, так как частота изучаемых гормонально-метаболических нарушений у больных АПЖ (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона), как показали результаты первого этапа, хотя и была сравнительно высокой (по сравнению с мужчинами без АПЖ), но не имела 100%-ной экспрессии. Наибольшие сложности при формировании подгрупп возникли по дефициту витамина D, частота которого у больных АПЖ в нашем исследовании достигала 84,3%, в связи с чем в обе подгруппы частично вошли не только пациенты, компенсированные по D-статусу, но и часть пациентов с дефицитом витамина D, но нами были отобраны, прежде всего, больные, у которых уровень 25(OH)-витамина D в крови был максимально приближен к нижнему значению его целевого уровня в крови для здорового человека (75 нмоль/л).

4.1 Сравнительная характеристика локальных параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин

4.1.1 Сравнительная характеристика клинических параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин

Результаты оценки клинической симптоматики СНМП/ноктурия/АПЖ и качества жизни пациентов по Международной шкале IPSS-QL представлены в таблице 4.1. Как следует из указанной таблицы, больные АПЖ, имевшие сопутствующие гормонально-метаболические нарушения (подгруппа 2), достоверно отличались от больных АПЖ со сравнительно стабильным гормонально-метаболическим статусом (подгруппа 1) по всем изучаемым

показателям клинической симптоматики. Суммарный балл по шкале IPSS в подгруппе 2 оказался достоверно на 80,0% больше, чем в подгруппе 1, что отражало более выраженные СНМП/АПЖ у больных подгруппы 2 по сравнению с больными подгруппы 1 ($p<0,05$). Частота эпизодов ноктурии в подгруппе 2 также оказалась достоверно выше (в 2,7 раза) по сравнению с подгруппой 1 ($p<0,05$). Совершенно естественно, что вследствие имевших место более тяжелых СНМП/ноктурии больные АПЖ подгруппы 2 имели худшее качество жизни (более высокое значение индекса качества жизни QL) по сравнению с больными подгруппы 1 ($p<0,05$).

Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика клинической симптоматики СНМП/АПЖ и качества жизни в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин (n=90)

Показатель	Мужчины без АПЖ (контрольная группа) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, $M\pm m$)	Подгруппа 1 (АПЖ без гормонально- метаболических нарушений) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, $M\pm m$)	Подгруппа 2 (АПЖ с гормонально- метаболическими нарушениями) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, $M\pm m$)
Суммарный балл (IPSS)	0	$10,4\pm 1,3^*$ 4-13	$18,8\pm 0,9^*$ 7-22
Количество эпизодов ноктурии	0	$1,5\pm 0,3^{**}$ 1-2	$3,5\pm 1,5^{**}$ 2-5
Индекс качества жизни (QL)	0	$2,5\pm 0,6^{***}$ 1-4	$4,2\pm 0,8^{***}$ 3-6
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой в обеих группах ($p<0,05$); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой в обеих группах ($p<0,05$); *** – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой в обеих группах ($p<0,05$).			

4.1.2 Сравнительная характеристика лабораторных параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин

В качестве единственного лабораторного параметра АПЖ был выбран общий ПСА крови как наиболее часто применяющийся в рутинной урологической практике серологический маркер заболеваний предстательной железы.

Однако, перед тем, как представить полученные нами результаты оценки его уровня в плазме крови в исследуемых подгруппах, следует сразу оговориться, что в настоящее время мы переживаем своеобразный «кризис ПСА», когда его диагностическая ценность только лишь как маркера рака предстательной железы становится существенно меньше, чем еще пару десятилетий тому назад, и сегодня, как ни парадоксально, ПСА становится определенным препятствием на пути эффективного диагностического поиска при заболеваниях предстательной железы. Суть проблемы методологии ПСА, по нашему мнению, заключается в том, что он, во-первых, не столь органоспецифичен для предстательной железы, а, во-вторых, синтез ПСА в клетках предстательной железы представляет собой андрогенозависимый процесс, требующий наличия целого ряда биохимических условий (адекватной функции и чувствительности инсулиновых рецепторов, отсутствия ряда гормональных дефицитов, в частности, дефицита витамина D, гормона роста и т.д.). Поэтому изолированно оценить роль каждого гормонально-метаболического нарушения в нарушениях синтеза ПСА в рамках данной клинической работы не представляется возможным (для этого нужны более глубокие клеточно-тканевые иммуногистохимические исследования).

Ниже представлены полученные нами данные об изменениях уровня общего ПСА крови при проведении рутинных лабораторных измерений у больных АПЖ (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика уровня общего ПСА крови в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин (n=90)

Показатель	Мужчины без АПЖ (контрольная группа) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Подгруппа 1 (АПЖ без гормонально-метаболических нарушений) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Подгруппа 2 (АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)
Общий ПСА крови (нг/мл)	1,7±0,4* 0,6-2,8	2,3±0,5 1,1-3,4	3,1±0,6* 0,9-4,0
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой в обеих группах (p<0,05).			

Как следует из таблицы 4.2, достоверных различий между уровнем общего ПСА крови в обеих подгруппах сравнения больных АПЖ с различным гормонально-метаболическим статусом не получено (p<0,1), однако, но при этом пациенты с АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями имели достоверно более высокий в 1,8 раза средний уровень общего ПСА крови по сравнению с мужчинами без АПЖ контрольной группы, который, тем не менее, не превышал верхнего значения рефересного диапазона нормы (p<0,05).

4.1.3 Сравнительная характеристика сонографических параметров аденомы предстательной железы в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин

В таблице 4.3 представлены результаты проведения сонографических исследований.

Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика сонографических параметров АПЖ в зависимости от гормонально-метаболического статуса мужчин (n=90)

Показатель	Мужчины без АПЖ (контрольная группа) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Подгруппа 1 (АПЖ без гормонально- метаболических нарушений) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)	Подгруппа 2 (АПЖ с гормонально- метаболическими нарушениями) (n=30) (среднее значение и диапазон колебаний, M±m)
Объем предстательной железы (см ³)	20,3±1,3* 15-25	36,6±4,2* 25-48	50,5±3,8* 30-72
Количество остаточной мочи (мл)	8,4±1,8** 0-15	26,6±3,6** 0-40	45,3±5,3** 15-120
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой во всех трех группах (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой во всех трех группах (p<0,05).			

Как видно из таблицы 4.3, по всем изучаемым сонографическим параметрам АПЖ выявлены достоверные различия между показателями контрольной группы мужчин без АПЖ и обеих подгрупп больных АПЖ с различным гормонально-метаболическим статусом (p<0,05). У больных с гормонально-метаболическими нарушениями средний объем предстательной железы оказался на 38,8%, а количество остаточной мочи – на 73%, соответственно, достоверно больше, чем у метаболически компенсированных больных АПЖ (p<0,05).

4.2 Взаимосвязь и корреляции между показателями гормонально-метаболического статуса и локальными параметрами аденомы предстательной железы

В силу выраженной гетерогенности гормонально-метаболического статуса больных АПЖ, который в большинстве случаев характеризовался сочетанием нескольких гормонально-метаболических нарушений у одного и того же пациента, для сравнительного анализа возможных корреляций каждого из них с локальными параметрами АПЖ были использованы различные методики мультифакторного анализа, по результатам которых получены следующие результаты.

При изучении взаимосвязей между ожирением и локальными параметрами АПЖ (выраженность СНМП/Ноктурия/АПЖ по IPSS, индекс качества жизни QL, объем предстательной железы, количество остаточной мочи, уровень общего ПСА крови) у больных с гормонально-метаболическими нарушениями по результатам мультифакторного анализа выявлена достоверная положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p<0,05$) (рисунок 4.1).

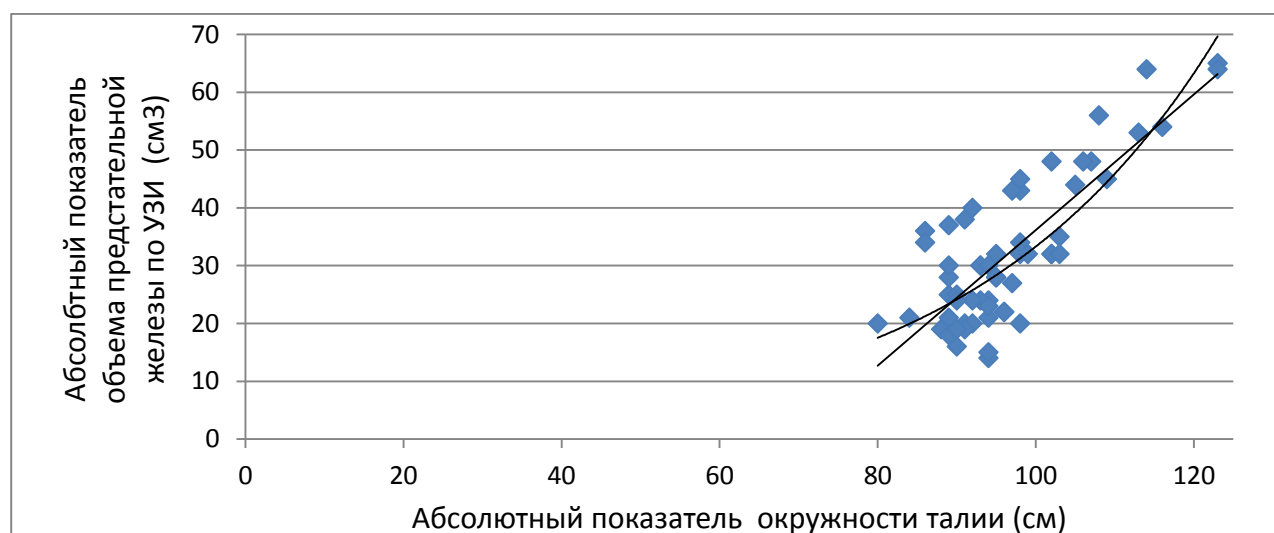


Рисунок 4.1 – Корреляционная связь между окружностью талии
и объемом предстательной железы у больных АПЖ
и гормонально-метаболическими нарушениями ($n=60$)

При изучении взаимосвязей между инсулинорезистентностью (гиперинсулинемией) и локальными параметрами АПЖ (выраженность СНМП/Ноктурия/АПЖ по IPSS, индекс качества жизни QL, объем предстательной железы, количество остаточной мочи, уровень общего ПСА крови) у больных с гормонально-метаболическими нарушениями по результатам мультифакторного анализа выявлена достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p<0,05$) (рисунок 4.2).

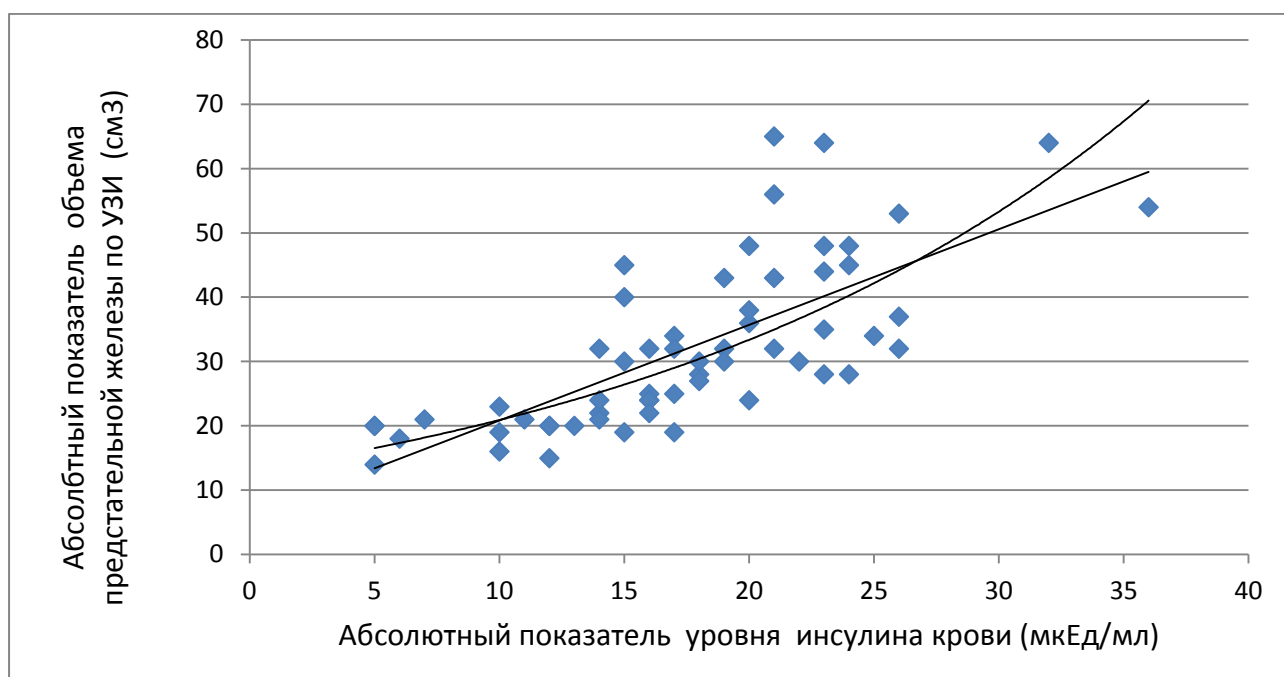


Рисунок 4.2 – Корреляционная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями ($n=60$)

При изучении взаимосвязей между дефицитом тестостерона и локальными параметрами АПЖ (выраженность СНМП/Ноктурия/АПЖ по IPSS, индекс качества жизни QL, объем предстательной железы, количество остаточной мочи, уровень общего ПСА крови) у больных с гормонально-метаболическими нарушениями по результатам мультифакторного анализа выявлена достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r= -0,256$; $p<0,05$) (рисунок 4.3).

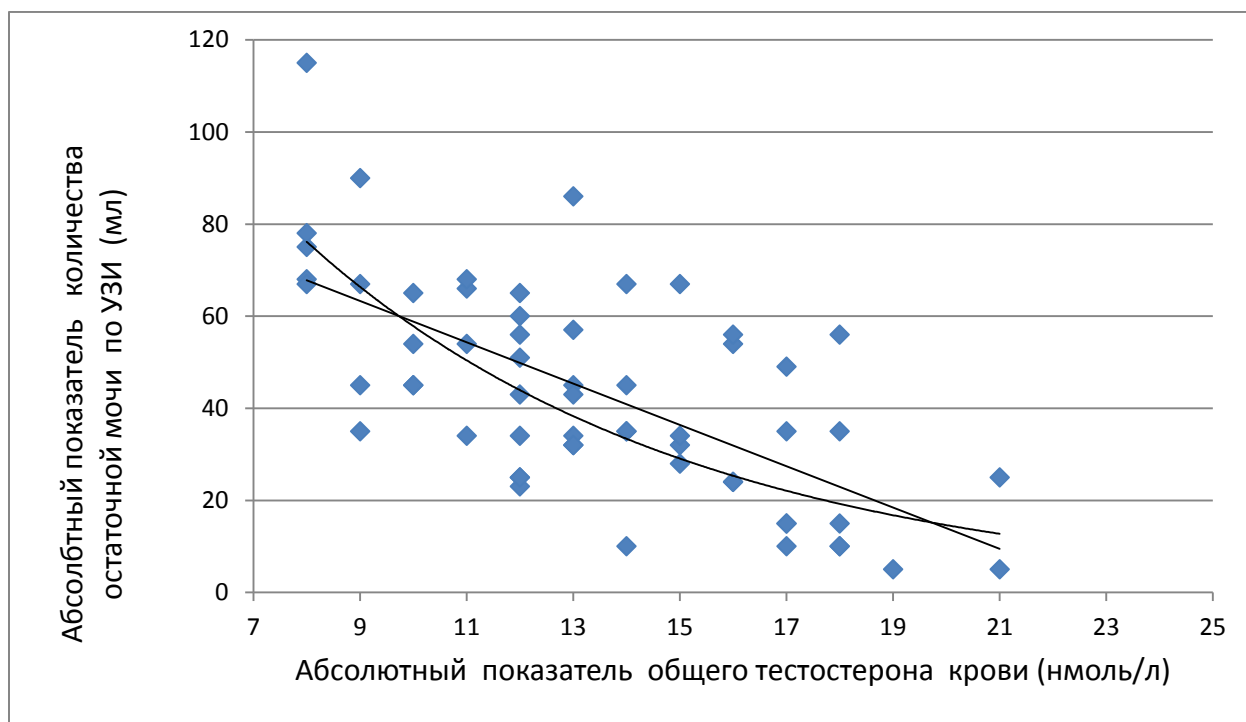


Рисунок 4.3 – Корреляционная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями (n=60)

При изучении взаимосвязей между дефицитом витамина D и локальными параметрами АПЖ (выраженность СНМП/Ноктурия/АПЖ по IPSS, индекс качества жизни QL, объем предстательной железы, количество остаточной мочи, уровень общего ПСА крови) у больных с гормонально-метаболическими нарушениями по результатам мультифакторного анализа выявлена достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы (n=60; $r=-0,212$; $p<0,05$) (рисунок 4.4).

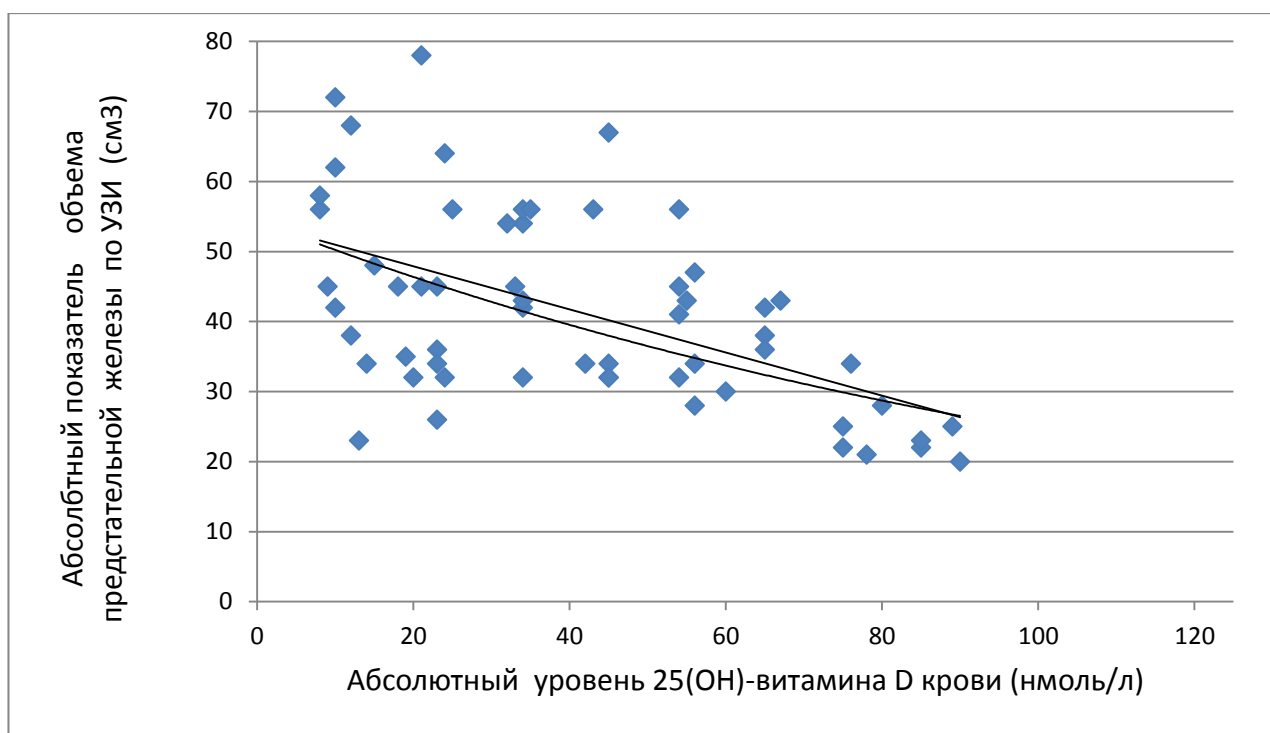


Рисунок 4.4 – Корреляционная связь между пламенным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями (n=60)

Заключение

У больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями, в отличие от больных АПЖ, их не имевших, в целом выявляются достоверно худшие локальные параметры АПЖ ($p < 0,05$).

Так, суммарный балл по шкале IPSS у больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями оказался достоверно на 80,0% больше, чем у больных АПЖ, их не имевших, что отражало наличие более выраженных СНМП/АПЖ у метаболически дискредитированных больных АПЖ ($p < 0,05$).

На этом фоне частота эпизодов ноктурии у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями оказалась достоверно выше в 2,7 раза по сравнению с метаболически компенсированными пациентами с АПЖ ($p < 0,05$).

Вследствие имевших место более тяжелых СНМП/ноктурии больные АПЖ подгруппы 2 имели худшее качество жизни (более высокое значение индекса качества жизни QL) по сравнению с больными подгруппы 1 ($p<0,05$).

При исследовании общего ПСА крови достоверных различий между его уровнем у больных АПЖ и различным гормонально-метаболическим статусом не выявлено ($p<0,1$), однако, обращал на себя установленный факт в целом более высокого (в 1,8 раза) уровня общего ПСА крови у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями по сравнению с мужчинами без АПЖ контрольной группы и больными АПЖ без гормонально-метаболических нарушений, который, тем не менее, не превышал верхнего значения рефересного диапазона нормы ($p<0,05$). Эти находки подчеркивают важнейшее значение персонализированной оценки системного гормонально-метаболического статуса при интерпретации результатов исследований ПСА у больных с любыми заболеваниями предстательной железы, поскольку отражают роль системных гормонально-метаболических механизмов, оказывающих определенное (и не всегда позитивное) влияние на процессы внутрипростатического синтеза данного белка-маркера.

В современной урологии исторически сложилась практика оценки результатов измерений уровня ПСА крови только лишь на основании общих для всех мужчин референсных значений без учета индивидуальных особенностей гормонально-метаболического статуса, который оказывает существенное влияние на конечный уровень ПСА в крови. В лучшем случае мы сегодня имеем возрастные нормы ПСА для мужчин различного возраста, но вот нормативов ПСА для мужчин с различными гормонально-метаболическими статусами пока, к сожалению, рутинная урологическая практика не получила до сих пор. Очевидно, что упомянутый выше «кризис ПСА» может быть в определенной степени преодолен, если будут предприняты попытки крупномасштабных многоцентровых мировых общепопуляционных исследований по формированию новой методологии серологической диагностики и ее интерпретации при заболеваниях предстательной железы, которая предложит клиницистам персонализированные средние референсные значения нормы ПСА крови для мужчин с различным гормонально-

метаболическим статусом (например, с ожирением, инсулинорезистентностью, дефицитом тестостерона и витамина D и т.д.).

При сравнительном анализе сонографических параметров АПЖ выявлены достоверные различия между показателями контрольной группы мужчин без АПЖ и больных АПЖ с различным гормонально-метаболическим статусом ($p < 0,05$). У больных с гормонально-метаболическими нарушениями средний объем предстательной железы оказался на 38,8%, а количество остаточной мочи – на 73%, соответственно, достоверно больше, чем у метаболически компенсированных больных АПЖ ($p < 0,05$).

По результатам мультифакторного корреляционного анализа у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями прослеживается достоверная положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p < 0,05$); достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p < 0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r=-0,256$; $p < 0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=-0,212$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и дефицит витамина D как важнейшие современные системные независимые гормонально-метаболические патогенетические факторы и предикторы АПЖ.

Глава 5

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЛОКАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку среди всех изучаемых клинико-лабораторных вариантов системных гормонально-метаболических нарушений, ассоциированных с АПЖ, с наибольшей частотой встречался дефицит витамина D, который к тому же является наименее изученной научной проблемой в отечественной урологической литературе, мы посчитали вполне логичным в рамках настоящей работы провести собственное пилотное исследование по изучению целесообразности, эффективности, безопасности медикаментозной компенсации дефицита витамина D в когорте больных АПЖ.

Для выполнения данной задачи исследования из основной группы больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями (n=160) методом случайной выборки было сформировано две новые группы сравнения: группа 1 (n=40), не получавшая препараты витамина D, и группа 2 (n=40), которая получала препараты витамина D в соответствии с дизайном фармакологического исследования. Компенсация дефицита витамина D в группе 2 проводилась в соответствии с последними российскими клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (2015).

В качестве препарата фармакологической коррекции был выбран лицензированный в России по соответствующим показаниям препарат «Аквадетрим». На начальном этапе компенсации дефицита витамина D все пациенты получали допустимую максимальную лечебную ежедневную дозу для взрослых 10 000 ME/сутки однократно утром, что соответствовало в среднем 20 каплям Аквадетрима в сутки. Терапия проводилась на фоне мониторинга плазменного уровня витамина D, который являлся маркером достижения целевого уровня здорового человека (>75 нмоль/л).

При достижении целевого плазменного уровня 25(ОН)-витамина D >75 нмоль/л считалось, что дефицит витамина D у данного пациента ликвидирован, и он переводился на дальнейшую профилактическую поддерживающую терапию тем же препаратом, но в суточной дозе 3 000 МЕ/сутки (Аквадетрим по 6 капель/сутки) однократно внутрь. Сроки достижения целевого уровня (ликвидации дефицита витамина D) у всех пациентов были различные (в среднем на компенсацию дефицита уходило от 3 до 5 месяцев) по причине различий между их исходными уровнем 25(ОН)-витамина D в крови, разной скоростью метаболизма у конкретного пациента и т.д.

Общая длительность терапии дефицита витамина D, независимо от сроков достижения лабораторной компенсации у каждого пациента, составила 12 месяцев.

Для оценки эффективности и безопасности проводимой медикаментозной компенсации дефицита витамина D в отношении системного гормонально-метаболического статуса до начала терапии, в процессе ее выполнения (каждые 3 месяца) и по окончании лечения в обеих группах сравнения у больных исследовалась периферическая кровь на содержание 25(ОН)-витамина D, общего тестостерона, инсулина.

Для оценки эффективности и безопасности проводимой медикаментозной компенсации дефицита витамина D в отношении локальных параметров АПЖ до начала терапии, в процессе ее выполнения (каждые 3 месяца) и по окончании лечения в обеих группах сравнения у больных исследовалась периферическая кровь на содержание общего ПСА и выполнялись сонографические исследования с целью оценки динамики объема предстательной железы и количества остаточной мочи.

5.1 Влияние медикаментозной компенсации дефицита витамина D на гормонально-метаболический статус больных аденомой предстательной железы

Сравнительная характеристика результатов медикаментозной компенсации дефицита витамина D на изучаемые показатели гормонально-метаболического статуса больных АПЖ представлена в таблице 5.1.

Согласно полученным данным, отраженным в таблице 5.1, исходные уровни 25(ОН)-витамина D в крови в обеих группах сравнения были практически сопоставимы между собой и соответствовали общепринятым критериям лабораторного дефицита витамина D, однако, дальнейшая динамика показателя в обеих группах существенно разнилась.

У подавляющего большинства больных (25/40, или 62,5%) группы 2, получавших препарат витамина D, к 3 месяцу терапии были достигнуты плазменные уровни 25(ОН)-витамина D, соответствующие его референсным целевым значениям здоровых людей (>75 нмоль/л), что отражало достижение у них состояния лабораторной компенсации дефицита витамина D. У остальных 15/40 (37,5%) пациентов группы 2 состояние лабораторной компенсации дефицита витамина D было достигнуто к 6 месяцу терапии.

Таким образом, в течение 6 месяцев лечения препаратом витамина D у всех больных АПЖ группы 2 была достигнута лабораторная компенсация дефицита витамина D, и пациенты на оставшиеся 6 месяцев переводились с лечебной дозы (10 000 МЕ/сутки) на профилактическую поддерживающую дозу 3 000 МЕ/сутки однократно. К 12 месяцу терапии в группе 2 средний уровень плазменного 25(ОН)-витамина D составил $110,3 \pm 0,6$ нмоль/л, что в 6,1 раза больше его исходного уровня до лечения ($18,2 \pm 0,4$ нмоль/л, соответственно) и в 7 раз больше, чем в группе 1, не получавшей соответствующей терапии ($p < 0,05$).

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика результатов медикаментозной компенсации дефицита витамина D на показатели гормонально-метаболического статуса больных АПЖ (n=80)

Изучаемые показатели крови	Референсные значения нормы	Группа 1 (не получавшая терапию) (n=40) (среднее значение и диапазон колебаний, М±m)					Группа 2 (получавшая терапию) (n=40) (среднее значение и диапазон колебаний, М±m)				
		исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.
25(ОН)-витамин D (нмоль/л)	75-150	16,3±0,2** 12-56	16,2±0,2 11-55	15,9±0,6 11-55	15,7±0,3 10-52	15,7±0,2*/** 10-52	18,2±0,4 16-61	45,3±0,6 34-64	79,3±0,9 71-85	100,3±0,8 75-120	110,3±0,6* 95-130
Общий тестостерон (нмоль/л)	12,1-35	13,4±0,4 8,7-14,5	13,3±0,5 8,6-13,9	12,9±0,8 8,6-14,1	13,0±0,3 8,5-13,8	13,1±0,5 8,2-13,9	14,1±0,6^ 9,3-14,7	14,2±0,5 9,6-15,2	14,9±0,2 11-15,5	15,2±0,4 12,6-16,2	16,0±0,3^ 13,9-17,4
Инсулин (мкЕд/мл)	4-25	17,4±0,8^^ 9,3-30,3	17,4±0,5 11,3-31,8	18,2±0,4 12,7-36,2	18,8±0,8 13,8-38,7	19,6±0,9^^ 13,5-36,7	18,4±1,1 11,2-36,3	18,9±0,5 11,6-34,2	18,7±0,6 14,3-32,3	18,2±0,9 13,2-32,8	18,1±0,9 13,2-29,8
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой в обеих группах (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя в группе 1 исходно и через 12 месяцев (p<0,05); ^ – различие статистически достоверно при сравнении показателя в группе 2 исходно и через 12 месяцев терапии (p<0,05); ^^ – различие статистически достоверное при сравнении показателя в группе 1 исходно и через 12 месяцев (p<0,05).											

В группе 1, не получавшей терапию препаратом витамина D, в течение 12 месяцев наблюдения не только не отмечено никакой позитивной лабораторной динамики 25(ОН)-витамина D в крови, но, более того, к 12 месяцу выявлено достоверное уменьшение среднего значения указанного показателя с $16,3 \pm 0,2$ до $15,6 \pm 0,3$ нмоль/л, соответственно, или в среднем на 3,0% от исходного ($p < 0,05$). Через 12 месяцев средний уровень 25(ОН)-витамина D у больных группы 1, не получавшей терапии, оставался существенно достоверно ниже достигнутого в ходе медикаментозной компенсации дефицита витамина D среднего уровня 25(ОН)-витамина D у больных в группе 2 в 7 раз ($15,715,7 \pm 0,2$ нмоль/л в группе 1 против $110,3 \pm 0,6$ нмоль/л в группе 2, соответственно) ($p < 0,05$). Полученные данные о хронологической динамике некомпенсированного дефицита витамина D у больных АПЖ характеризуют его не только как хроническое, но и медленно прогрессирующее с течением времени патологическое состояние.

На фоне постепенной ликвидации дефицита витамина D у больных АПЖ группы 2 одновременно, начиная с 6 месяца приема препарата витамина D (с момента полной ликвидации лабораторного дефицита витамина D у всех больных), отмечались положительные изменения со стороны их андрогенного статуса, которые заключались в постепенном, но неуклонном повышении уровня общего тестостерона крови к 12 месяцу лечения на 15,6% от его исходного уровня до лечения ($16,0 \pm 0,3$ нмоль/л против $14,1 \pm 0,6$ нмоль/л, соответственно) ($p < 0,05$).

Напротив, у мужчин группы 1 с персистирующим дефицитом витамина D за 12 месяцев наблюдения отмечено недостоверное снижение уровня общего тестостерона крови примерно на 2,2% от его исходного (до начала наблюдения) уровня ($13,1 \pm 0,5$ нмоль/л против $13,4 \pm 0,4$ нмоль/л, соответственно) ($p < 0,1$).

Полученная нами динамика уровня общего тестостерона крови в целом согласуется с данными имеющихся исследований, показавших важнейшую физиологическую роль витамина D в регуляции генов стероидогенеза и улучшение тестостерон-синтетической функции яичек при проведении заместительной терапии витамином D у мужчин.

Исследования динамики плазменного инсулина в течение 12 месяцев показали, что в группе 1, не получавшей медикаментозной компенсации дефицита витамина D, за указанные период наблюдения среднее значение показателя гиперинсулинемии достоверно увеличилось на 12,6% от исходного (с $17,4 \pm 0,8$ мкЕд/мл до $19,6 \pm 0,9$ мкЕд/мл) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о продолжающемся прогрессировании инсулинорезистентности.

В то же самое время в группе 2, получавшей препарат витамина D, за 12 месяцев терапии прогрессирования явлений инсулинорезистентности выявлено не было, поскольку средние значения уровня плазменного инсулина до и после лечения статистически достоверно между собой не различались ($p < 0,1$), что свидетельствовало о том, что восполнение дефицита витамина D хоть достоверно и не уменьшало выраженность инсулинорезистентности, но обладало определенным стабилизирующим эффектом в отношении данного вида гормонально-метаболических нарушений (таблица 5.1). С учетом известной митогенной роли инсулина и его доказанном участии в патогенезе опухолевых заболеваний (в том числе, АПЖ и рака предстательной железы) выявленный эффект терапии витамином D представляет особый интерес с точки зрения современных превентивных стратегий в урологической практике.

Несмотря на имевшую место у больных группы 2 стабилизацию клинического течения инсулинорезистентности (уменьшение гиперинсулинемии), которая с патогенетической точки зрения тесно связана с ожирением, статистически достоверных различий между показателями окружности талии до начала лечения и по его завершению выявлено не было ($p < 0,1$), что можно объяснить мультифакторным патогенезом ожирения в целом, анализ и изучение которого не входили в задачи настоящего исследования. Аналогичные статистически недостоверные находки в отношении динамики ожирения были зафиксированы и у больных группы 1 ($p < 0,1$).

5.2 Влияние медикаментозной компенсации дефицита витамина D на локальные параметры предстательной железы при аденоме предстательной железы

Сравнительная характеристика результатов медикаментозной компенсации дефицита витамина D на изучаемые локальные параметры предстательной железы при АПЖ представлена в таблице 5.2. Как следует из таблицы 5.2, результаты терапии больных группы 2 по всем изучаемым параметрам оказались лучше, чем в группе 1 динамического наблюдения. Наиболее существенные статистически достоверные изменения у больных АПЖ наблюдались в отношении объема предстательной железы, причем, не только между сравниваемыми группами 1 и 2, но и группе 2 при сравнении результатов УЗ-исследования предстательной железы до и после курса лечения.

Так, через 12 месяцев у больных в группе 2 выявлен достоверно меньший на 18% объем предстательной железы по сравнению с группой 1 ($35,2 \pm 0,9$ см³ против $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$). Одновременно в группе 1 к моменту окончания курса терапии было отмечено достоверное уменьшение на 22,9% объема предстательной железы по сравнению с ее исходным объемом до лечения ($35,2 \pm 0,9$ см³ против $45,7 \pm 1,3$ см³, соответственно) ($p < 0,05$).

Таким образом, у витамина D имеются выраженные антипролиферативные эффекты, позволяющие стабилизировать и даже достоверно уменьшить объем предстательной железы при АПЖ, в то время как в группе 1 (без лечения) АПЖ в течение 12 месяцев наблюдения продолжала прогрессировать, а средний годовой прирост ее объема составил в среднем 1,9% (с $40,2 \pm 1,5$ см³ до $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$).

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика результатов медикаментозной компенсации дефицита витамина D на локальные параметры предстательной железы при АПЖ (n=80)

Изучаемые параметры АПЖ	Референсные значения нормы	Группа 1 (не получавшая терапию) (n=40) (среднее значение и диапазон колебаний, М±m)					Группа 2 (получавшая терапию) (n=40) (среднее значение и диапазон колебаний, М±m)				
		исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.
Объем предста- тельной железы (см ³)	До 20	40,2±1,5 22-54	41,2±1,8 22-54	42,0±1,3 24-54	42,7±1,5 24-54	44,9±1,7^^ 25-58	45,7±1,3* 22-56	44,7±1,3 22-56	40,5±1,1 22-48	38,5±1,1 20-46	35,2±0,9*/^^ 20-42
Количество остаточной мочи (мл)	0-10	35,6±5,6 0-45	34,5±1,6 5-45	36,6±2,2 0-42	37,1±5,6 5-34	38,6±2,4** 5-48	32,6±1,2 0-38	32,4±0,9 0-38	31,6±1,6 0-34	30,6±1,3 0-30	29,6±2,6** 0-30
Общий ПСА крови (нг/мл)	0-4	2,7±0,4 1,1-3,6	2,6±0,3 1,2-3,3	2,2±0,6 1,3-3,8	2,7±0,1 0,9-3,4	2,9±0,4^ 1,5-3,2	2,5±0,8 1,4-3,2	2,3±0,6 1,1-3,1	2,0±0,8 1,4-3,0	2,0±0,4 1,1-2,9	2,0±0,3^ 1,2-2,9
Примечание – * – различие статистически достоверно при сравнении показателя в группе 2 исходно и через 12 месяцев терапии (p<0,05); ** – различие статистически достоверно при сравнении показателя обеих групп между собой (p<0,05); ^ – различие статистически достоверно при сравнении показателя обеих групп между собой (p<0,05); ^^ – различие статистически достоверно при сравнении показателя обеих групп между собой (p<0,05).											

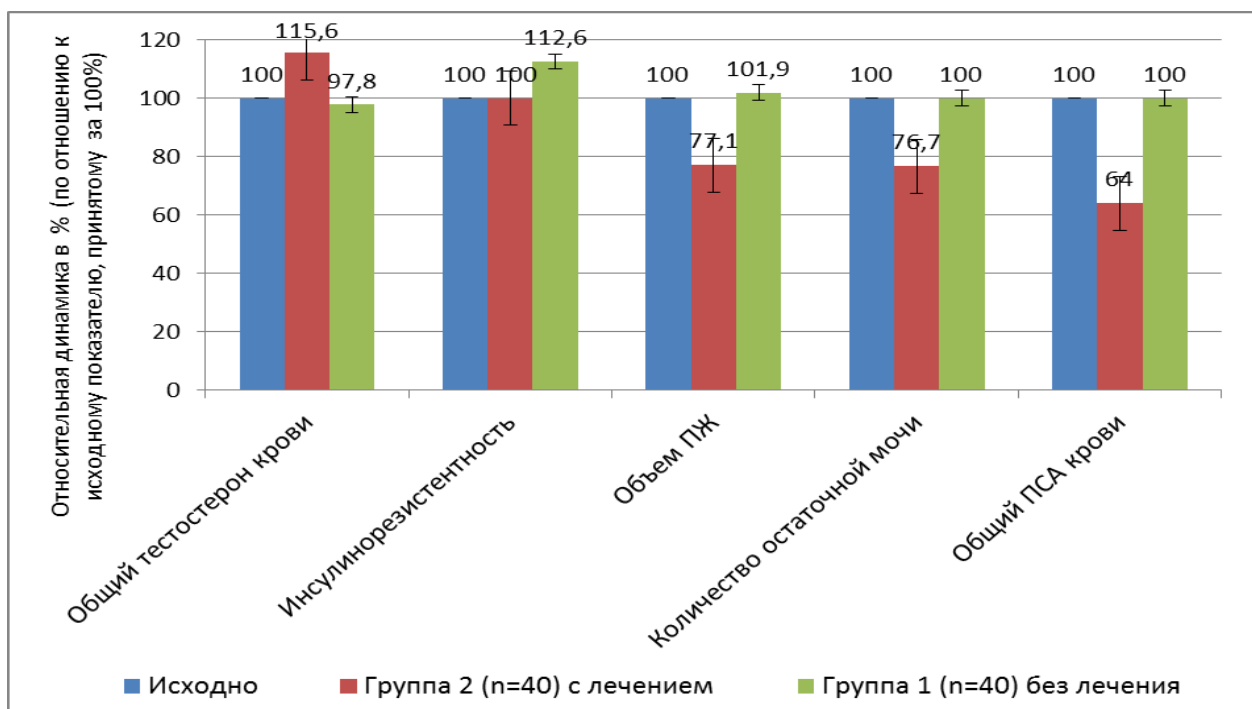
В течение 12 месяцев достоверной динамики количества остаточной мочи в каждой из сравниваемых групп 1 и 2 не выявлено, но при сравнении конечных значений данного показателя через 12 месяцев оказалось, что количество остаточной мочи у больных группы 2, получавших лечение по поводу дефицита витамина D, на 23,3 % достоверно меньше, чем аналогичный показатель группы 1 без лечения ($29,6 \pm 2,6$ мл против $38,6 \pm 2,4$ мл) ($p < 0,05$) (таблица 5.2).

На фоне описанных выше позитивных влияний на ключевые параметры АПЖ (объем предстательной железы и количество остаточной мочи) не наблюдалось никаких колебаний уровня общего ПСА крови, подозрительных в отношении рака предстательной железы. Более того, больные АПЖ в группе 2 подошли к окончанию курса терапии со средним уровнем общего ПСА крови на 36,0% меньше аналогичного показателя группы 1 ($2,0 \pm 0,3$ нг/мл против $2,9 \pm 0,4$ нг/мл, соответственно) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о высоком уровне простатической безопасности предпринятого лечения препаратом витамина D.

Сравнительная характеристика динамики гормонально-метаболического статуса и локальных параметров предстательной железы на фоне медикаментозной компенсации дефицита витамина D (группа 2) и без таковой (группа 1) у больных АПЖ представлена рисунке 5.1.

Улучшение локальных параметров АПЖ у больных группы 2 в ходе компенсации дефицита витамина D через 12 месяцев привело у них к достоверно лучшим показателям выраженности СНМП/АПЖ и индекса качества жизни QL по сравнению с больными группы 1 с персистировавшим и даже несколько прогрессировавшим за 12 месяцев наблюдения дефицитом витамина D, при этом частота ноктурии в группе 2 достоверно уменьшилась с 30/40 (75,0%) до 19/40 (47,5%), т.е., в среднем на 27,5% от исходного ($p < 0,05$) на (рисунок 5.2).

Говоря о переносимости терапии препаратом витамина D, следует отметить, что ни у одного больного из группы фармакотерапии ее возникло никаких побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом препаратом витамина D, что свидетельствовало об очень хорошей переносимости данного вида фармакотерапии и позволило всем больным группы 2 успешно закончить исследование.



Примечание: ПЖ – предстательная железа

Рисунок 5.1 – Сравнительная характеристика динамики гормонально-метаболического статуса и локальных параметров предстательной железы у больных АПЖ в зависимости от тактики ведения (n=80)

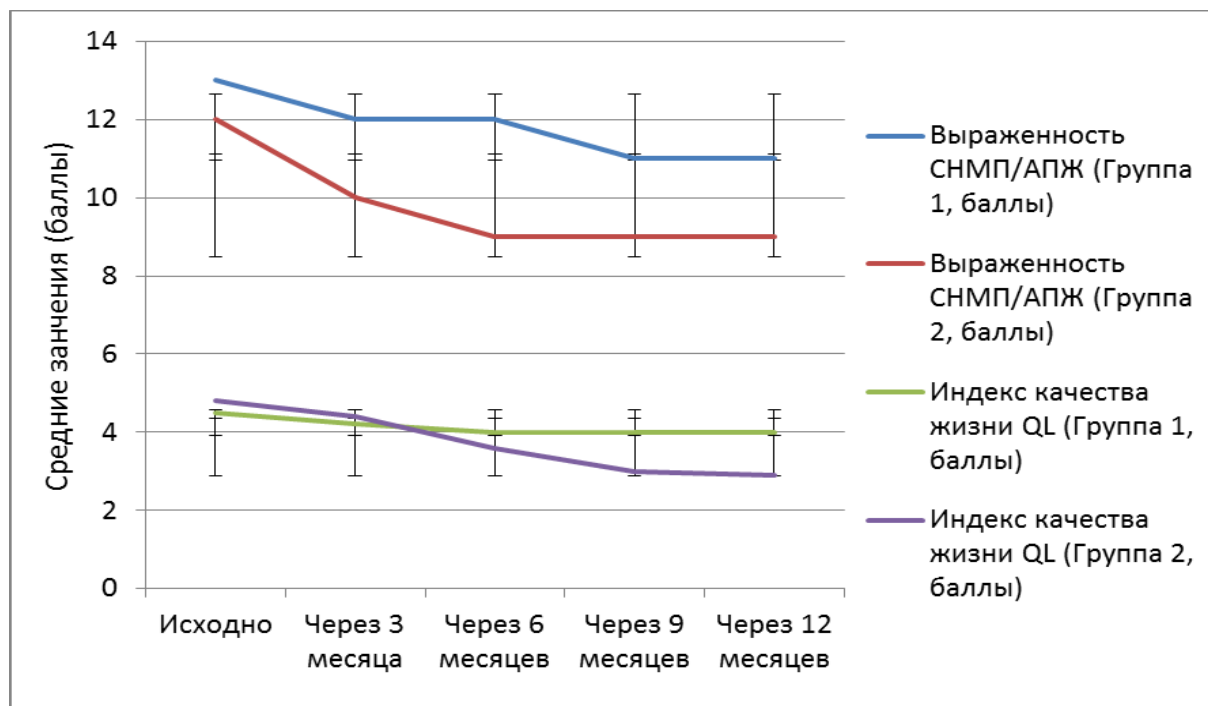


Рисунок 5.2 – Сравнительная динамика выраженности СНМП/АПЖ (IPSS) и индекса качества QL у больных групп 1 и 2 в течение 12 месяцев (n=80)

Кроме того, все пациенты группы 2 отметили высокий комплайнс приема препарата витамина D, который они принимали ежедневно всего лишь однократно в сутки после завтрака, а также сравнительно небольшую его стоимость.

Заключение

Заместительная терапия дефицита витамина D в российской урологической практике пока не нашла своего широкого рутинного применения, однако, полученные нами результаты исследований эффективности и безопасности правильной медикаментозной компенсации дефицита витамина D у больных АПЖ убедительно свидетельствуют о наличии у него выраженных позитивных системных и локальных эффектов, которые позволяют существенно оптимизировать и улучшить результаты консервативной терапии АПЖ.

Компенсация дефицита витамина D должна проводиться по принципам любой гормонозаместительной терапии, поскольку, как уже сегодня известно, витамин D является не витамином в классическом понимании этого термина, а мощным полифункциональным стероидным гормоном, регулирующим до 3% генома человека, включая гены инсулинового рецептора и стероидогенеза. В этой связи патогномоничных клинических симптомов дефицита витамина D не существует, а медикаментозная компенсация его основывается на первичном определении и дальнейшем мониторинге важнейшего неактивного метаболита витамина D – 25(ОН)-витамина D (кальцидиола) в сыворотке крови. При правильном проведении медикаментозной ликвидации D-дефицита необходимо предусмотреть стадию ликвидации собственно дефицита с применением высоких лечебных доз для взрослых (при концентрации в крови 25(ОН)-витамина D <30-60 нг/мл (<75-100 нмоль/л), точку достижения этого целевого оптимального уровня здоровых людей, после которой неопределенно долго (в идеале пожизненно) длится стадия поддержания оптимального целевого уровня профилактическими дозами витамина D (стадия профилактики повторного (рецидивного) дефицита витамина D).

Стадия ликвидации лабораторного дефицита витамина D, по полученным нами данным, длится от 3 до 6 месяцев, а к 12 месяцу у больных, получавших препарат витамина D, средний уровень 25(ОН)-витамина D в крови достоверно повышался в 6,1 раза по сравнению с исходными значениями и в 7 раз по сравнению с больными АПЖ, не получавшими соответствующее лечение ($p < 0,05$), у которых в течение года уровень 25(ОН)-витамина D в крови дополнительно снизился в среднем на 3,0% от исходного. Полученные данные о хронологической динамике некомпенсированного дефицита витамина D у больных АПЖ характеризуют его не только как хроническое, но и медленно прогрессирующее с течением времени патологическое состояние.

Согласно результатам настоящего исследования, в урологической практике при лечении больных АПЖ на фоне D-дефицита достигаются позитивные системные гормонально-метаболические эффекты и локальные эффекты в отношении параметров АПЖ.

Начиная с точки достижения целевого уровня 25(ОН)-витамина D в крови (примерно через 6 месяцев от начала D-заместительной терапии) и вплоть до 12 месяца лечения у мужчин с АПЖ отмечался достоверный прирост уровня общего тестостерона крови на 15,6% от его исходного уровня до лечения (с $14,1 \pm 0,6$ нмоль/л до $16,0 \pm 0,3$ нмоль/л, соответственно) ($p < 0,05$). В то же самое время за аналогичный период наблюдения у мужчин с нелеченным дефицитом витамина D средний уровень общего тестостерона крови недостоверно снизился в среднем на 2,2% от его исходного уровня (с $13,4 \pm 0,4$ нмоль/л до $13,1 \pm 0,5$ нмоль/л, соответственно) ($p < 0,1$). Полученная нами динамика уровня общего тестостерона крови в обеих группах сравнения согласуется с данными имеющихся исследований, показавших важнейшую физиологическую роль витамина D в регуляции генов стероидогенеза и улучшение тестикулярного стероидогенеза при проведении заместительной терапии витамином D у мужчин.

В течение 12 месяцев компенсации дефицита витамина D у больных группы 2 не было выявлено прогрессирования инсулинорезистентности, поскольку средние значения уровня плазменного инсулина до и после лечения статистически

достоверно между собой не различались ($p < 0,1$), в то же время к 12 месяцу наблюдения у больных группы 1 без лечения показатель гиперинсулинемии достоверно увеличился на 12,6% от исходного (с $17,4 \pm 0,8$ мкЕд/мл до $19,6 \pm 0,9$ мкЕд/мл) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о продолжающемся прогрессировании инсулинорезистентности при отсутствии компенсации дефицита витамина D.

Полученные нами данные позволяли утверждать о наличии у витамина D стабилизирующего (антигликемического) метаболического эффекта в отношении инсулинорезистентности, поскольку отсутствие прогрессирования инсулинорезистентности (гиперинсулинемии) обычно свидетельствует об отсутствии ухудшения энергосинтетической и детоксикационной функций клеточных митохондрий и прогрессирования клеточно-тканевой гипоксии. Кроме того, с учетом известных в настоящее время выраженных митогенных эффектов инсулина и его доказанном участии в патогенезе опухолевых заболеваний (в том числе, АПЖ и рака предстательной железы) способность витамина D позитивно влиять на уровень эндогенного инсулина представляет особый интерес с точки зрения современных превентивных стратегий в урологии и онкологии.

Вместе с тем, за 12 месяцев ни у больных группы 1 с нарастающей инсулинорезистентностью (гиперинсулинемией), ни у больных группы 2, у которых со временем дефицит витамина D был ликвидирован и не отмечалось прогрессирования углеводных нарушений, статистически достоверных различий между показателями окружности талии, характеризующими ожирение, до начала лечения и по его завершению выявлено не было, что можно объяснить более мультифакторным патогенезом ожирения, чем только влияние изучаемых нами гормонально-метаболических нарушений, а изучение этого вопроса не входило в задачи настоящего исследования ($p < 0,1$).

Результаты терапии больных группы 2 по всем изучаемым локальным параметрам предстательной железы оказались также достоверно лучше, чем в группе 1 динамического наблюдения. Через 12 месяцев лечения у больных в группе 2 выявлен достоверно меньший на 18% объем предстательной железы по сравнению с группой 1 ($35,2 \pm 0,9$ см³ против $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$).

Одновременно в группе 1 к моменту окончания курса терапии было отмечено достоверное уменьшение на 22,9% объема предстательной железы по сравнению с ее исходным объемом до лечения ($35,2 \pm 0,9$ см³ против $45,7 \pm 1,3$ см³, соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, у витамина D имеются выраженные антипролиферативные эффекты, позволяющие стабилизировать и даже достоверно уменьшить объем предстательной железы при АПЖ, в то время как в группе 1 (без лечения) АПЖ в течение 12 месяцев наблюдения продолжала прогрессировать, а средний годовой прирост ее объема составил в среднем 1,9% (с $40,2 \pm 1,5$ см³ до $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$).

Кроме того, через 12 месяцев количество остаточной мочи у больных группы 2, получавших лечение по поводу дефицита витамина D, оказалось на 23,3% достоверно меньше, чем аналогичный показатель группы 1 без лечения ($29,6 \pm 2,6$ мл против $38,6 \pm 2,4$ мл) ($p < 0,05$), а уровень общего ПСА крови – на 36,0% меньше, соответственно, аналогичного показателя группы 1 без лечения ($2,0 \pm 0,3$ нг/мл против $2,9 \pm 0,4$ нг/мл, соответственно) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о высоком уровне простатической безопасности предпринятого лечения.

В связи с позитивной динамикой локальных параметров АПЖ через 12 месяцев к моменту окончания курса терапии больные группы 2 демонстрировали достоверно лучшие показатели выраженности СНМП/АПЖ (IPSS) и индекса качества жизни QL по сравнению с больными группы 1 ($p < 0,05$), при этом частота ноктурии в группе 2 достоверно уменьшилась в среднем на 27,5% ($p < 0,05$). Никаких побочных эффектов, связанных с приемом препарата витамина D, не выявлено ни в одном наблюдении. Все пациенты группы 2 отметили высокий комплайнс приема препарата витамина D, который они принимали ежедневно всего лишь однократно в сутки после завтрака, а также сравнительно небольшую его стоимость, поскольку зачастую в рутинной клинической практике именно фармако-экономические аспекты любой терапии предопределяют приверженность к ней со стороны пациентов.

Таким образом, медикаментозную компенсацию дефицита витамина D следует рассматривать как эффективную и безопасную фармакотерапевтическую

опцию «первой линии» при лечении АПЖ, поскольку она предопределяет как самостоятельные позитивные простатические антипролиферативные эффекты, так и эффекты, связанные с улучшением клинического течения ассоциированных с дефицитом витамина D дефицита тестостерона и инсулинорезистентности (стероидогенез-индуцирующий, антигликемический, антигипоксический, митохондриально-протективный, антимитогенный), рассматривающихся в настоящее время как важнейшие системные гормонально-метаболические факторы патогенеза АПЖ.

Глава 6

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

6.1 Гормонально-метаболическая модель патогенеза аденомы предстательной железы

Проведенное исследование продемонстрировало существенный вклад системных гормонально-метаболических нарушений в механизмы патогенеза и характеристики АПЖ, поэтому сегодня в эру междисциплинарной и профилактической медицины возникает насущная необходимость оптимизации уже существующих моделей патогенеза АПЖ на основе интегративного подхода в рамках тесного патогенетического взаимодействия системных и локальных факторов, что позволило бы не только существенно повысить эффективность современной фармакотерапии АПЖ, которая в настоящее время располагает действительно эффективными препаратами, но и (главное) проводить раннюю и потому эффективную профилактику АПЖ, мероприятия которой до сих пор остаются практически не разработанными в современной клинической урологической практике.

По нашему мнению, основным моментом современной гормонально-метаболической модели патогенеза АПЖ может рассматриваться дефицит витамина D, как один из наиболее частых гормональных дефицитов современного человека, прогрессирующий с возрастом (как и АПЖ). Высокая частота дефицита витамина D как в популяции мужчин без АПЖ (80,0%), так и у больных АПЖ (84,3%), наличие у больных АПЖ более тяжелого лабораторного дефицита витамина D и достоверные связи D-дефицита с другими ключевыми гормонально-метаболическими нарушениями, ассоциированными с АПЖ, обосновывают

патогенетическую целесообразность максимально раннего выявления и проведения медикаментозной коррекции дефицита витамина D у всех первичных больных АПЖ, поскольку, согласно результатам настоящего исследования, медикаментозная компенсация дефицита витамина D у больных АПЖ в течение 12 месяцев позволяет добиться достоверного улучшения ключевых локальных параметров АПЖ (достоверного уменьшения объема предстательной железы на 22,9% и количества остаточной мочи на 23,3% от исходного, соответственно), с одновременным позитивным влиянием на системный гормонально-метаболический фон (в частности, на андрогенный статус (достоверное увеличение уровня общего тестостерона крови в среднем на 15,6% от исходного к концу терапии) и углеводный обмен (стабилизация инсулинорезистентности (гиперинсулинемии)) без каких-либо побочных эффектов, с высоким уровнем комплайенса и простатической безопасности (достоверное снижение уровня общего ПСА крови на 36% от исходного). В этой связи по результатам проведенного исследования мы предлагаем свою оригинальную интегративную гормонально-метаболическую модель патогенеза АПЖ с участием витамина D (рисунок 6.1).

Предлагаемая нами модель патогенеза АПЖ создана для объяснения одного из ключевых и общепризнанных механизмов, приводящих к индукции и прогрессированию железистой и стромальной простатической гиперплазии, а именно нарушений эстрогено-андрогенного баланса в предстательной железе вследствие дисфункции ее главных ферментов внутрипростатической биотрансформации половых стероидных гормонов – 5- α -редуктаз и ароматаз.

Изучаемые в настоящем исследовании гормонально-метаболические нарушения вносят достоверный и существенный вклад в реализацию данного патогенетического механизма АПЖ, находясь при этом в таких теснейших патофизиологических связях между собой, что зачастую вычленить изолированную роль одного из них бывает крайне трудно или практически невозможно. Для поддержания нормального гормонального и ферментного гомеостаза предстательной железы крайне важно наличие динамического баланса между этими системными гормонально-метаболическими нарушениями,

поскольку они по-разному влияют на активность внутрипростатических ферментов, ответственных за развитие АПЖ.

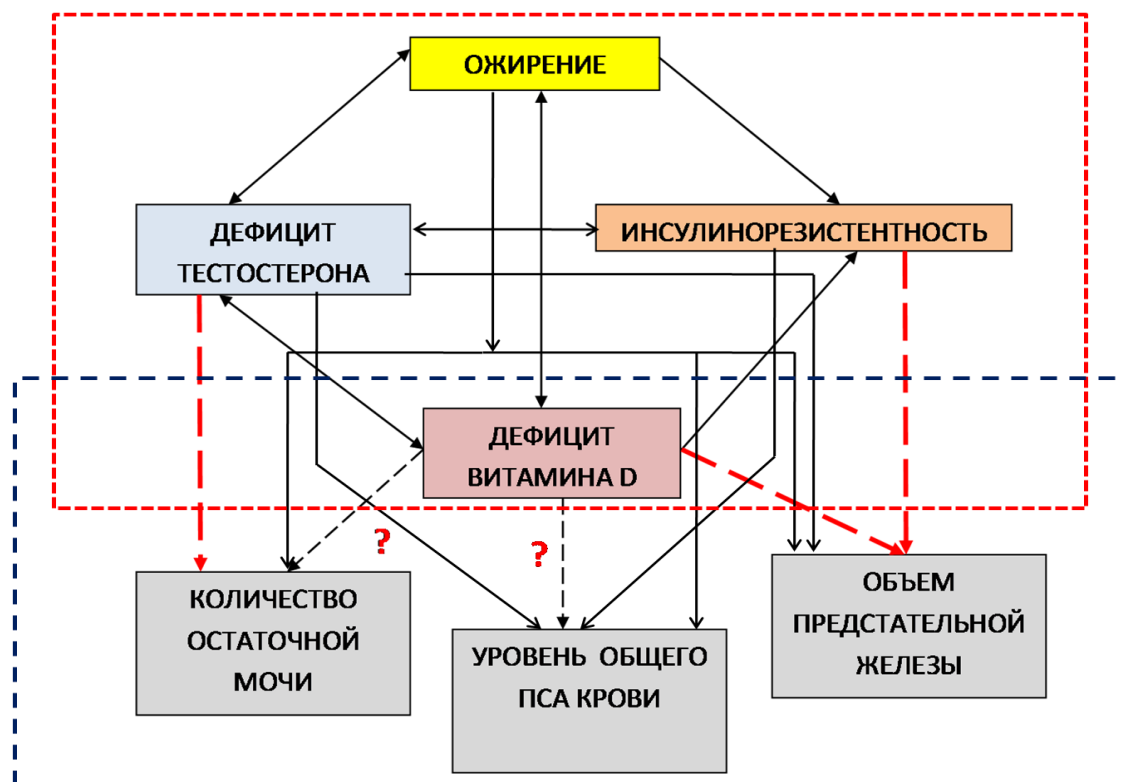


Рисунок 6.1 – Гормонально-метаболическая модель патогенеза АПЖ

С одной стороны, ожирение ведет к повышению активности внутрипростатической стромальной ароматазы, что заканчивается гиперпродукцией эстрогенов в строме, развитием и прогрессированием стромальной простатической гиперплазии.

С другой стороны, инсулинорезистентность (гиперинсулинемия), дефицит тестостерона и дефицита витамина D способны независимо друг от друга повышать активность простатических 5- α -редуктаз, а их сочетание приводит к существенной активности данных ферментов, что заканчивается формированием и прогрессированием железистой простатической гиперплазии. Этими механизмами можно объяснить локальные эффекты на предстательную железу системных гормонально-метаболических нарушений.

Таким образом, предлагаемая модель патогенеза АПЖ не противоречит уже имеющимся, но существенно их расширяет и конкретизирует с патогенетической точки зрения, увеличивая количество потенциальных диагностических и фармакотерапевтических опций для каждого конкретного пациента со своими особенностями гормонально-метаболического статуса. Следовательно, модель является, с одной стороны, междисциплинарной, а с другой стороны персонализированной и пациент-ориентированной, полностью соответствуя требованиям современной медицинской практики.

На схеме данной модели черными сплошными стрелками различной направленности указаны уже изученные к настоящему времени в многочисленных исследованиях взаимосвязи между ожирением, инсулинорезистентностью, дефицитом тестостерона и дефицитом витамина D. Этими же стрелками выделены потенциальные механизмы влияния данных системных факторов на локальные параметры предстательной железы при АПЖ, также изученные в многочисленных исследованиях.

Красными пунктирными линиями изображены взаимосвязи системных и локальных механизмов в патогенезе АПЖ, установленные в ходе настоящего исследования. Имеющиеся в схеме модели знаки вопросов в некоторых рассматриваемых механизмах соответствуют утверждениям, носящим предположительный характер (поскольку объективного и достоверного подтверждения их в ходе настоящего исследования получено не было), или они возникли уже в ходе проведения настоящего исследования, но в его цели и задачи не входили. Совершенно очевидно, что для ответов на эти вопросы нужны дальнейшие доказательные исследования.

Нам представляется, что данная гормонально-метаболическая модель патогенеза АПЖ, не претендуя на универсальность, является достаточно объективной, доказательной и в то же время динамичной, поскольку получаемые в ходе современных исследований новые данные по проблеме не нарушают структуру данной модели, а только способствуют все большей ее конкретизации,

позволяющей с максимальной вероятностью реализовать персонализированный и пациент-ориентированный подход к диагностике и лечению больных АПЖ.

6.2 Практические алгоритмы диагностики и ведения больных аденомой предстательной железы с гормонально-метаболическими нарушениями

С целью максимальной оптимизации лечебно-диагностического поиска при АПЖ на фоне системных гормонально-метаболических нарушений на основании результатов проведенного исследования нами были разработаны предлагаемые для клинической практики алгоритмы диагностики и ведения больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями, основанные на междисциплинарном принципе.

Предлагаемый практический алгоритм диагностического поиска у больных АПЖ отражает, во-первых, выраженную неоднородность больных АПЖ по гормонально-метаболическим критериям, частота которых в современной мужской популяции имеет достоверные тенденции к увеличению, во-вторых, подчеркивает наличие достоверных патогенетических связей между показателями системного метаболизма и локальными параметрами предстательной железы, выявленных в ходе настоящего исследования (рисунок 6.2).

Развитие современной медицины по междисциплинарному, интегративному и персонализированному принципу настоятельно требует того, чтобы указанные системные факторы патогенеза АПЖ логически вошли в поле зрения урологов, которые бы научились диагностировать их с применением простых и информативных тестов у всех первичных больных АПЖ и далее в тесном взаимодействии с врачами других специальностей обеспечили бы пациентам не только традиционную терапию АПЖ, но и системную гормонально-метаболическую терапию, что улучшит конечные результаты фармакотерапии АПЖ и качество жизни пациентов (рисунок 6.3).

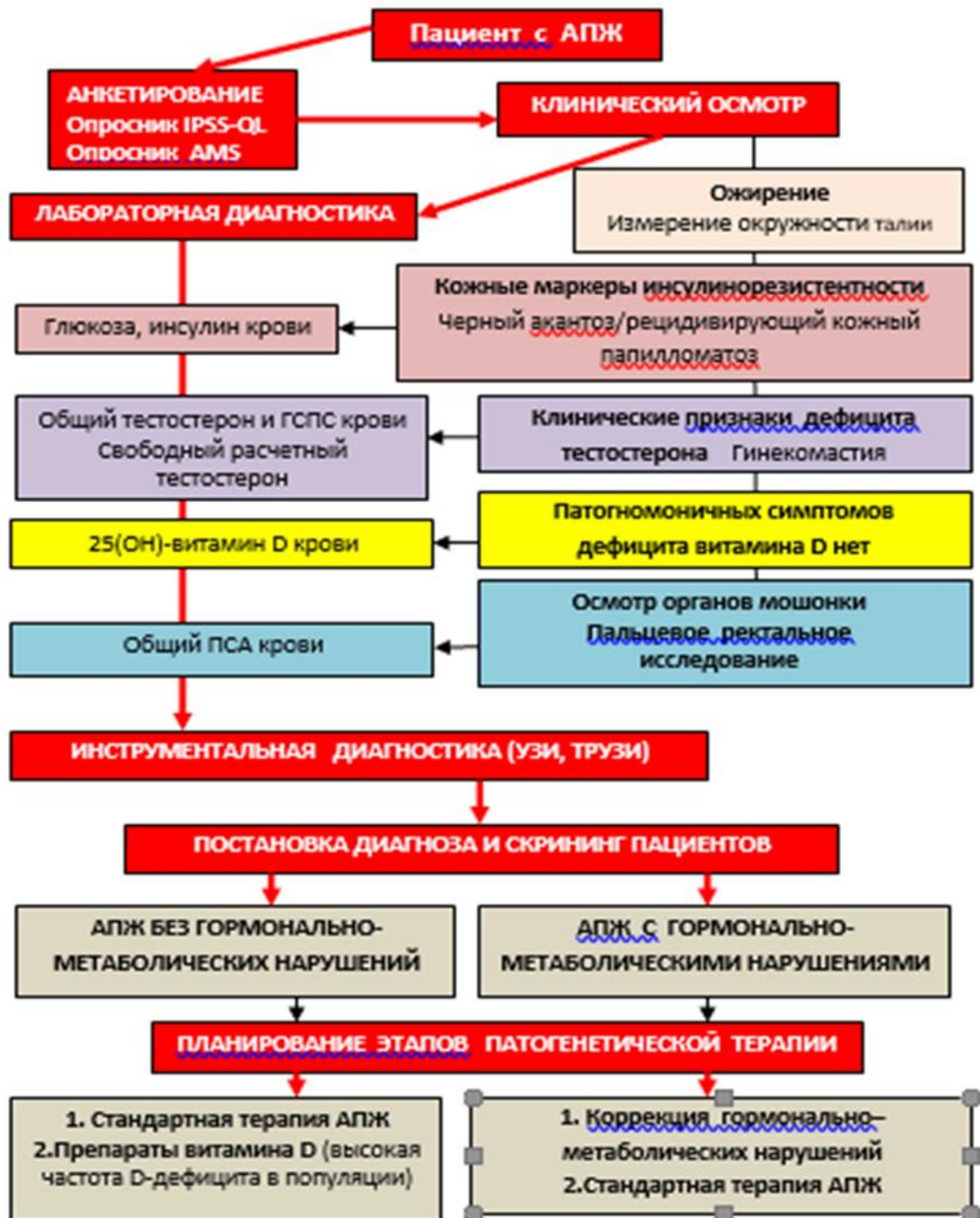


Рисунок 6.2 – Практический алгоритм диагностики гормонально-метаболических нарушений и скрининга у больных АПЖ

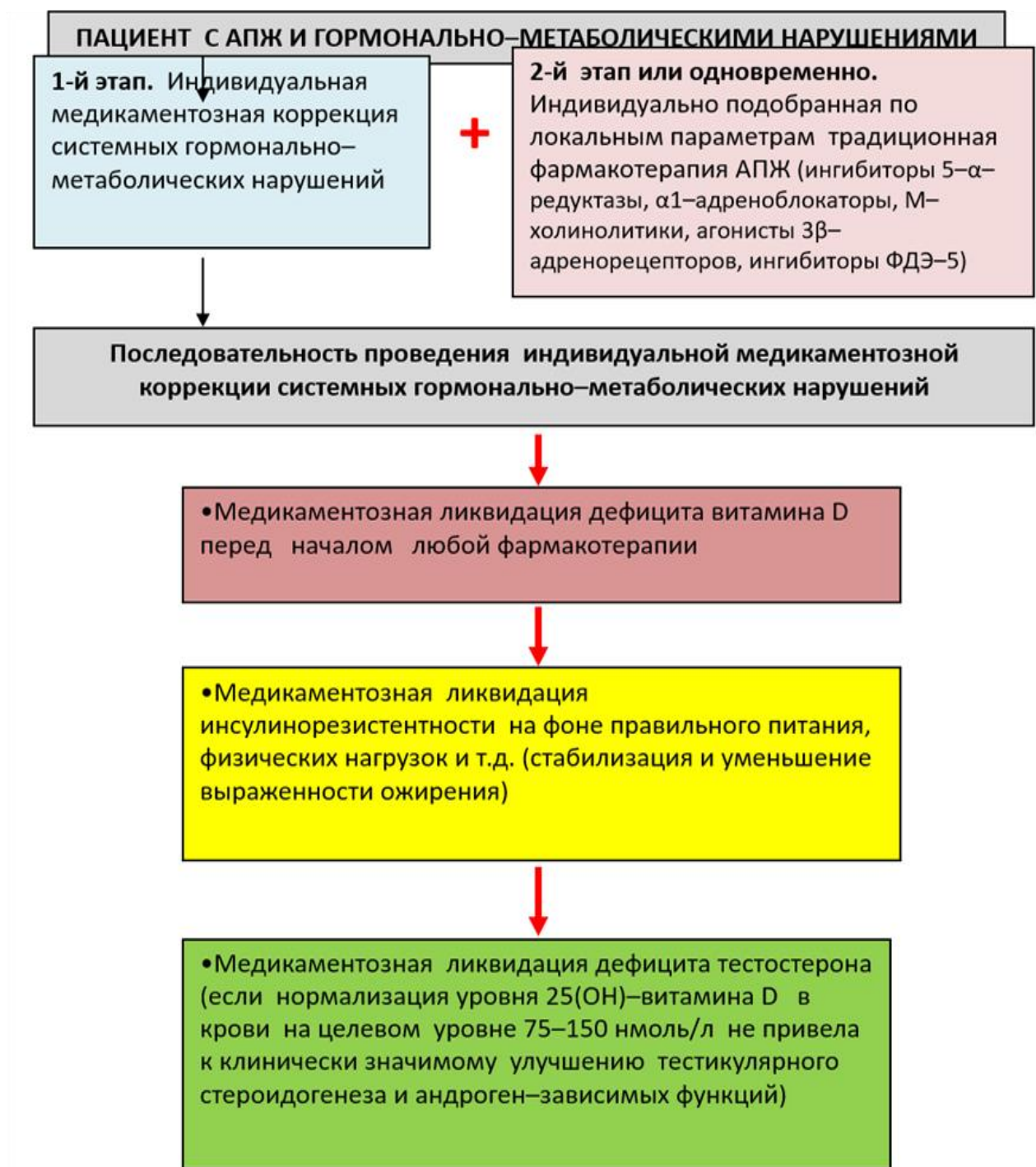


Рисунок 6.3 – Практический алгоритм оптимизированной фармакотерапии у больных АПЖ с сопутствующими гормонально-метаболическими нарушениями

Заключение

В течение последних десятилетий произошла существенная эволюция наших представлений о патофизиологической сущности и патогенетических механизмах АПЖ. Подавляющее большинство доступных на сегодняшний день клинико-экспериментальных исследований достоверно обосновывают настолько важную роль факторов системного гормонально-метаболического гомеостаза в процессах индукции, формирования и прогрессирования простатической гиперплазии, что ряд экспертов и исследователей склонны рассматривать АПЖ как системное заболевание и даже предлагают включить ее в перечень компонентов метаболического синдрома у мужчин.

В этой связи современная методология практической диагностики и ведения больных АПЖ тоже должна претерпевать эволюционные изменения, отражающие эти достижения фундаментальной науки.

Если мы рассматриваем АПЖ с позиций хронического прогрессирующего возраст-ассоциированного заболевания с доказанным гормонально-метаболическим патогенезом, то представляется парадоксальным факт того, что до сих пор в современных практических руководствах по диагностике и лечению АПЖ различного уровня отсутствуют рекомендации по целесообразности и необходимости выполнения хотя бы минимального объема оценки системного гормонально-метаболического статуса пациентов, который, безусловно, у всех разный, что во многом предопределяет исходы и эффективность традиционной фармакотерапии АПЖ, принятой в рутинной урологической практике (ингибиторы 5- α -редуктазы, α 1-адреноблокаторы, М-холинолитики, агонисты 3 β -адренорецепторов, ингибиторы ФДЭ-5 типа) и оказывающей свое влияние, прежде всего, на локальные параметры АПЖ (пожалуй, кроме ингибиторов ФДЭ-5 с их позитивными эректогенными и не-эректогенными системными эффектами и ингибиторов 5- α -редуктазы с их нередко негативными системными эффектами в отношении стероидогенеза, что ограничивает более широкое назначение этих эффективных с точки зрения патогенетического влияния на объем предстательной железы препаратов).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте в мужской популяции таких системных гормонально-метаболических нарушений, как ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и особенно дефицит витамина D, которые, находясь между собой в достоверных тесных патофизиологических взаимодействиях, дополнительно приводящих к взаимоотягощению друг друга, одновременно становятся независимыми факторами патогенеза и предикторами АПЖ, способными индуцировать ее у мужчин в более молодом возрасте (объясняя известный «феномен омоложения» многих заболеваний, включая АПЖ) и вызывать более быстрое ее прогрессирование.

В связи с выше сказанным предлагаемые нами практические алгоритмы призваны улучшить проводимую в рутинной урологической практике традиционную диагностику АПЖ и изменить подходы к ведению больных с данным заболеванием с целью улучшения ее патогенетической диагностики и лечения, а, возможно, наметить некоторые конкретные пути ее профилактики за счет раннего выявления и эффективной терапии всех выявленных в ходе обследования больного АПЖ системных гормонально-метаболических факторов в сочетании с проведением стандартной терапии АПЖ рекомендованными в урологии лекарственными препаратами, обладающими преимущественно лишь локальными эффектами на пузырно-простатически-уретральный сегмент мужского уrogenитального тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило высокую частоту сочетания АПЖ с различными системными гормонально-метаболическими нарушениями.

У больных АПЖ в 1,8 раза чаще, чем у мужчин без АПЖ диагностировалось ожирение, которое развивалось у них раньше (в 45-55 лет) и прогрессировало в 2,7 раза быстрее, чем у мужчин без АПЖ.

В 30,0% случаев ожирению при АПЖ сопутствовала лабораторная гиперинсулинемия, которая на фоне нормогликемии отражала формирование инсулинорезистентности, рассматривающейся по современным воззрениям как один из универсальных и ключевых патофизиологических механизмов старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

Частота клинико-лабораторного дефицита тестостерона у больных АПЖ в настоящем исследовании составила 26,2%, что оказалось в 2 раза больше аналогичного показателя для мужчин без АПЖ (13,3%) ($p < 0,05$). Таким образом, практически у каждого четвертого пациента с АПЖ имел место андрогенный дефицит, характерными особенностями которого были достаточно ранняя его манифестация еще в среднем возрасте (45-55 лет) и возраст-ассоциированный характер прогрессирования, что отражало известные тренды возрастной потери тестостерона у мужчин, описанные в научной литературе. При этом наиболее тяжелый дефицит тестостерона наблюдался у больных АПЖ на фоне ожирения.

В ходе настоящей работы проведено пилотное эпидемиологическое исследование, показавшее крайне высокую частоту дефицита витамина D как у мужчин без АПЖ (80,0%), так и у больных АПЖ (84,3%), увеличивающуюся с возрастом в общей мужской популяции, но при этом наиболее тяжелый дефицит витамина D, оцененный по уровню 25(ОН)-витамина D крови выявлялся у больных АПЖ.

Корреляционный анализ показателей гормонально-метаболического статуса больных АПЖ позволил установить ряд достоверных взаимосвязей между ним.

Нами была выявлена отрицательная связь между окружностью талии и уровнем свободного расчетного тестостерона ($n=68$; $r=-0,265$; $p<0,05$); положительная связь между окружностью талии и уровнем инсулина в крови ($n=68$; $r=+0,312$; $p<0,05$); положительная связь между уровнем 25(ОН)-витамина D и уровнем общего тестостерона крови ($n=135$; $r=+0,356$; $p<0,05$).

В общей когорте больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями выявлялись достоверно худшие локальные характеристики АПЖ (более выраженные СНМП/ноктурия/АПЖ, более низкое качество жизни, относительно более высокий уровень общего ПСА крови, более выраженный объем предстательной железы и большее количество остаточной мочи) в отличие от больных АПЖ без гормонально-метаболической дискредитации ($p<0,05$).

По результатам мультифакторного корреляционного анализа у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями прослеживалась достоверная положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p<0,05$); достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r=-0,256$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=-0,212$; $p<0,05$), что позволяло рассматривать ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и дефицит витамина D как важнейшие современные системные независимые гормонально-метаболические патогенетические факторы и предикторы АПЖ, среди которых наше внимание привлек именно дефицит витамина D как наиболее частый, но при этом наименее изученный в отечественной урологической литературе гормональный дефицит, имеющий тенденции к прогрессированию с течением возраста.

Результаты медикаментозной коррекции дефицита витамина D у 40 D-дефицитных больных АПЖ в течение 12 месяцев в рамках предпринятого исследования продемонстрировали позитивные системные гормонально-

метаболические эффекты и локальные эффекты в отношении параметров предстательной железы.

За 12 месяцев терапии препаратом витамина D у больных с АПЖ было отмечено достоверное увеличение уровня общего тестостерона крови на 15,6% (с $14,1 \pm 0,6$ нмоль/л до $16,0 \pm 0,3$ нмоль/л, соответственно; $p < 0,05$), в то время как у больных АПЖ, не получавших препарат витамина D, за указанный период времени средний уровень общего тестостерона крови недостоверно снизился с $13,4 \pm 0,4$ нмоль/л до $13,1 \pm 0,5$ нмоль/л (в среднем на 2,2%) ($p < 0,1$). Несмотря на это, отмечающаяся динамика уровня общего тестостерона крови у больных АПЖ совпадала с данными ранее проведенных исследований, показавших важнейшую физиологическую роль витамина D в регуляции генов стероидогенеза и улучшение тестикулярного стероидогенеза при проведении заместительной терапии витамином D у мужчин.

В течение 12 месяцев проведения терапии препаратом витамина D у больных АПЖ не выявлялось лабораторного прогрессирования инсулинорезистентности, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий между показателями инсулина крови до и после курса лечения ($p < 0,1$), в то же время к 12 месяцу наблюдения у больных АПЖ без терапии показатель гиперинсулинемии достоверно увеличился на 12,6% от исходного (с $17,4 \pm 0,8$ мкЕд/мл до $19,6 \pm 0,9$ мкЕд/мл) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о продолжающемся прогрессировании инсулинорезистентности при отсутствии компенсации дефицита витамина D. Полученные нами данные позволяли утверждать о наличии у витамина D стабилизирующего (антигликемического) метаболического эффекта в отношении инсулинорезистентности, поскольку отсутствие прогрессирования инсулинорезистентности (гиперинсулинемии) обычно свидетельствует об отсутствии ухудшения энергосинтетической и детоксикационной функции клеточных митохондрий и прогрессирования клеточно-тканевой гипоксии. Кроме того, с учетом известных в настоящее время выраженных митогенных эффектов инсулина и его доказанном участии в патогенезе опухолевых заболеваний (в том числе, АПЖ и рака предстательной железы) способность витамина D позитивно

влиять на уровень эндогенного инсулина представляет особый интерес с точки зрения современных превентивных стратегий в урологии и онкологии.

Однако, несмотря на позитивную динамику инсулинорезистентности на фоне медикаментозной терапии дефицита витамина D, аналогичных достоверных позитивных эффектов в отношении уменьшения ожирения у больных АПЖ нами не выявлено ($p < 0,1$), что связано с мультифакторным патогенезом ожирения, исследование которого не входило в задачи настоящего исследования.

Результаты терапии D-дефицитных больных АПЖ в течение 12 месяцев оказались достоверно лучше по сравнению с больными АПЖ без соответствующей терапии также и по изучаемым локальным параметрам предстательной железы. Согласно полученным результатам, медикаментозная компенсация дефицита витамина D у больных АПЖ позволила добиться достоверного улучшения ключевых локальных параметров АПЖ (уменьшения выраженности СНМП/АПЖ, уменьшения частоты ноктурии на 27,5%, уменьшения объема предстательной железы на 22,9% и количества остаточной мочи на 23,3% от исходного, соответственно, в группе лечения; $p < 0,05$) с одновременным позитивным влиянием на системный гормонально-метаболический статус (на андрогенный статус (достоверное увеличение уровня общего тестостерона крови в среднем на 15,6% от исходного к концу терапии) и углеводный обмен (стабилизация имеющейся инсулинорезистентности (гиперинсулинемии); $p < 0,05$) без каких-либо побочных эффектов, с высоким уровнем комплайенса и простатической безопасности (достоверное снижение уровня общего ПСА крови на 36% от исходного), приводя к достоверному улучшению качества жизни больных АПЖ ($p < 0,05$).

Напротив, в группе больных АПЖ с нелеченным дефицитом витамина D в течение 12 месяцев динамического наблюдения отмечался прирост среднего объема предстательной железы на 1,9% (с $40,2 \pm 1,5$ см³ до $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, у витамина D имел место выраженный антипролиферативный эффект, позволявший стабилизировать и даже достоверно уменьшить объем предстательной железы при АПЖ.

Никаких побочных эффектов, связанных с приемом препарата витамина D, не выявлено ни в одном наблюдении. Все пациенты, получавшие препарат витамина D, отметили высокий комплайнс терапии (однократный прием в течение суток) и ее доступную цену, что крайне важно при условии необходимости пожизненного приема витамина D, и зачастую в рутинной клинической практике именно фармако-экономические аспекты терапии определяют приверженность к ней со стороны пациентов.

Мы полагаем, что медикаментозную компенсацию дефицита витамина D следует рассматривать как эффективную и безопасную фармакотерапевтическую опцию «первой линии» при лечении АПЖ, поскольку она определяет как самостоятельные позитивные простатические антипролиферативные эффекты, так и эффекты, связанные с улучшением клинического течения ассоциированных с дефицитом витамина D дефицита тестостерона и инсулинорезистентности (стероидогенез-индуцирующий, антигликемический, антигипоксический, митохондриально-протективный), рассматривающихся в настоящее время как важнейшие системные гормонально-метаболические факторы патогенеза АПЖ. При этом совершенно очевидно, что эффективной профилактической фармакологической опцией витамина D в отношении АПЖ можно считать только пожизненный его прием.

Таким образом, в связи с высокой частотой, относительно ранней хронологией развития и доказанными корреляционными связями изучаемых системных гормонально-метаболических нарушений с локальными параметрами предстательной железы АПЖ с позиций междисциплинарного подхода следует рассматривать как системное заболевание, что обосновывает внедрение принципиально нового практического алгоритма диагностического поиска и последующей патогенетической фармакотерапии АПЖ, основанного на активном выявлении и коррекции ключевых гормонально-метаболических нарушений у всех первичных больных АПЖ, начиная с 45-летнего возраста.

Для амбулаторной урологической практики минимально достаточным с точки зрения обоснованной целесообразности и в то же время оптимальным с

точки зрения стоимости и информативности объемом гормонально-метаболического экспресс-скрининга у всех первичных больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями можно считать: измерение окружности талии (диагностика ожирения); выявление кожных маркеров (черный акантоз/рецидивирующий кожный папилломатоз) и определение плазменных уровней глюкозы и инсулина (диагностика инсулинорезистентности); определение плазменного уровня 25(ОН)-витамина D (диагностика дефицита витамина D); анкетирование по опроснику AMS и определение плазменных уровней общего тестостерона и ГСПС с последующим расчетом показателя свободного тестостерона (диагностика дефицита тестостерона).

Развитие современной медицины по междисциплинарному и персонализированному принципу предполагает, чтобы указанные системные факторы патогенеза АПЖ логически вошли в поле зрения урологов, которые бы научились диагностировать их с применением простых и информативных тестов у всех первичных больных и далее в тесном взаимодействии с врачами других специальностей обеспечили бы пациентам не только традиционную терапию АПЖ, но и системную гормонально-метаболическую терапию, что улучшит конечные результаты фармакотерапии и качество жизни пациентов.

Для практического решения выше указанных задач по результатам исследования была разработана собственная оригинальная гормонально-метаболическая модель патогенеза АПЖ и соответствующие ей оптимизированные алгоритмы диагностики и тактики ведения больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями.

ВЫВОДЫ

1. У больных АПЖ с высокой частотой наблюдаются фоновые системные гормонально-метаболические нарушения (дефицит 25(ОН)-витамина D – 84,3%, ожирение – 42,5%, инсулинорезистентность – 30,0% и дефицит тестостерона – 26,2%). При этом выявлены корреляционные связи между степенью выраженности ожирения и свободным тестостероном (отрицательная связь, $p < 0,05$), между степенью выраженности ожирения и сывороточным инсулином (положительная связь, $p < 0,05$), между сывороточными уровнями 25(ОН)-витамина D и общего тестостерона (положительная связь, $p < 0,05$).
2. Установлены достоверные связи между ожирением, плазменными уровнями инсулина и 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы; между уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи; выявлялись более выраженные СНМП/ноктурия, более низкое качество жизни, более высокий уровень общего ПСА крови, более выраженный объем предстательной железы и остаточной мочи в отличие от больных АПЖ без гормонально-метаболической дискредитации.
3. Показано, что медикаментозная терапия дефицита 25(ОН)-витамина D в течение 12 месяцев приводит к достоверному уменьшению выраженности СНМП/ноктурии, уменьшению объема предстательной железы и остаточной мочи, увеличению уровня общего тестостерона на 15,6% и стабильной регрессии инсулинорезистентности.
4. Представлена собственная модель патогенеза, основанная на влиянии системных гормонально-метаболических факторов на развитие и прогрессирование аденомы предстательной железы и разработаны алгоритмы ведения больных, предполагающие одновременную коррекцию гормонально-метаболических нарушений и проведение стандартной терапии АПЖ, что позволило уменьшить частоту noctурии на 27,5%, объём предстательной железы на 22,9% и количество остаточной мочи на 23,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. АПЖ с позиций современной урологии должна рассматриваться как системное гормонально-метаболическое возраст-ассоциированное прогрессирующее заболевание, имеющее тенденции к своему существенному омоложению.
2. Высокая частота и патогенетическая роль системных гормонально-метаболических нарушений при АПЖ диктуют практическую необходимость включения в протоколы диагностики экспресс-скрининг гормонально-метаболического баланса организма у всех первичных больных АПЖ, начиная с 45 лет.
3. В амбулаторной урологической практике необходимо применение оптимального объема гормонально-метаболического экспресс-скрининга, включающего: измерение окружности талии (диагностика ожирения); выявление кожных маркеров (черный акантоз/рецидивирующий кожный папилломатоз); определение плазменных уровней глюкозы и инсулина (диагностика инсулинорезистентности); определение плазменного уровня 25(ОН)-витамина D (диагностика дефицита витамина D); анкетирование по опроснику AMS и определение плазменных уровней общего тестостерона и ГСПС с последующим расчетом показателя свободного тестостерона (диагностика дефицита тестостерона).
4. Лабораторная диагностика и последующая медикаментозная ликвидация дефицита витамина D должна рассматриваться как фундаментальная метаболическая терапия «первой линии» у всех D-дефицитных больных до проведения всех других вариантов фармакотерапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АЗТ	– андрогенозаместительная терапия
АПЖ	– аденома предстательной железы
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГАМП	– гиперактивный мочевого пузыря
ГСПС (СССГ)	– глобулин, связывающий половые стероиды (секс-стероид-связывающий глобулин)
ДТ	– дефицит тестостерона
ИВО	– инфравезикальная обструкция
ИЛ	– интерлейкин
ИМП	– инфекции мочевых путей
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИФР-1	– инсулиноподобный фактор роста-1
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МИЭФ-5	– международный индекс эректильной функции
МС	– метаболический синдром
НИЗ	– неинфекционные заболевания
ОЗМ	– острая задержка мочеиспускания
ОТ	– окружность талии
ПЖ	– предстательная железа
ПРИ	– пальцевое ректальное исследование
ПСА	– простатический специфический антиген
СД-2 типа	– сахарный диабет 2 типа
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей

СХТБ	– синдром хронической тазовой боли
ТГ	– триглицериды
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР	– трансуретральная резекция
УЗ-ДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДЭ-5	– фосфодиэстераза 5 типа
ХП	– хронический простатит
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭД	– эректильная дисфункция
5-α-ДГТ	– 5- α -дигидротестостерон
5αP	– 5- α -редуктаза
AMS	– шкала оценки симптомов возрастного гипогонадизма
CPSI	– Chronic Prostatitis Symptom Index (индекс симптомов хронического простатита)
EAU	– Европейская Ассоциация Урологов
eNOS	– эндотелиальная NO-синтаза
IDF	– Международная федерация диабета
IPSS-QL	– Международная шкала простатических симптомов и качества жизни пациентов
M	– средняя величина
m	– средняя ошибка средней величины
NIH	– Национальный институт здоровья США
nNOS	– нейрональная NO-синтаза
NO	– оксид азота
NOS	– NO-синтаза
p	– показатель доверительного интервала
r	– критерий Спирмена
t	– критерий Стьюдента

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2014. – № 2. – С. 4-10.
2. Андрогенный дефицит и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с метаболическим синдромом: нет ли противоречия? (обзор литературы) / В.И. Кирпатовский, Е.В. Фролова, О.Н. Надточий [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 10-19.
3. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, С.С. Апетов [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2013. – № 4. – С. 40-48.
4. Бернштейн, Л.М. Антидиабетический бугуанид метформин и онкологическая заболеваемость / Л.М. Бернштейн // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 3-6.
5. Бесплатный и биодоступный тестостероновый калькулятор: [сайт]. – URL: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
6. Бутрова, С.А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома / С.А. Бутрова // Трудный пациент. – 2007. – № 6-7. – С. 31-34.
7. Васильев, Д.А. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные новообразования: степень риска и меры воздействия / Д.А. Васильев, Н.В. Семенова, Л.М. Бернштейн // Рос. онкол. журн. – 2008. – № 3. – С. 49-54.
8. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Д.А. Гусакова [и др.] //

- Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – № 27. – С. 38-47.
9. Гаджиева, З.К. Нарушения мочеиспускания / З.К. Гаджиева, Ю.Г. Аляев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
 10. Глазнева, С.Ю. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин с расстройствами мочеиспускания : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Глазнева С.Ю. – Санкт-Петербург, 2011. – 111 с.
 11. Громов, А.И. Ультразвуковое исследование предстательной железы / А.И. Громов, В.В. Капустин. – Москва: Шико, 2014. – 232 с.
 12. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
 13. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российские клинические рекомендации / руководители: И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – Москва, 2015. – 75 с.
 14. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / рабочая группа: Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
 15. Жиленко, М.И. Распространенность дефицита/недостаточности витамина D в рутинной клинической практике / М.И. Жиленко, Д.А. Гусакова, И.А. Тюзиков // Вопр. диетологии. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 10-15.
 16. Жуков, О.Б. Влияние андрогенозаместительной терапии на гемодинамические параметры интраорганного кровотока органов-мишеней тестостерона / О.Б. Жуков, А.Р. Зубарев, Л.Г. Кульченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – № 1. – С. 31-35.
 17. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.
 18. Квартет здоровья – новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: витамин D, возможности наружного и внутреннего

- применения / Л.О. Ворслов, И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин [и др.] // Косметика и медицина. – 2015. – № 4. – С. 56-64.
19. Кирпатовский, В.И. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания / В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, С.А. Голованов // Эксперим. и клин. урология. – 2016. – № 4. – С. 4-12.
 20. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т. / гл. ред. В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 928 с.
 21. Коган, М.И. Влияние андрогензаместительной терапии на симптомы нижних мочевых путей / М.И. Коган, Р.Т. Савзиханов // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – Т. 10, № 2 : Материалы Междунар. Конгр. по андрологии (Сочи, Дагомыс, 2009). – С. 133-134.
 22. Ксенева, С.И. Влияние немедикаментозной коррекции метаболического синдрома на состояние предстательной железы у пациентов молодого возраста / С.И. Ксенева, З.А. Юрмазов, В.В. Удут // Евразийский Союз Ученых. – 2016. – № 23, ч. 2. – С. 64-66.
 23. Магамадов, Э.Л. Лечение возрастного андрогенного дефицита на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Магамадов Э.Л. – Москва, 2015. – 80 с.
 24. Майоров, А. Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19-23.
 25. Метаболический синдром: влияние на прогрессирование ДГПЖ, симптомов нижних мочевых путей и эффективность терапии ДГПЖ / В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, О.Н. Надточий [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2017. – № 1. – С. 74-83.
 26. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования

- ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4-11.
27. Наркевич, А.Н. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 68, № 4. – С. 9.
 28. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении / Г.Я. Масленникова, С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 9-13.
 29. Обследование мужчины / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов. – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва: Практическая медицина, 2016. – 156 с.
 30. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – № 27. – С. 66-79.
 31. Плещева, А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А.В. Плещева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 33-42.
 32. Расин, М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М.С. Расин // Эксперим. и клин. урология. – 2016. – № 1. – С. 52-56.
 33. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 34. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу гипогонадизма у мужчин / Б. Люненфельд, Г.Ж. Мсхалая, М. Цицман [и др.] // Обследование мужчины / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов. – Москва : Практическая медицина, 2016. – С. 93-127.

35. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ / В.И. Кирпатовский, К.Г. Мкртчян, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко // Эксперим. и клин. урология. – 2013. – № 2. – С. 38-45.
36. Сивков, А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд / А.В. Сивков // Урология сегодня. – 2010. – № 6. – С. 7-11.
37. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы (литературный обзор) / И.А. Тюзиков, А.М. Фомин, С.Ю. Калинин, А.Г. Мартов // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 4-12.
38. Тюзиков, И.А. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, С.Ю. Калинин // Урология. – 2015. – № 5. – С. 66-69.
39. Тюзиков, И.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 3. – С. 32-53.
40. Тюзиков, И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией / И.А. Тюзиков // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 4. – С. 34-39.
41. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
42. Яковлев, В.М. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий / В.М. Яковлев, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2008. – 208 с.
43. Ярмamedов, Д.М. Метод доверительных интервалов в биологических и медицинских исследованиях / Д.М. Ярмamedов, В.А. Липатов // Innova. – 2016. – № 3 (4). – С. 13-15.

44. 5 α -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents / D.E. Livingstone, P. Barat, E.M. Di Rollo [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, Iss. 2. – P. 447-458.
45. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997 / A.V. Sarma, D.J. Jacobson, M.E. McGree [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173, Iss. 6. – P. 2048-2053.
46. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation / A. Booth, A. Magnuson, J. Fouts, M.T. Foster // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2016. – Vol. 26, Iss. 1. – P. 25-42.
47. Age and Obesity Promote Methylation and Suppression of 5 α -Reductase 2: Implications for Personalized Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia / S.K. Bechis, A.G. Otsetov, R. Ge [et al.] // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 194, Iss. 4. – P. 1031-1037.
48. Agrawal, A. Metabolic syndrome and BPH: What do we know? / A. Agrawal // *Med. J. Armed Forces India*. – 2017. – Vol. 73, Iss. 1. – P. 102-103.
49. Alberti, K.G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23, Iss. 5. – P. 469-480.
50. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from Chinese male population survey / Y. Gao, M.J. Wang, H.Y. Zhang [et al.] // *Urology*. – 2012. – Vol. 79, Iss. 1. – P. 194-201.
51. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in a 4666 European men cohort / P. Pashootan, G. Ploussard, A. Cocaul [et al.] // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 116, Iss. 1. – P. 124-130.
52. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men / K. Nimptsch, E.A. Platz, W.C. Willett, E. Giovannucci // *Clin. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 77, Iss. 1. – P. 106-112.
53. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey / V. Kupelian, K.T. McVary, S.A. Kaplan [et al.] // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182, Iss. 2. – P. 616-624.

54. Aumüller, G. Benign prostatic hyperplasia and growth factors: mechanisms and hypotheses / G. Aumüller // *Der Urologe. Ausg.* – 1992. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 159-165.
55. Axonal transport in a peripheral diabetic neuropathy model: sex-dimorphic features / M. Pesaresi, S. Giatti, R. Spezzano [et al.] // *Biol. Sex Differ.* – 2018. – Vol. 9, Iss. 1. – Art. 6. – URL: <http://doi.org/10.1186/s13293-018-0164-z>.
56. Azzouni, F. Role of 5 α -reductase inhibitors in benign prostatic diseases / F. Azzouni, J. Mohler // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2012. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 222-230.
57. Balthazart, J. Steroid metabolism in the brain: From bird watching to molecular biology, a personal journey / J. Balthazart // *Horm. Behav.* – 2017. – Vol. 93. – P. 137-150.
58. Belfiore, A. Insulin receptor and cancer / A. Belfiore, R. Malaguarnera // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 125-147.
59. Benign prostatic enlargement can be influenced by metabolic profile: results of a multicenter prospective study / M. Gacci, A. Sebastianelli, M. Salvi [et al.] // *BMC Urology.* – 2017. – Vol. 17, Iss. 1. – Art. 22. – URL: <http://doi.org/10.1186/s12894-017-0211-9>.
60. Benign prostatic hyperplasia (BPH): prevalence in general practice and practical approach of French general practitioners. Results of a study based on 17,953 patients / P. Costa, K. Ben Naoum, M. Boukaram [et al.] // *Prog. Urol. [France].* – 2004. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 33-39.
61. Benign Prostatic Hyperplasia, Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Metaflammation the Link? / G.I. Russo, S. Cimino, T. Castelli [et al.] // *Prostate.* – 2016. – Vol. 76, Iss. 16. – P. 1528-1535.
62. Bennett, A.L. Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis / A.L. Bennett, C.J. Lavie // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 996. – P. 185-192.
63. Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D / D. Bikle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 26-34.
64. Blomberg, J.M. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa / J.M. Blomberg, S. Dissing // *Steroids.* – 2012. – Vol. 77, Iss. 10. – P. 903-909.

65. Brown adipose tissue as a secretory organ / F. Villarroya, R. Cereijo, J. Villarroya, M. Giralt // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 26-35.
66. Bruno, R.M. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels / R.M. Bruno, K.D. Reesink, L. Ghiadoni // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 121-128.
67. Bruyère, O. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies / O. Bruyère, E. Cavalier, J. Y. Reginster // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2017. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 498–503.
68. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and components of the metabolic syndrome / S.A. Kaplan, H. Fisch, S.J. Berriman [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, Suppl. – P. 497-498. – Abstract 1508.
69. Challa, A.S. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update / A.S. Challa, S.E.Makariou, E.C. Siomou // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 28, Iss. 11-12. – P. 1235-1245.
70. Chan, Y.X. Dihydrotestosterone and cancer risk / Y.X. Chan, B.B.Yeap // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2018. – Vol. 25, Iss. 3. – P. 209-217.
71. Chughtai, B. α -Blockers, 5- α -Reductase Inhibitors, Acetylcholine, β 3 Agonists, and Phosphodiesterase-5s in Medical Management of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: How Much Do the Different Formulations Actually Matter in the Classes? / B. Chughtai, D. Thomas, S. Kaplan // *Urol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 43, Iss. 3. – P. 351-356.
72. Coles, C.A. Adipokines in Healthy Skeletal Muscle and Metabolic Disease / C.A. Coles // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 900. – P. 133-160.
73. Comeglio, P. Opposite effects of tamoxifen on metabolic syndrome-induced bladder and prostate alterations: a role for GPR30/GPER? / P. Comeglio, A. Morelli, I. Cellai // *Prostate.* – 2014. – Vol. 74, Iss. 1. – P. 10-28.
74. Cost analysis of fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin compared with concomitant dutasteride and tamsulosin monotherapy in patients with benign

- prostatic hyperplasia in Canada / A. Sayani, A. Ismaila, A. Walker [et al.] // Can. Urol. Assoc. J. – 2014. – Vol. 8, Iss. 1-2. – P. E1-7. – URL: <http://doi.org/10.5489/cuaj.755>.
75. Dawson-Hughes, B. Vitamin D and muscle function / B. Dawson-Hughes // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 173. – P. 313-316.
 76. Deficiency of vitamin D and elevated aldosterone in prostate hyperplasia / S. Yalçinkaya, E. Eren, M. Eroglu [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 441-446.
 77. DeLay, K.J. Testosterone and the Prostate: Artifacts and Truths / K.J. DeLay, T.S. Kohler // Urol. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 43, Iss. 3. – P. 405-412.
 78. Demir, O. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir, K. Akgul, Z. Akar // Aging Male. – 2009. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 29-34.
 79. Di Bello, J.R. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large cross-sectional, UK epidemiological study / J.R. Di Bello, C. Ioannou, J. Rees // BJU Int. – 2016. – Vol. 117, Iss. 5. – P. 801-808.
 80. Diabetic neuropathic pain: a role for testosterone metabolites / D. Calabrese, S. Giatti, S. Romano [et al.] // J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 221, Iss. 1. – P. 1-13.
 81. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications / K. Wang, D.D. Fan, S. Jin [et al.] // Asian J. Androl. – 2014. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 274-279.
 82. Differential insulin and steroidogenic signaling in insulin resistant and non-insulinresistant human luteinized granulosa cells-A study in PCOS patients / M. Belani, A. Deo, P. Shah [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018. – Vol. 178. – P. 283-292.
 83. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia / G. Andriole, N. Bruchovsky, L.W. Chung [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, Iss. 4, Pt. 1. – P. 1399-1403.

84. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels / R.S. Swerdloff, R.E. Dudley, S.T. Page [et al.] // *Endocrin. Rev.* – 2017. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 220-254.
85. Dix, C.F. The role of vitamin D in adipogenesis / C.F. Dix, J.L. Barclay, O.R.L. Wright // *Nutr. Rev.* – 2018. – Vol. 76, Iss. 1. – P. 47-59.
86. EAU Guidelines on Male Hypogonadism / G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi [et al.]. – European Association of Urology, 2017. – 24 p.
87. Effect of vitamin D on endothelial progenitor cells function / Y. Hammer, A. Soudry, A. Levi [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, Iss. 5. – Art. e0178057. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178057>.
88. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men / J. Khoo, C. Piantadosi, S. Worthley, G. A. Wittert // *Int. J. Obesity.* – 2010. – Vol. 34, Iss. 9. – P. 1396-1403.
89. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes / A. Haider, A. Yassin, G. Doros, F. Saad // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. 683515. – 15 p. – URL: <https://doi.org/10.1155/2014/683515>.
90. Effects of obesity on prostate volume and lower urinary tract symptoms in Korean men / G.W. Kim, S.W. Doo, W.J. Yang, Y.S. Song // *Korean J. Urol.* – 2010. – Vol. 51, Iss. 5. – P. 344-347.
91. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men a meta-analysis / A.M. Isidori, E. Giannetta, E.A. Greco [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 280-293.
92. Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2DM: a meta-analysis of randomized controlled trials / K.S. Zhang, M.J. Zhao, Q. An [et al.] // *Andrology.* – 2018. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 37-46.
93. Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome / J. Rodríguez-Tolra, J. Torremude Bareda, L. Del Rio [et al.] // *Aging Male.* – 2013. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 184-190.

94. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials / M. Grossmann, R. Hoermann, G. Wittert, B.B. Yeap // *Clin. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 83, Iss. 3. – P. 344-351.
95. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review / G.I. Russo, T. Castelli, D. Urzi [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 11. – P. 982-990.
96. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia / S. La Vignera, R.A. Condorelli, G.I. Russo [et al.] // *Andrology.* – 2016. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 404-411.
97. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in aggerent arterioles / S. Ito, L.A. Juncos, N. Nushiro [et al.] // *Hypertension.* – 1991. – Vol. 17, Iss. 6, Pt. 2. – P. 1052-1056.
98. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A.E. Calogero, G. Burgio, R.A. Condorelli [et al.] // *Aging Male.* – 2019. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 1-8.
99. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil / M. Pereira-Santos, J.Y.G.D. Santos, G.Q. Carvalho [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59, Iss. 13. – P. 2102-2109.
100. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, Iss. 7. – P. 1911-1930.
101. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone / A.E. Heufelder, F. Saad, M.C. Bunck, L. Gooren // *J. Androl.* – 2009. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 726-733.
102. Fourcade, R.O. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European

- countries / R.O. Fourcade, N. Théret, C. Taïeb // BJU Int.. – 2008. – Vol. 101, Iss. 9. – P. 1111-1118.
103. Francis, J.C. Prostate Organogenesis / J.C. Francis, A. Swain // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2017. – Vol. 8, Iss. 7. – Art. a030353.
 104. Ghosn, J. Vitamin D and infectious diseases / J. Ghosn, J. P. Viard // Presse Méd. – 2013. – Vol. 42, Iss. 10. – P. 1371-1376.
 105. Gorbachinsky, I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar, D.G. Assimos // Rev. Urol. – 2010. – Vol. 12, Iss. 4. – P. 157-180.
 106. Growth factor, cytokine, and vitamin D receptor polymorphisms and risk of benign prostatic hyperplasia in a community-based cohort of men / R.J. Mullan, E.J. Bergstralh, S.A. Farmer [et al.] // Urology. – 2006. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 300-305.
 107. Hamid, A.R. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity / A.R. Hamid, R. Umbas, C.A. Mochtar // Acta Med. Indonesiana. – 2011. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 59-65.
 108. Hammarsten, J. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia / J. Hammarsten, B. Hogstedt // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 39, Iss. 2. – P. 151-158.
 109. Himsworth, H.P. Insulin-sensitive and Insulin-insensitive types diabetes mellitus / H.P. Himsworth, R.B. Kerr // Clin. Sci. – 1939. – Vol. 4. – P. 119-152.
 110. Holick, M.F. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health / M.F. Holick // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2002. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 87-98.
 111. Horton, R. Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I / R. Horton, V. Pasupuletti, I. Antonipillai // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, Iss. 2. – P. 447-451.
 112. Human prostatic urethra expresses vitamin D receptor and responds to vitamin D receptor ligation / P. Comeglio, A.K. Chavalmane, B. Fibbi [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2010. – Vol. 33, Iss. 10. – P. 730-738.

113. Hyperlipidemia is associated with an increased risk of clinical benign prostatic hyperplasia / H.J. Shih, C.J. Huang, J.A. Lin [et al.] // *Prostate*. – 2018. – Vol. 78, Iss. 2. – P. 113-120.
114. Impact of metabolic status on the association of serum vitamin D with hypogonadism and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia / S.G. Park, J.K. Yeo, D.Y. Cho, M.G. Park // *Aging Male*. – 2018. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 55-59.
115. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men / X. Zhang, X. Zong, Y. Liu [et al.] // *Urol. Int*. – 2014. – Vol. 93, Iss. 2. – P. 214-219.
116. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis / R.D. Motrich, E. van Etten, J. Depovere [et al.] // *J. Autoimmunity*. – 2009. – Vol. 32, Iss. 2. – P. 140-148.
117. Impact of vitamin D supplementation on endothelial and inflammatory markers in adults: A systematic review / T. Agbalalah, S.F. Hughes, E.J. Freeborn, S. Mushtaq // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. – 2017. – Vol. 173. – P. 292-300.
118. Instant 2006: cardiometabolic markers in subjects with lower urinary tract symptoms in the French general population / F. Desgrandchamps, F. Haab, P. Coloby [et al.] // *Eur. Urol. Suppl*. – 2008. – Vol. 7, Suppl. – P. 130. – Abstract 237.
119. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis / A. Kasprzak, W. Kwasniewski, A. Adamek, A. Gozdicka-Jozefiak // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res*. – 2017. – Vol. 772. – P. 78-104.
120. Insulin-like growth factor (IGF)-I controls prostate fibromuscular development: IGF-I inhibition prevents both fibromuscular and glandular development in eugonadal mice / D.L. Kleinberg, W. Ruan, D. Yee [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, Iss. 3. – P. 1080-1088.
121. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? / E.A. Jannini, G.L. Gravina, A. Morgentaler [et al.] // *J. Sex. Med*. – 2011. – Vol. 8, Iss. 4. – P. 946-955.

122. Kaneko, I. Update on recent progress in vitamin D research. Vitamin D and muscle tissues / I. Kaneko, K. I. Miyamoto, T. Nikawa // Clin. Calcium. – 2017. – Vol. 27, Iss. 11. – P. 1571-1578.
123. Kelly, D.M. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease / D.M. Kelly, T.H. Jones // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 217, Iss. 3. – P. 25-45.
124. Kim, E.H. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia / E.H. Kim, J.A. Brockman, G.L. Andriole // Asian J. Urol. – 2018. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 28-32.
125. Kirby, R. Improving lower urinary tract symptoms in BPH / R. Kirby // Practitioner. – 2011. – Vol. 255, № 1739. – P. 15-19.
126. Lim, K.B. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia / K.B. Lim // Asian J. Urol. – 2017. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 148-151.
127. Linking pre-diabetes with benign prostatic hyperplasia. IGFBP-3: a conductor of benign prostatic hyperplasia development orchestra? / I. Protosaltis, A. Ploumidis, T.N. Sergeantanis [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8, Iss. 12. – P. e81411. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081411>.
128. Liss, M.A. Prostate cancer prevention with 5-alpha reductase inhibitors: concepts and controversies / M.A. Liss, I.M. Thompson // Curr. Opin. Urol. – 2018. – Vol. 28, Iss. 1. – P. 42-45.
129. Losecaat Vermeer, A.B. Competition, testosterone, and adult neurobehavioral plasticity / A.B. Losecaat Vermeer, I. Riečanský, C. Eisenegger // Prog. Brain Res. – 2016. – Vol. 229. – P. 213-238.
130. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia / M.A. Haghsheini, D. Mellström, C.J. Behre [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, Iss. 2. – P. 608-614.
131. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes. The Health in Men Study / Z. Hyde, P.E. Norman, L. Flicker [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, Iss. 1. – P. 179-189.
132. Low, S. Review on epidemic of obesity / S. Low, M.C. Chin, M. Deurenberg-Yap // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2009. – Vol. 38, Iss. 1. – P. 57-59.

133. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis / P. Lucato, M. Solmi, S. Maggi [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 100. – P. 8-15.
134. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement / M.A. Haghsheno, D. Mellstrom, R. Peeter [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2015. – Vol. 49, Iss. 2. – P. 155-161.
135. Luo, L. Adipose tissue in control of metabolism / L. Luo, M. Liu // *J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 231, Iss. 3. – P. 77-99.
136. Men with hypertension are more likely to have severe lower urinary tract symptoms and large prostate volume / E.C. Hwang, S.O. Kim, D.H. Nam [et al.] // *Low. Urin. Tract Symptoms*. – 2015. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 32-36.
137. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients / C. Zou, D. Gong, N. Fang, Y. Fan // *World J. Urol.* – 2016. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 281-289.
138. Meta-analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and benign prostatic hyperplasia risk / X.T. Zeng, Q.S. Yao, H. Weng [et al.] // *Mol. Boil. Reports*. – 2014. – Vol. 41, Iss. 10. – P. 6713-6717.
139. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Cai, Y. Tian, T. Wu [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 146-152.
140. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update / H.Y. Ngai, K.S. Yuen, C.M. Ng [et al.] // *Asian J. Urol.* – 2017. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 164-173.
141. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? / A. Ryl, I. Rotter, T. Miazgowski [et al.] // *Diabet. Metab. Syndr.* – 2015. – Vol. 7. – Article 94. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0089-1>.
142. Molecular correlates in urine for the obesity and prostatic inflammation of BPH/LUTS patients / P. Tyagi, S.S. Motley, T. Koyama [et al.] // *Prostate*. – 2018. – Vol. 78, Iss. 1. – P. 17-24.

143. Muller, M. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years / M. Muller, I. den Tonkelaar, J.H. Thijssen // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, Iss. 6. – P. 583-589.
144. Nabi, G. High prevalence of vitamin D deficiency and cancer in Saudi Arabian populations: Can we hypothesize a link? / G. Nabi, Y. Hobani, M. Sarwat // *Med. Hypotheses.* – 2015. – Vol. 85, Iss. 2. – P. 117-119.
145. Ness, R.A. The role of vitamin D in cancer prevention / R.A. Ness, D.D. Miller, W. Li // *Chin. J. Nat. Med.* – 2015. – Vol. 13, Iss. 7. – P. 481-497.
146. Nguyen, T.V. Developmental effects of androgens in the human brain / T.V. Nguyen // *J. Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 30, Iss. 2. – Art. e12486. – URL: <https://doi.org/10.1111/jne.12486>.
147. Nicholson, T.M. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future / T.M. Nicholson, W.A. Ricke // *Differentiation.* – 2011. – Vol. 82, Iss. 4-5. – P. 184-199.
148. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P.R. Costa, A.M. Assis [et al.] // *Obesity Rev.* – 2015. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 341-349.
149. Obesity as a Risk Factor for Prostatic Enlargement: A Retrospective Cohort Study in Korea / J.H. Jung, S.V. Ahn, J.M. Song [et al.] // *Int. Neurourol. J.* – 2016. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 321-328.
150. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome and Risk for Cancer / V. Forte, A. Pandey, R. Abdelmessih [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2012. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 143-162.
151. Okazaki, R. Vitamin D and cancer / R. Okazaki // *Clin. Calcium.* – 2014. – Vol. 24, Iss. 8. – P. 1193-1199.
152. Overactive bladder: is there a link with metabolic syndrome in men? / M.G. Kirby, A. Wagg, L. Cardozo [et al.] // *Neurourol. Urodynamics.* – 2010. – Vol. 29, Iss. 8. – P. 1360-1364.

153. Park, I.I. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus BPH-derived prostate stromal cell / I.I. Park, Q. Zhang, V. Liu // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, Iss. 10. – P. 4594-4605.
154. Parsons, J.K. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms / J.K. Parsons, C. Kashefi // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53, Iss. 6. – P. 1228-1235.
155. Plasma precursors of estrogen. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age / D.L. Hemsell, J.M. Grodin, P.F. Brenner [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1974. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 476-479.
156. Population Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study/ D.E. Irwin, I. Milsom, S. Hunskaar [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50, Iss. 6. – P. 1306-1315.
157. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men / A.R. Zlotta, S. Egawa, D. Pushkar [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, Iss. 4. – P. 619-622.
158. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia / C. Ceylan, A. Serel, O.G. Doluoglu [et al.] // *Urol. J.* – 2014. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 1067-1071.
159. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD / V. Kumar, A.K. Yadav, A. Lal [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, Iss. 10. – P. 3100-3108.
160. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, Iss. 12. – P. 1595-1607.
161. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 4-12.
162. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis / L.C. Brant,

- N. Wang, F.M. Ojeda [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. e004199. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004199>.
163. Relationship between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome in a community based elderly population / H.K. Park, H.W. Lee, K.S. Lee [et al.] // Urology. – 2008. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 556-560.
 164. Relationship between Metabolic Syndrome and Predictors for Clinical Benign Prostatic Hyperplasia Progression and International Prostate Symptom Score in Patients with Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms / S. Zhao, C. Chen, Z. Chen [et al.] // Urol. J. – 2016. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 2717-2726.
 165. Relationship between serum sex hormones levels and degree of benign prostate hyperplasia in Chinese aging men / Q.S. Zeng, C.L. Xu, Z.Y. Liu [et al.] // Asian J. Androl. – 2012. – Vol. 14, Iss. 5. – P. 773-777.
 166. Relationship between vitamin D receptor gene Fok I polymorphisms and benignprostatic hyperplasia complicated by histological prostatitis / L. Ruan, W.D. Zhong, Z.M. Li, X. Hua // Nat. J. Androl. – 2011. – Vol. 17, Iss. 10. – P. 880-883.
 167. Robert, G. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis / G. Robert, A. Descazeaud, N. Nicolaiew // Prostate. – 2009. – Vol. 69, Iss. 16. – P. 1774-1780.
 168. Rohrmann, S. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / S. Rohrmann, A.M. De Marzo, E. Smith // Prostate. – 2005. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 27-33.
 169. Rosen, S. Sex differences in neuroimmunity and pain / S. Rosen, B. Ham, J.S. Mogil // J. Neurosci. Res. – 2017. – Vol. 95, Iss. 1-2. – P. 500-508.
 170. Saad, F. Testosterone Therapy and Glucose Homeostasis in Men with Testosterone Deficiency (Hypogonadism) / F. Saad // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 1043. – P. 527-558.
 171. Selective estrogen receptor modulators regulate stromal proliferation in human benign prostatic hyperplasia by multiple beneficial mechanisms – action of two new

- agents / R. Kumar, V. Verma, A. Sarswat [et al.] // *Invest. New Drugs*. – 2012. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 582-593.
172. Sexual steroids in serum and prostatic tissue of human non-cancerous prostate (STERPROSER trial) / Y. Neuzillet, J.P. Raynaud, C. Radulescu [et al.] // *Prostate*. – 2017. – Vol. 77, Iss. 15. – P. 1512-1519.
 173. Shidaifat, F. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate / F. Shidaifat, Y.C. Lin // *Life Sci*. – 2012. – Vol. 91, Iss. 5-6. – P. 194-198.
 174. Shoelson, S.E. Obesity, inflammation, and insulin resistance / S.E. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, Iss. 6. – P. 2169-2180.
 175. Standards of Medical Care in Diabetes / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12-54.
 176. Sun, Y. Androgen deprivation causes epithelial-mesenchymal transition in the prostate: implications for androgen-deprivation therapy / Y. Sun, B.E. Wang, K.G. Leong // *Cancer Res*. – 2012. – Vol. 72, Iss. 2. – P. 527-536.
 177. Sun, Y. Molecular Imaging of IGF-1R in Cancer / Y. Sun, X. Sun, B. Shen // *Mol. Imaging*. – 2017. – Vol. 16. – 6 p. – URL: <https://doi.org/10.1177/1536012117736648>.
 178. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males / R. Jorde, G. Grimnes, M.S. Hutchinson [et al.] // *Horm. Metab. Res*. – 2013. – Vol. 45, Iss. 9. – P. 675-681.
 179. Tan, R.S. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience / R.S. Tan, K.R. Cook, W.G. Reilly // American Association of Clinical Endocrinologists 23rd Annual Scientific and Clinical Congress, Las Vegas, Nevada, May 13-18, 2014. – Abstract 1353.
 180. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis / Q.M. Yao, B. Wang, X.F. An [et al.] // *Endocr. Connect*. – 2018. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 220-231.

181. Testosterone with dutasteride, but not anastrozole, improves insulin sensitivity in young obese men: a randomized controlled trial / P.S. Juang, S. Peng, K. Allehmazdeh [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 563-573.
182. The comparison between vitamin d concentration in upper silesia patients with prostatecancer and with benign prostatic hyperplasia / K. Wieczorek, R.S. Brackowski, M. Skrzypek [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2015. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 207-211.
183. The impact of diabetes type 2 in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia / K. Stamatiou, M. Lardas, E. Kostakos [et al.] // *Advances in urology.* – 2009. – Vol. 2019. – Article 818965. – 3 p. – UTL: <https://doi.org/10.1155/2009/818965>.
184. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms / G.T. Kedia, S. Uckert, U. Jonas [et al.] // *World J. Urol.* – 2008. – Vol. 26, Iss. 6. – P. 603-609.
185. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China: evidence from epidemiological surveys / W. Wang, Y. Guo, D. Zhang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 13546. – URL: <http://doi.org/10.1038/srep13546>.
186. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article / H. Lin, L. Zhang, R. Zheng, Y. Zheng // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, Iss. 47. – P. e8838.
187. The Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms and Mean Platelet Volume: The Role of Metabolic Syndrome / S. Zhao, J. Tang, S. Shao, Y. Yan // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 96, Iss. 4. – P. 449-458.
188. The relationship between oxidative stress and obesity in prostate disease / A. Scavuzzo, V. Favilla, S. Cimino [et al.] // *Urologia.* – 2012. – Vol. 79, Iss. 2. – P. 156-158.
189. The Relationship between the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia and Metabolic Syndrome: A Prospective Study / Y. Fu, Z. Zhou, B. Yang [et al.] // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 97, Iss. 3. – P. 330-335.

190. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J. Lau, F.B. Hu, B. Dawson-Hughes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, Iss. 6. – P. 2017-2029.
191. The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways / G. Penna, B. Fibbi, S. Amuchastegui [et al.] // *Prostate.* – 2009. – Vol. 69, Iss. 5. – P. 480-493.
192. Tiwari, A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility / A. Tiwari // *Invest. Drugs J.* – 2009. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 381-393.
193. Toivanen, R. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification / R. Toivanen, M.M. Shen // *Development.* – 2017. – Vol. 144, Iss. 8. – P. 1382-1398.
194. Traish, A.M. 5 α -Reductase inhibitors alter steroid metabolism and may contribute to insulinresistance, diabetes, metabolic syndrome and vascular disease: a medical hypothesis / A.M. Traish, A.T. Guay, M. Zitzmann // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2014. – Vol. 20, Iss. 3. – P. 73-80.
195. Transient neonatal estrogen exposure to estrogen-deficient mice (aromatase knockout) reduces prostate weight and induces inflammation in late life / J.J. Bianco, S.J. McPherson, H. Wang [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168, Iss. 6. – P. 1869-1878.
196. Trigunaite, A. Suppressive effects of androgens on the immune system / A. Trigunaite, J. Dimo, T.N. Jørgensen // *Cell. Immunol.* – 2015. – Vol. 294, Iss. 2. – P. 87-94.
197. Uckert, S. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract / S. Uckert, M.A. Kuczyk // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 202. – P. 527-542.
198. Udensi, U.K. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis / U.K. Udensi, P.B. Tchounwou // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 35, Iss. 1. – Article 139. – URL: <http://doi.org/10.1186/s13046-016-0418-8>.

199. Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cells exposed to high concentrations of estradiol / P. Smith, N.P. Rhodes, Y. Ke, C.S. Foster // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2002. – Vol. 5, Iss. 2. – P. 105-110.
200. Vignozzi, L. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit / L. Vignozzi, A. Morelli, E. Sarchielli // *J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 212, Iss. 1. – P. 71-84.
201. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review / G. Espinosa, R. Esposito, A. Kazzazi, B. Djavan // *Can. J. Urol.* – 2013. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 6820-6825.
202. Vitamin D and walking speed in older adults: Systematic review and meta-analysis / C. Annweiler, S. Henni, S. Walrand [et al.] // *Maturitas.* – 2017. – Vol. 106. – P. 8-25.
203. Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook / S. Pilz, C. Trummer, M. Pandis [et al.] // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38, Iss. 2. – P. 1145-1151.
204. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in males above 50 years of age / M.A. Elshazly, M.F. Sultan, H.A. Aboutaleb [et al.] // *Urol. Ann.* – 2017. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 170-173.
205. Vitamin D Deficiency as a Potential Marker of Benign Prostatic Hyperplasia / W. Zhang, X. Zheng, Y. Wang, H. Xiao // *Urology.* – 2016. – Vol. 97. – P. 212-218.
206. Vitamin D deficiency causes inward hypertrophic remodeling and alters vascular reactivity of rat cerebral arterioles / É. Pál, L. Hadjadj, Z. Fontányi [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, Iss. 2. – Art. e0192480. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192480>.
207. Vitamin D deficiency in Saudi Arabians: A reality or simply hype: A meta-analysis (2008-2015) / H. Al-Alyani, H.A. Al-Turki, O.N. Al-Essa [et al.] // *J. Family Community Med.* – 2018. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 1-4.
208. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism / G. Bellastella, M.I. Maiorino, L. Olita [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 536-542.

209. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review / R.K.F. Santos, P.N. Brandão-Lima, R.M.D.D. Tete [et al.] // *Diabet. Metab. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 34, Iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2969>.
210. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia / L. Adorini, G. Penna, B. Fibbi, M. Maggi // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1193, Iss. 1. – P. 146-152.
211. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia / P.K. Manchanda, A.J. Kibler, M. Zhang [et al.] // *Indian J. Urol.* – 2012. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 377-381.
212. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis / C. Wu, S. Qiu, X. Zhu, L. Li // *Metab. Clin. Exp.* – 2017. – Vol. 73. – P. 67-76.
213. Vom Steeg, L.G. Sex Steroids Mediate Bidirectional Interactions Between Hosts and Microbes / L.G. Vom Steeg, S.L. Klein // *Horm. Behav.* – 2017. – Vol. 88. – P. 45-51.
214. Walsh, J.S. Vitamin D in obesity / J.S. Walsh, S. Bowles, A.L. Evans // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24, Iss. 6. – P. 389-394.
215. Wang, J.Y. The Association Between Metabolic Syndrome and Characteristics of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.Y. Wang, Y.Y. Fu, D.Y. Kang // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, Iss. 19. – P. e3243. – UTL: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000003243>.
216. Wu, J.H. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats / J.H. Wu, X.R. Jiang, G.M. Liu // *Toxicol. Ind. Health.* – 2011. – Vol. 27, Iss. 9. – P. 810-819.
217. Xu, Y. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk / Y. Xu, B. He, Y. Pan // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, Iss. 5. – P. 4153-4169.
218. Yadav, N. Androgen action in the prostate gland / N. Yadav, H.V. Heemers // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2012. – Vol. 64, Iss. 1. – P. 35-49.

219. Yeboah, E.D. Prevalence of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in Africans and Africans in the diaspora / E.D. Yeboah // J. West Afr. Coll. Surg. – 2016. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 1-30.
220. Zattoni, F. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia / F. Zattoni, V. Ficarra, G. Novara // Urologia. – 2017. – Vol. 84, Iss. 3. – P. 153-157.
221. Zittermann, A. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality / A. Zittermann, S. Prokop // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 810. – P. 106-119.