

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© А.С. Литвинов, А.А. Кухтина, Ю.В. Кузнецова, В.В. Хатламаджиян, Т.Ю. Рябоконева, 2023
УДК [616.61-036.12 : 612.398.131-008.64].019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22

EDN: AECCBL

ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Александр Сергеевич Литвинов^{1,✉}, Алина Алексеевна Кухтина²,
Юлия Витальевна Кузнецова³, Вячеслав Владимирович Хатламаджиян⁴,
Татьяна Юрьевна Рябоконева⁵*

¹ООО «Балтийская Медицинская Компания», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

¹партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», г. Лондон, Великобритания;

²отделение нефрологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Москва, Россия;

^{3,4,5}кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹dirge@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5251-145X>

²dr.alina.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5963-6634>

³ul.kuznetsova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5740-3009>

⁴vyachik77777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

⁵tanya.ryabokoneva13@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6850-5118>

РЕФЕРАТ

В мире наблюдается увеличение распространенности хронической болезни почек. Это связано, прежде всего, с ростом заболеваемости сахарным диабетом и артериальной гипертензией, как основных этиологических факторов. Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек ассоциировано с такими метаболическими нарушениями, как метаболический ацидоз, гиперурикемия, гиперпаратиреоз, оксидативный и воспалительный стресс и др. Это приводит, в свою очередь, к снижению массы тела пациентов, прежде всего, за счет потери мышечной массы. Подобные изменения оказывают неблагоприятное влияние, в том числе, на синтез половых гормонов, в частности, на уровень тестостерона, продукция которого снижается в обсуждаемой когорте больных. Гормональный дисбаланс в виде гипогонадизма может играть существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска. Самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования гипогонадизма может быть заместительная почечная терапия. Вместе с тем, проблемы нарушения регуляции, синтеза и баланса половых гормонов, а также вопросы коррекции вторичного гипогонадизма у пациентов с хронической болезнью почек остаются малоизученными и представляют научный интерес.

Ключевые слова: тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, гипогонадизм, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ

Для цитирования: Литвинов А.С., Кухтина А.А., Кузнецова Ю.В., Хатламаджиян В.В. Рябоконева Т.Ю. Дефицит тестостерона у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и клиническое значение (обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(3):11-22. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22. EDN: AECCBL

TESTOSTERONE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE (LITERATURE REVIEW)

*Alexander S. Litvinov^{1,✉}, Alina A. Kukhtina², Yulia V. Kuznetsova³,
Vyacheslav V. Khatlamadzhiyan⁴, Tatyana Yu. Ryabokoneva⁵*

¹Limited liability Company "Baltic Medical Company", Russia, Vladikavkaz;

¹Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom;

²City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia;

^{3,4,5}Department of Internal Medicine №1, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹dirge@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5251-145X>

²dr.alina.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5963-6634>

³ul.kuznetsova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5740-3009>

⁴vyachik77777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

⁵tanya.ryabokoneva13@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6850-5118>

ABSTRACT

There is an increase in the prevalence of chronic kidney disease in the world. This is primarily due to the increase in the incidence of diabetes mellitus and arterial hypertension as the main etiological factors. A progressive decline in the excretory function of the kidneys is associated with metabolic disorders such as metabolic acidosis, hyperuricemia, hyperparathyroidism, oxidative and inflammatory stress, etc. This leads, in turn, to a decrease in the body weight of patients, primarily due to the loss of muscle mass. Such changes have an adverse effect, including on the synthesis of sex hormones, in particular, on the level of testosterone, the production of which decreases in the cohort of patients under discussion. Hormonal imbalance in the form of hypogonadism can play a significant role in increasing cardiovascular risk. Renal replacement therapy may be an independent risk factor for the development and progression of hypogonadism. At the same time, the problems of impaired regulation, synthesis and balance of sex hormones, as well as the issues of correction of secondary hypogonadism in patients with chronic kidney disease remain poorly understood and are of scientific interest.

Keywords: testosterone, sex hormone binding globulin, hypogonadism, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis

For citation: Litvinov A.S., Kukhtina A.A., Kuznetsova Yu.V., Khatlamadzhyan V.V., Ryabokoneva T.Yu. Testosterone deficiency in patients with chronic kidney disease: prevalence and clinical significance (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):11-22. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22. EDN: AECCBL

ВВЕДЕНИЕ

Средний возраст пациентов на старте заместительной почечной терапии (ЗПТ) имеет тенденцию к росту. Вместе с тем, увеличивается и число лиц старшей возрастной группы, получающих ЗПТ методом программного гемодиализа (ГД) не менее 1 года. В исследовании ASCEND-D, которое проводилось в 431 диализном центре из 35 стран и включало 2964 пациента, средней возраст респондентов составил 58 лет (от 47 до 68), из которых 43% были женщинами [1]. По данным E.L. Fu и соавт., в период с января 2007 года по декабрь 2016 года среди 10 290 пациентов (3739 человек, 36% женщины) с хронической болезнью почек (ХБП) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 10 до 20 мл/мин/1,73 м² средний возраст обследуемых составил 73 года. В то же время, средний возраст пациентов со СКФ 10–20 мл/мин/1,73 м², зарегистрированных в шведском почечном регистре, был 70–79 лет (31,6% от общего числа больных) (табл. 1) [2].

В Российской Федерации распространенность ХБП составляет около 16% среди лиц молодого и среднего возраста и достигает 36% среди лиц старше 60 лет [3]. По данным DOPPS-5, в Китае

средний возраст пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, составляет 58,7±3,5 лет (54,6% – мужчины), при этом длительность ЗПТ на момент включения в исследование – 3,4 года [4]. Согласно исследованию DOPPS 4–6, в США, Германии, Канаде, Японии и странах Персидского залива более 30% пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, – это лица 55–74 лет [5].

Таким образом, преобладание мужчин старшей возрастной группы, получающих ЗПТ методом ГД, наблюдается в большинстве стран мира, и, отчасти, является отражением общемировой тенденции увеличения средней продолжительности жизни и, как следствие, старения общества. В популяции пациентов, страдающих ХБП 5 стадии и получающих ЗПТ, гендерные и возрастные особенности являются неотъемлемой частью комплексного подхода к оценке соматического и психического статуса пациентов. В представленном обзоре обсуждаются проблемы снижения уровня тестостерона и развития гипогонадизма у мужчин старшей возрастной группы с ХБП 3А–5Д стадий.

Динамика уровня тестостерона в норме и при патологии

В норме уровень тестостерона в плазме крови изменяется в зависимости от возраста (табл. 2). Кроме того, уровень (Т.) имеет суточные колебания, и пик концентрации приходится на утренние часы в период с 04:00 до 08:00. Минимальные суточные значения уровня Т. в норме наблюдаются с 16:00 до 20:00. Необходимо отметить, что концентрация Т. возрастает после физических упражнений [6].

В рутинной клинической практике лучшим способом оценки уровня свободного тестостеро-

Таблица 1 / Table 1

Данные шведского почечного регистра Data from the Swedish Renal Registry

Возрастная группа, лет	Количество, чел.	% от общего числа
<50	1057	10,3
50–59	1030	10
60–69	2119	20,6
70–79	3247	31,6
≥80	2837	27,6

Таблица 2 / Table 2

Нормальные значения концентрации тестостерона* у мужчин в зависимости от возраста

Normal values of testosterone concentration* in men, depending on age

Возраст, лет	Референсные значения, нмоль/л	Референсные значения, нг/мл**
<1	0,42–0,72	0,16–0,28
1–7	0,1–1,12	0,04–0,44
7–13	0,1–2,37	0,04–0,94
13–18	0,98–38,5	0,39–15,4
18–50	8,64–29	3,45–11,6
>50	6,68–25,7	2,67–10,28

*Значения концентрации тестостерона в сыворотке крови человека получены методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) с диапазоном измерения 0,087 – 520 нмоль/л; при использовании конкурентного иммуноферментного анализа диапазон измерения – 0,022–16,7 нг/мл, чувствительность – 0,022 нг/мл; **перевод из нг/мл в нмоль/л: (нг/мл × 2,5 = нмоль/л).

Таблица 3 / Table 3

Нормальные значения свободного тестостерона у мужчин в зависимости от возраста

Normal values of free testosterone in men depending on age

Возраст, лет	Референсные значения, пг/мл*
20–50	8,8–42,5
>50	6,5–30

*Значения концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови человека получены методом конкурентного иммуноферментного анализа с диапазоном измерения 0,17–150 пг/мл, чувствительность – 0,17 пг/мл.

на является показатель, рассчитанный исходя из значения уровней общего тестостерона в сыворотке крови, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и альбумина [7, 8].

В сутки у здорового мужчины вырабатывается от 4 до 8 мг тестостерона, из которых около 95% синтезируются яичками и 5% корой надпочечников. Биологически активным является не более 2% циркулирующего в плазме крови тестостерона, а именно, свободный тестостерон (СТ) (табл. 3); тестостерон, связанный с альбумином – 40% от общего тестостерона и 50–60% общего тестостерона, связанного с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), который является неактивным. Свободный тестостерон, циркулирующий в плазме, непосредственно связывается с рецептором андрогена на мембране клетки-мишени. Тестостерон, связанный с альбумином, также является высокореактогенным, так как химическая связь между тестостероном и альбумином довольно слаба. В отличие от тестостерона, связанного с ГСПГ, свободный тестостерон

и тестостерон, связанный с альбумином, являются биологически активными [9, 10].

Дефицит тестостерона (ДТ) является важной клинической проблемой в связи с тем, что он ассоциирован с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. ДТ является предиктором развития метаболического синдрома (МС), вызывает снижение либидо, эректильную дисфункцию, чувство хронической усталости, снижение концентрации внимания, алопецию, уменьшение мышечной массы, снижение эластичности и тургора кожи, увеличение роста жировой ткани [11, 12]. Тестостерон оказывает влияние на работу репродуктивной и сердечно-сосудистой систем, принимает участие в эритропоэзе, регулирует обменные процессы в различных тканях: нервной, мышечной, жировой, костной и др. [13]. ДТ в определенных условиях может индуцировать остеопороз, нарушение углеводного обмена и выступать в качестве независимого предиктора прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний [14–16]. ДТ сопряжен со снижением безжировой массы тела (мышечной, костной) и увеличением жировой массы. Эти нарушения приводят к снижению физической работоспособности и когнитивных функций, появлению и усилению депрессивных симптомов, увеличению риска падения и переломов [17–20].

По мнению J.A. McBride и соавт., нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводящее к неадекватной продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), можно рассматривать в качестве вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма, причинами которого могут выступать инфекции, травмы, хронические заболевания (например ХБП), лучевое поражение и др. [21]. Повышение уровня ГСПГ приводит к снижению уровня биодоступного тестостерона на фоне инволюции клеток Лейдига [22]. Среди соматических причин, приводящих к развитию гипогонадизма, важнейшими являются ожирение (распространенность гипогонадизма – 52%), хронические заболевания печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени) [23–25]. Ряд авторов отмечают повышение распространенности гипогонадизма в когорте пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однако, патогенетические механизмы развития и прогрессирования этого процесса остаются малоизученными [26]. Наличие сахарного диабета 2-го типа (распространенность гипогонадизма – 50%) [27, 28], а также врожденные системные заболевания, такие как β-талассемия [29] и гемохроматоз [30], также ассоциированы с гипогонадизмом.

Половые гормоны и старение

Старение, как физиологический процесс, всегда сопровождается изменениями гормональных функций. С возрастом наблюдается снижение уровня эндогенного тестостерона, и у мужчин это совпадает с клиническим состоянием некомпенсированного или субкомпенсированного гипогонадизма. Наряду с развитием и прогрессированием другой соматической патологии, снижение уровня общего тестостерона становится более выраженным. Гормоны гипофиза, а именно, гормон роста, пролактин, а также регулируемые гипоталамо-гипофизарной системой гормоны, такие как инсулиноподобный фактор роста-1, тестостерон и другие, с возрастом также снижаются. При этом уровень гонадотропинов у мужчин старшей возрастной категории повышается. С 30 лет уровень общего тестостерона у мужчин снижается со скоростью 1–2% или 0,11–0,12 нмоль/л в год. По достижении 75-летнего возраста потеря общего тестостерона составляет около 30% по сравнению с его уровнем к 25 годам. Распространенность стабильно пониженного уровня общего тестосте-

рона у мужчин старше 60 лет составляет около 20–30% и увеличивается с возрастом. Важно отметить, что уровень ГСПГ увеличивается с возрастом на 2,7% ежегодно [31]. Кроме того, ожирение [23, 32], сопутствующие заболевания [33, 34] оказывают значимое влияние на концентрацию различных фракций тестостерона в плазме крови (табл. 4) [35].

Одно из первых лонгитюдных исследований, изучавших концентрацию тестостерона, ФСГ, ГСПГ и ЛГ у 77 мужчин старшей возрастной группы, было проведено в Нью-Мексико по двум серийным образцам в 1980, 1982, 1984, 1989 и/или 1994 г. и у 39 человек, имеющих пары образцов в 1980 и 1994 г. Было выявлено продольное снижение свободного и связанного с альбумином тестостерона с возрастом, а также повышение уровня ЛГ и ФСГ у пожилых мужчин. Кроме того, было продемонстрировано значительное повышение уровня ГСПГ у мужчин с возрастом [36].

Основными исследованиями по данной теме признаны: Балтиморское лонгитюдное исследование старения [37], Массачусетское исследование мужского старения [38, 39], исследование остеопоротических переломов у мужчин [40], Европейское исследование мужского старения [41, 42], Rancho Bernardo Study [43, 44] и InCHIANTI Study [45–49]. Результаты этих исследований зафиксировали снижение общего тестостерона в сыворотке крови с возрастом на 0,032 нг/мл в год в Балтиморском исследовании или свободного тестостерона на 1,9 пг/мл в год по другим данным [50]; снижение общего и свободного тестостерона на 0,4–1,2% ежегодно, по данным Массачусетского исследования, и на 2% ежегодно, по протоколам исследования CHAMP. [51]. В исследовании Rancho Bernardo Study было показано, что с возрастом биодоступный тестостерон снижается в большей степени, чем общий уровень тестостерона вследствие повышения ГСПГ [43, 44]. В исследовании InCHIANTI не было данных о снижении уровня половых гормонов, так как результаты, полученные в ходе этого исследования, использовались для оценки связи между концентрациями половых гормонов и патологическими состояниями, характерными для старения (табл. 5) [45–49].

Таким образом, распространенность сниженного тестостерона у мужчин с возрастом увеличивается, значимо проявляясь с 49 лет и достигая максимума к 80 годам [52, 53]. При этом содержание общего тестостерона остается более стабильным до 70 лет, после чего наблюдается его прогрессирующее снижение. Вместе с тем, био-

Таблица 4 / Table 4

Факторы риска снижения концентрации тестостерона у мужчин

Risk factors for a decrease in testosterone concentration in men

Особенности	Примечания
Гендерные и возрастные	Возраст >60 лет
	Этническая принадлежность
	Низкий уровень соматического здоровья и хрупкие пациенты
	Инволютивные изменения клеток Лейдига
	Чрезмерное употребление алкоголя
	Малоподвижный образ жизни
Антропометрические и метаболические	Высокий ИМТ
	Высокая масса тела
	Большой объем талии
	Висцеральное ожирение
Соматические	Артериальная гипертензия
	Метаболический синдром
	Сахарный диабет 2-го типа
	ХОБЛ
	ВИЧ
	Хронические заболевания печени
	ХПН и тХПН
	Гипопитуитаризм
	Ревматоидный артрит
	Лимфогранулематоз
Фармакологические	Опиаты
	Глюкокортикостероиды
	Ингибиторы синтеза тестостерона
	Химиотерапия
	Лучевая терапия яичек
	Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Таблица 5 / Table 5

**Возрастные пороговые значения
общего тестостерона**
Age thresholds of total testosterone

Возраст, лет	Пороговые значения общего Т., нмоль/л
40	8,7
50	7,5
60	6,8
70	5,4

доступный тестостерон с возрастом снижается более линейно [54]. По мнению P.I. Snyder снижение уровня тестостерона у стареющих мужчин нельзя интерпретировать в качестве исключительно патологического явления [55]. Снижение либидо, развитие эректильной дисфункции, прогрессирование минерально-костных нарушений, снижение массы мышечной ткани и другие характерные сенильные нарушения не всегда убедительно объясняются исключительно влиянием нарушения выработки половых гормонов у мужчин и являются результатом целого комплекса метаболических изменений [56, 57]. Жалобы пациентов носят неспецифический характер и часто объясняются другими причинами, ассоциированными с сенильными изменениями и прогрессированием соматической патологии, а также изменениями психического статуса. Их необходимо интерпретировать с учетом объективных показателей обмена половых гормонов и симптомами основной и сопутствующей соматической патологии. Старение, протекающее без тяжелых хронических соматических заболеваний, приводит к прогрессирующей дисфункции клеток Лейдига, однако, появление тяжелой соматической патологии (онкологические заболевания, ХБП, ХОБЛ, хроническая печеночная недостаточность и др.) имеет прямую связь со снижением уровня тестостерона сыворотки крови. И в таком случае гипогонадизм у стареющих мужчин является следствием первичной и вторичной недостаточности секреции тестостерона. Важно помнить, что курение, чрезмерное употребление алкоголя, терапия опиатами, ГКС также приводят к снижению секреции тестостерона [58–60]. В этой связи гипогонадизм у мужчин старшей возрастной группы необходимо рассматривать в качестве многофакторного процесса [61, 62].

Влияние уровня половых гормонов на риск развития и прогрессирование ХБП

Гормональные нарушения у пациентов с ХБП затрагивают весь спектр половых гормонов: снижение гонадотропин-рилизинг-гормона, повышение ЛГ с уменьшением амплитуды суточной

флюктуации его уровней, повышение ФСГ и пролактина, снижение тестостерона [63].

В работе J.V. Zhao и соавт. биодоступный тестостерон был связан с более высоким риском развития ХБП, альбуминурией и низкими значениями СКФ у мужчин [64, 65]. Однако наличие другой хронической почечной патологии негативно влияет и на уровень тестостерона, и на функциональное состояние почек, что ограничивает область применения этих данных. Таким образом, однозначно утверждать, что генетически предсказанный тестостерон оказывает непосредственное влияние на функцию почек, пока нельзя [66, 67]. В качестве примера объективной интерпретации триггерного механизма запуска патологического процесса мы можем привести данные L.J. Morana и соавт., свидетельствующие о том, что высокобелковая диета повышает уровень тестостерона и увеличивает распространенность ХБП [68]. Вероятно, триггером для почечной дисфункции в данном случае стали именно повышенная нагрузка белком и развитие феномена гиперфилтрации, что привело к патологическим изменениям клубочкового аппарата почки. В то же время, прирост уровня тестостерона при повышенной белковой пищевой нагрузке имеет различные патофизиологические механизмы и не может быть интерпретирован в качестве самостоятельного фактора риска развития ХБП.

Результаты двух перекрестных исследований показали, что снижение уровня тестостерона ассоциируется с более низкими значениями СКФ, а более высокие значения концентрации эстрадиола у мужчин после поправки на другие факторы риска оказались связаны с развитием и прогрессированием ХБП [69, 70]. По данным S. Yi и соавт., было установлено, что более высокий уровень общего и свободного эстрадиола и высокие средние значения свободного тестостерона связаны с уже имеющейся почечной дисфункцией [71].

В исследовании M. Amiri и соавт. в результате 15-летнего наблюдения над 1277 мужчинами было выявлено, что к 11-му году наблюдения у 22,9% развилась ХБП. Авторами было также продемонстрировано, что риск развития ХБП у мужчин с исходно низкой концентрацией эндогенного тестостерона был в 1,26 раза выше, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона. При этом обсуждаемый риск сохранялся даже с введением поправок на потенциальные факторы риска, такие как возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), курение, дислипидемия, наличие сахарного диабета и артериальная гипертензия. [72]. Подобные данные были получены N. Kurita и соавт. [73], а

исследование S. Ros и соавт. выявило сильную корреляционную обратную связь между уровнем тестостерона и маркерами хронического воспаления у пациентов с ХБП [74]. С. Maric и соавт. показали, что развитие диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа ассоциируется с более низкими уровнями эндогенного тестостерона и повышенными уровнями эстрадиола [75]. В небольшом по объему исследовании I. Oueslati и соавт., включившем 48 мужчин в возрасте $53,3 \pm 10,2$ года с ХБП, среди которых 21 пациент – с ХБП5Д, был выявлен гипогонадизм у 46% респондентов, а средний уровень общего тестостерона составил $13,4 \pm 6,17$ нмоль/л. При этом уровень общего тестостерона был ниже в группе пациентов с диабетической нефропатией, в то время как нормальный уровень общего тестостерона диагностировали у 21 пациента [76]. Наличие сахарного диабета 2-го типа ассоциируется со снижением уровня общего и биодоступного тестостерона и в общей популяции, и у пациентов с ХБП. При этом уровень эндогенного тестостерона у пациентов с ХБП без сахарного диабета выше, чем у пациентов с сахарным диабетом и ХБП.

В более раннем исследовании F. Albaaj и соавт., включавшем 294 пациента с ХБП, из которых 96 – с ХБП 3–4 стадии, 84 – с ХБП5Д и 34 – реципиента почечного трансплантата (средний возраст в общей когорте – 56 лет), было обнаружено, что средний уровень общего тестостерона в группе ХБП 3–4 стадии составлял 14,2 нмоль/л; в подгруппе пациентов, получающих лечение программным ГД, – 13,0 нмоль/л и 15,5 нмоль/л – в подгруппе реципиентов трансплантированной почки [77]. Авторы установили, что более 66%

пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, имеют гипогонадизм, при этом у больных с додиализными стадиями ХБП по мере снижения фильтрационной способности почек частота встречаемости гипогонадизма нарастала и достигала 54,1%, в то время как у реципиентов трансплантированной почки гипогонадизм наблюдался реже – в 37,8% случаев. В исследовании K.K. Khurana и соавт. среди 2419 мужчин с ХБП 3–4 стадии более высокие значения СКФ ассоциировались с более высоким уровнем общего тестостерона (табл. 6) [78].

Важно отметить, что пациенты, которые начали получение заместительной почечной терапии методом программного ГД, находятся в высоком риске снижения тестостерона, развития и прогрессирования гипогонадизма [79].

Изменение уровня половых гормонов у пациентов с ХБП 5 стадии

Прогрессирование ХБП сопровождается значительными изменениями метаболизма. Наличие таких хронических неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, наряду с применением аппаратных методов замещения функции почек и осложнениями ТПН, являются синергичными потенцирующими факторами риска развития и прогрессирования гипогонадизма у мужчин. Дефицит тестостерона у пациентов с ХБП 3–5 стадий ассоциируется со снижением либидо и эректильной дисфункции [80], повышенным риском анемии [81], развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, сердечно-сосудистой смертности [82], повышением общей смертности [83], а также когнитивными нарушениями [84].

В исследовании S. Cigarrán и соавт., включившем 79 мужчин (средний возраст – 69 лет), получавших ЗПТ методом ГД (43 пациента) и перитонеального диализа (ПД, 36 пациентов), средний уровень свободного тестостерона составил $8,81 \pm 6,61$ нг/мл, при этом у 39,5% пациентов на ГД и у 5,6% на ПД наблюдались дефицит тестостерона и гипогонадизм [83]. Авторы выяснили, что факторы риска дефицита тестостерона, такие как сахарный диабет и пожилой возраст, имеют важное значение как в группе больных с додиализными стадиями ХБП, так и для пациентов, получающих ГД. При этом у пациентов с более длительным ГД-анамнезом дефицит тестостерона более выражен. По данным H.C. Wu и соавт., включивших в исследование 137 пожилых пациентов (средний возраст – 72 года), получающих постоянную ЗПТ методом ГД в течение 4–60 мес, в группе пациентов с низким уровнем общего тестостерона (менее

Таблица 6 / Table 6

Уровень общего тестостерона и риск общей смертности у пациентов с ХБП 3–4 стадии

The level of total testosterone and the risk of overall mortality in patients with stage 3–4 CKD

Уровень общего тестостерона, нмоль/л*	Риск общей смертности**
3,47–7,7	1,42
7,8–10,5	1,53
10,6–13,6	1,22
13,6–17,7	1,01
17,7–109,4	1

*В оригинальном исследовании значение общего Т. было представлено в единицах измерения «нг/дл», для перевода в единицы измерения «нмоль/л» мы использовали формулу: нмоль/л = нг/дл $\times 0,0347$; **с поправкой на возраст, расу, СКФ, наличие сахарного диабета, артериальную гипертензию, заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе цереброваскулярную патологию, онкопатологию, ИМТ, курение и прием препаратов тестостерона.

6,25 нмоль/л) продемонстрирована статистически достоверно более высокая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с группой с нормальными и субнормальными уровнями общего тестостерона [85]. По данным J.J. Саггеро и соавт., только 23% пациентов, получавших ЗПТ, имели нормальные значения уровня эндогенного тестостерона. Дефицит общего тестостерона (менее 10 нмоль/л) отмечался у 44% мужчин, относительный дефицит общего тестостерона (10–14 нмоль/л) – у 33% в исследуемой популяции [86]. Патофизиологический механизм развития гипогонадизма у пациентов с ХБП 5 стадии связан с ингибированием рецептора ЛГ в клетках Лейдига, что нарушает выработку эндогенного тестостерона [87]. Почечная недостаточность снижает клиренс гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к повышению уровня ЛГ и ФСГ. Однако против ожидания, что ЛГ и ФСГ по механизму обратной связи должны стимулировать выработку эндогенного тестостерона, этого не происходит вследствие ингибирования рецептора ЛГ [88].

Предшественником эндогенного тестостерона является холестерол (ХСл). Каскад биохимических превращений представляет собой последовательную цепь реакций, первой из которых является расщепление боковой цепи ХСл между С-20 и С-22 и его превращение в прегненолон. В отличие от реакции, развивающейся в надпочечниках, эта стадия синтеза половых гормонов стимулируется ЛГ. Последний, в свою очередь, связываясь с рецептором плазматической мембраны клеток Лейдига, активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и активации митохондриального фермента расщепления боковой цепи ХС – P450_{scc}.

Отщепление боковой цепи ХСл и образование прегненолона – это скорость-лимитирующая реакция. Регуляция синтеза и секреции мужских половых гормонов осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи. Секреция ФСГ и ЛГ стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном, а ЛГ ускоряет синтез и секрецию эндогенного тестостерона путем запуска первой реакции превращения ХСл в прегненолон.

Таким образом, в условиях уремии у больных с ХБП ингибирование рецептора ЛГ на плазматической мембране клеток Лейдига тормозит первую биохимическую реакцию каскада превращения ХСл в прегненолон, и дальнейшие превращения замедляются. Вместе с тем, повышенный уровень ФСГ активирует механизм выработки ингибина в клетках Сертоли, что приводит к олигоспермии.

Кроме того, прием некоторых лекарственных препаратов, а именно: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА II), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), кетоконазола, статинов и глюкокортикоидов (ГКС) также нарушает синтез половых гормонов [89]. А. Schmidt и соавт. установили, что спиронолактон, кетоконазол и циметидин снижают активность 17- α -гидроксилазы с С17–20-лиазы и конкурентно связываются с рецепторами андрогенов, что приводит к снижению синтеза тестостерона. ГКС взаимодействуют как со стероидными рецепторами в гонадах, так и с рецепторами гипоталамо-гипофизарной системы, снижая синтез эндогенного тестостерона. Трициклические антидепрессанты, бензодиазепины и опиаты ингибируют сигнальные механизмы ЛГ и ФСГ в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [88].

ОБСУЖДЕНИЕ

По распространенности ХБП сопоставима с такими социально-значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, алиментарное ожирение и метаболический синдром. В общей популяции распространенность ХБП достигает 13,4%, число пациентов, получающих ЗПТ, 8,1%; и ежегодный прирост пациентов с ХБП 5 стадии 10,9–11,2% [90]. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения достигает 30–45% [91]; более 463 млн человек во всем мире страдают сахарным диабетом [92]. Согласно отчету ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 млн страдали ожирением [93]. Стоит отметить, что в 2020 году прирост продаж в РФ и-АПФ составил 18%, противовоспалительных и противоревматических препаратов – 14%, половых гормонов и продуктов с аналогичным действием – 6%, психоаналептиков – 5% [94]. Таким образом, распространенность наиболее изученных факторов риска, влияющих на синтез и секрецию половых гормонов и ассоциированных с развитием гипогонадизма, ежегодно растет.

Нарушение синтеза и секреции половых гормонов у мужчин старшей возрастной группы является актуальной медико-социальной проблемой, затрагивающей все аспекты жизни и здоровья человека. Увеличение продолжительности жизни и общее старение общества привело к тому, что течение основной патологии осложняют, в том числе, малоизученные факторы риска, играющие важную роль в комплексной стратегии ведения

пациента с заболеванием почек. Типичный портрет мужчины с вторичным гипогонадизмом на фоне ХБП5 представлен мультиморбидным пациентом в возрасте старше 60 лет, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы тела или ожирения, получающего в схеме лечения и-АПФ и/или АРА II, а также применяющего нестероидные противовоспалительные препараты. Такое сочетание заболеваний и применяемых лекарственных средств, наряду с гипогонадизмом, повышает число неспецифичных симптомов и жалоб пациентов, страдающих ХБП 3–5 стадии. Подобная клиническая ситуация нередко встречается в практике врача-нефролога и требует комплексного персонифицированного подхода к ведению таких пациентов.

Представленные в статье данные позволяют предположить, что биохимический гипогонадизм у пациентов старшей возрастной группы с ХБП 3–5 стадии широко распространен, прогрессирует по мере снижения почечной функции и увеличения продолжительности ГД-терапии. Однако данных о том, что ГД является независимым фактором риска развития и прогрессирования гипогонадизма у мужчин, недостаточно, это представляет исследовательский интерес. Вместе с тем, среди мужчин с ХБП5Д распространенность гипогонадизма выше, чем у пациентов, получающих ПД или реципиентов почечного трансплантата. Кроме того, общая и сердечно-сосудистая смертность среди мужчин с ХБП 3–5 стадии достоверно выше при более низких значениях эндогенного тестостерона в сыворотке крови (3,47–10,5 нмоль/л). Снижение концентрации эндогенного тестостерона является самостоятельным фактором риска снижения СКФ, появления и нарастания альбуминурии, в частности, в популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Рассматривать относительный и абсолютный гипогонадизм исключительно с позиции уровня эндогенного тестостерона и отрыва от клинической картины недостаточно. Обсуждаемая проблема гораздо сложнее, чем только нарушение его синтеза, и затрагивает не только широкий спектр биохимических процессов, но и метаболизм в целом. Повышение ЛГ и ФСГ, ускорение синтеза и секреции ингибина, повышение уровня ГСПГ, гиперэстрогемия у пациентов с ХБП старшей возрастной группы – это единый патогенетический механизм, при котором нарушение синтеза тестостерона происходит на уровне первой реакции превращения ХСл в прегненолон. Повышенный уровень ЛГ по механизму обратной связи приводит к тому, что свободный тестостерон под дей-

ствием ароматазы превращается в эстрадиол (Е2) для ингибирования ЛГ. В то же время, гиперпродукция ФСГ приводит к повышенной выработке ГСПГ в клетках Сертоли, конкурентно блокирующего свободный тестостерон в сыворотке крови.

Мы оставили за рамками настоящего обзора симптоматику гипогонадизма, а также ряд клинических вопросов, связанных с ухудшением соматического и психического здоровья мужчин, страдающих ХБП, на фоне изменения баланса половых гормонов. Эта тема, а также медикаментозные подходы к коррекции гипогонадизма у мужчин с ХБП старшей возрастной группы требуют отдельного обсуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимический гипогонадизм у мужчин старшей возрастной группы ассоциируется со снижением фильтрационной способности почек. Наиболее выраженное снижение уровня эндогенного тестостерона наблюдается у мужчин с ХБП5, а начало ЗПТ методом ГД способствует прогрессированию гипогонадизма. Снижение концентрации эндогенного тестостерона у пациентов с ХБП ассоциировано с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смерти. Максимальные значения риска смерти с поправкой на другие факторы риска при ХБП 3–4 стадий наблюдались при уровне общего тестостерона 3,47–10,5 нмоль/л. Такие факторы, как хронические неинфекционные заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ХБП), а также метаболический синдром, ожирение, пожилой возраст и другие, наряду с их фармакологической коррекцией, обладают потенцирующим эффектом в отношении развития и прогрессирования гипогонадизма и требуют учета при индивидуализации подходов в ведении этой группы больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Singh AK, Blackorby A, Cizman B, Carroll K, Cobitz AR, Davies R, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Kler L, Macdougall IC, McMurray JJV, Meadowcroft AM, Obrador GT, Perkovic V, Solomon S, Wanner C, Waikar SS, Wheeler DC, Wiecek A. Study design and baseline characteristics of patients on dialysis in the ASCEND-D trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022 Apr 25;37(5):960–972. doi: 10.1093/ndt/gfab065. PMID: 33744933; PMCID: PMC9035347
2. Fu EL, Evans M, Carrero JJ, Putter H, Clase CM, Caskey FJ, Szymczak M, Torino C, Chesnaye NC, Jager KJ, Wanner C, Dekker FW, van Diepen M. Timing of dialysis initiation to reduce mortality and cardiovascular events in advanced chronic kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ* 2021 Nov 29;375:e066306. doi: 10.1136/bmj-2021-066306. PMID: 34844936; PMCID: PMC8628190
3. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.)

URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.04.2022)

Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (access date: 07.04.2022) (in Russ.)

4. Zhao X, Niu Q, Gan L, Hou FF, Liang X, Ni Z, Chen Y, Zhao J, Bieber B, Robinson B, Chen X, Zuo L. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Sci Rep* 2021 Jan 13;11(1):873. doi: 10.1038/s41598-020-79531-4. PMID: 33441625; PMCID: PMC7806992

5. <https://www.dopps.org>

6. Darius A. Paduch, Robert E. Brannigan, Eugene F. Fuchs, Edward D. Kim, Joel L. Marmar, Jay I. Sandlow. The Laboratory Diagnosis of Testosterone Deficiency. 2013 American Urological Association Education and Research, Inc

7. Chougnet CA, Thacker RI, Shehata HM, Hennies CM, Lehn MA, Lages CS et al. Loss of phagocytic and antigen cross-presenting capacity in aging dendritic cells is associated with mitochondrial dysfunction. *J Immunol* 2015;195(6):2624–2632. doi: 10.4049/jimmunol.1501006

8. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* 2015;294(2):102–110. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.002

9. Miller JP, Cancro MP. B cells and aging: balancing the homeostatic equation. *Exp Gerontol* 2007;42(5):396–399. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.010

10. Canan CH, Gokhale NS, Carruthers B, Lafuse WP, Schlesinger LS, Torrelles JB et al. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. *J Leukoc Biol* 2014;96(3):473–480. doi: 10.1189/jlb.4A0214-093RR

11. Nasimeh Yazdani, Stacy Matthews Branch. Daily subcutaneous testosterone for management of testosterone deficiency. *Front Biosci (Elite Ed)* 2018;10(2):334–343. <https://doi.org/10.2741/E825>

12. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol* 2016;8(1):47–60

13. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. Урология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР- Медиа, М., 2014; 51

Glybochko PV, Alyaev YuG. Urology: textbook. 3rd ed., GEOTAR- Media, M., 2014;51

14. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011 Nov;165(5):687–701. doi: 10.1530/EJE-11-0447

15. Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F, Paludo Ade O, Rhoden L, Halmenschlager G, Rhoden EL. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male* 2016 Jun;19(2):85–89. doi: 10.3109/13685538.2016.1154523. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26961662

16. Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2015 Mar-Apr;17(2):192–196. doi: 10.4103/1008-682X.148068. PMID: 25652634; PMCID: PMC4650473

17. Afilalo J. Androgen deficiency as a biological determinant of frailty: hope or hype? *J Am Geriatr Soc* 2014 Jun;62(6):1174–1178. doi: 10.1111/jgs.12835

18. Eichholzer M, Barbir A, Basaria S, Dobs AS, Feinleib M, Guallar E, Menke A, Nelson WG, Rifai N, Platz EA, Rohrmann S. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male* 2012 Dec;15(4):208–215. doi: 10.3109/13685538.2012.705366

19. Kische H, Pieper L, Venz J, Klotsche J et al. Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2018;89:7–12. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.013

20. Гасанов МЗ. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология* 2021;25(1):47–58. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58/>

Gasanov MZ. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58/>

doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58

21. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl* 2015 Mar-Apr;17(2):177–186. doi: 10.4103/1008-682X.143317

22. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr;95(4):1810–1818. doi: 10.1210/jc.2009-1796

23. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 May;76(5):1140–1146. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496304

24. Kim S, Kwon H, Park JH, Cho B, Kim D, Oh SW, Lee CM, Choi HC. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2012;12:69; PMID:22691278; <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-69>

25. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol/Euro Federat Endocrine Soc* 2005;152:501–513. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01886>

26. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E284–294; <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2001>

27. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1810–1818; <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1796>

28. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Oct;84(10):3673–3680. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082

29. Albu A, Barbu CG, Antonie L, Vladareanu F, Fica S. Risk factors associated with hypogonadism in beta-thalassemia major patients: predictors for a frequent complication of a rare disease. *Postgraduate Med* 2014;126:121–127. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2806>

30. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Investigat* 2016;39:837–847. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0451-7>

31. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics* 2011;74(11):2313–2233. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005

32. Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Parsons R, Lelic A, Loeb M et al. Alterations to the frequency and function of peripheral blood monocytes and associations with chronic disease in the advanced-age, frail elderly. *PLoS One* 2014;9(8):e104522. doi: 10.1371/journal.pone.0104522

33. Pereira LF, de Souza AP, Borges TJ, Bonorino C. Impaired in vivo CD4+ T cell expansion and differentiation in aged mice is not solely due to T cell defects: decreased stimulation by aged dendritic cells. *Mech Ageing Dev* 2011;132(4):187–94. doi: 10.1016/j.mad.2011.03.005

34. Li G, Smithey MJ, Rudd BD, Nikolich-Zugich J. Age-associated alterations in CD8alpha+ dendritic cells impair CD8 T-cell expansion in response to an intracellular bacterium. *Aging Cell* 2012;11(6):968–977. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x

35. Decarli MC, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Virulence* 2017 Jul 4;8(5):545–570. doi: 10.1080/21505594.2016.1259053

36. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-

stimulating hormone in healthy older men. *Metabol Clin Exp* 1997; 46:410-3; [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90057-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90057-3)

37. Stone JL, Norris AH. Activities and attitudes of participants in the Baltimore longitudinal study. *J Gerontol* 1966; 21:575-580; PMID:5918312; <https://doi.org/10.1093/geronj/21.4.575>

38. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;73:1016-1025. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-1016>

39. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol* 2005;62:64-73. PMID:15638872; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02174.x>

40. Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES, Lane NE. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016 Feb;8(1):15-27. doi: 10.1177/1759720X15621227

41. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, Tajar A, Bartfai G, Casanueva F, Forti G et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009;32:11-24; PMID:18328041; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00879.x>

42. Lee DM, Pye SR, Tajar A, O'Neill TW, Finn JD, Boonen S, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A et al. Cohort profile: the European male ageing study. *Int J Epidemiol* 2013; 42:391-401; PMID:22314965; <https://doi.org/10.1093/ije/dyr234>

43. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Min Res: Off J Am Soc Bone Min Res* 1997;12:1833-1843; <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1833>

44. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Global heart* 2013;8. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.002>

45. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, Artoni A, Carassale L, Cazzato A, Ceresini G et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Int Med* 2007;167:2249-2254. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2249>

46. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, Giumelli C, Luci M, Najjar SS, Metter EJ et al. Estradiol and metabolic syndrome in older Italian men: the InCHIANTI Study. *J Androl* 2010;31:155-162. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006098>

47. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Ble A, Egan J, Paolisso G, Najjar S, Jeffrey Metter E, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54:1832-1838. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x>

48. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Metter EJ, Guralnik JM, Basaria S, Cattabiani C, Luci M, Dall'Aglio E et al. Gonadal status and physical performance in older men. *Aging Male: Off J Int Soc Study Aging Male* 2011;14:42-47. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.518179>

49. Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, Artoni A, Bandinelli S, Schiavi G, Vignali A, Volpi R, Ceresini G, Lippi G, et al.. The relationship between sex hormones, sex hormone binding globulin and peripheral artery disease in older persons. *Atherosclerosis* 2012;225:469-474. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.014>

50. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754; <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009519>

51. Hsu B, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, Handelsman DJ. Longitudinal and cross-sectional relationships of circulating reproductive hormone levels to self-rated health and health-related quality of

life in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99:1638-1647; <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3984>

52. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, Huhtaniemi IT, Lean ME, Keevil BG, Rastrelli G, Forti G, Bartfai G, Casanueva FF, Kula K, Punab M, Giwercman A, Claessens F, Decallonne B, Vanderschueren D; European Male Ageing Study Study Group. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jul;101(7):2647-2657. doi: 10.1210/jc.2015-4106

53. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, et al.. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:1508-1516; <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>

54. Fabbri E, An Y, Gonzalez-Freire M, Zoli M, Maggio M, Studenski SA, Egan JM, Chia CW, Ferrucci L. Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016 Sep;71(9):1202-1209. doi: 10.1093/gerona/glw021

55. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men-what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004;350:440-442; PMID:14749451; <https://doi.org/10.1056/NEJMp038207>

56. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:557-579; PMID:24054931; <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.002>

57. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-617. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009326>

58. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, Ferri S, Sforza A, Maggi M. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol* 2016 Jun;41(2):196-210

59. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363:123-135; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>

60. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, et al.. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93:2737-2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>

61. Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, Finn JD, Antonio L, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Keevil B et al. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging Men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015; 100:3172-3182. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1571>

62. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, Ferri S, Sforza A, Maggi M. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol* 2016 Jun;41(2):196-210. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26883937

63. Snyder G, Shoskes DA. Hypogonadism and testosterone replacement therapy in end-stage renal disease (ESRD) and transplant patients. *Transl Androl Urol* 2016 Dec;5(6):885-889. doi: 10.21037/tau.2016.08.01

64. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, Thompson DJ, Wood AR, Mahajan A, Beaumont RN, Wittemans L, Martin S, Busch AS, Erzurumluoglu AM, Hollis B, O'Mara TA; Endometrial Cancer Association Consortium, McCarthy MI, Langenberg C, Easton DF, Wareham NJ, Burgess S, Murray A, Ong KK, Frayling TM, Perry JRB. Using human genetics to understand the disease impacts of testoster-

one in men and women. *Nat Med* 2020 Feb;26(2):252–258. doi: 10.1038/s41591-020-0751-5

65. Zhao JV, Schooling CM. The role of testosterone in chronic kidney disease and kidney function in men and women: a bidirectional Mendelian randomization study in the UK Biobank. *BMC Med* 2020 Jun 4;18(1):122. doi: 10.1186/s12916-020-01594-x

66. Mintzes B. The marketing of testosterone treatments for age-related low testosterone or 'Low T' Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018;25:224–230. doi: 10.1097/MED.0000000000000412

67. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol* 2012;77:755–763. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x

68. Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, Wycherley TP, Stuckey B, Lutze J, et al. Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11:e0161297. doi: 10.1371/journal.pone.0161297

69. Hylander B, Lehtihet M. Testosterone and gonadotropins but not SHBG vary with CKD stages in young and middle aged men. *Basic Clin Androl* 2015 Dec 2;25:9. doi: 10.1186/s12610-015-0027-y

70. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, Basaria S, Menke A, Rifai N, Guallar E, Platz EA, Astor B. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):246–252. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03455.x. Epub 2008 Oct 21

71. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, Basaria S, Menke A, Rifai N, Guallar E, Platz EA, Astor B. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):246–252. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03455.x

72. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Amanollahi Soudmand S, Behboudi-Gandevani S, Sabet Z, Azizi F. Low serum testosterone levels and the incidence of chronic kidney disease among male adults: A prospective population-based study. *Andrology* 2020 May;8(3):575–582. doi: 10.1111/andr.12728

73. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, Takegami M, Ono R, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016 Apr 1;17(4):371. e1-6. doi: 10.1016/j.jamda.2016.01.011

74. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia* 2013;33(2):181–187. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11710

75. Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop PH, FinnDiane Study Group. Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy. *Steroids* 2010 Nov;75(11):772–778. doi: 10.1016/j.steroids.2010.01.011

76. Oueslati I, Ounissi M, Talbi E, Azaiez S, Bacha MM, Ben Abdallah T. Prevalence and risk factors of hypogonadism in men with chronic renal failure. *Tunis Med* 2020 Feb;98(2):138–143

77. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, McKinnon G, Foley RN, Waldek S, O'Donoghue DJ, Kalra PA. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2006 Oct;82(972):693–696. doi: 10.1136/pgmj.2006.045963

78. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally JV Jr, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3–4. *Am J Kidney Dis* 2014 Sep;64(3):367–374. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.010

79. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, Acharya VN. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Brit J Urol* 1996;78:635–638; PMID:8944524; https://doi.org/ 10.1046/j.1464-410X.1996.14624.x

80. Гасанов МЗ, Коломыйцева МН, Батюшин ММ. Роль уремической интоксикации в развитии сердечно-сосудистого

ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А–5Д стадий. *Архивъ внутренней медицины* 2021; 11(5): 370–379. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batyushin MM. The role of uremic intoxication in the development of cardiovascular remodeling in patients with chronic kidney disease stages 3A–5D. *Archive of Internal Medicine* 2021;11(5):370–379. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

81. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Nov;27(11):4030–4041. doi: 10.1093/ndt/gfs383

82. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010 Aug;21(8):496–503. doi: 10.1016/j.tem.2010.03.002

83. Cigarrán S, Coronel F, Florit E, Calviño J, Villa J, Gonzalez Tabares L, Herrero JA, Carrero JJ. Testosterone deficiency in dialysis patients: Difference between dialysis techniques. *Nefrologia* 2017 Sep-Oct;37(5):526–530. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.014. PMID: 28946965

84. Гасанов МЗ, Панченко МГ, Батюшин ММ, Гареев РР, Перфильева АА. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3А–5Д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота. *Нефрология* 2021;25(5):83–91. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

Gasanov MZ, Panchenko MG, Batyushin MM, Gareev RR, Perfilieva AA. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease stages 3A–5D: biological value of endothelial nitric oxide synthase. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):83–91. (In Russ.) https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

85. Wu HC, Lee LC, Wang WJ. The association between serum testosterone and mortality among elderly men on hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2018 Jun;32(5):e22394. doi: 10.1002/jcla.22394

86. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jan;26(1):184–190. doi: 10.1093/ndt/gfq397

87. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 Mar;51(3):777–784. doi: 10.1038/ki.1997.109

88. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Mar;17(3):368–371. doi: 10.1093/ndt/17.3.368

89. Thirumavalavan N, Wilken NA, Ramasamy R. Hypogonadism and renal failure: An update. *Indian J Urol* 2015 Apr-Jun;31(2):89–93. doi: 10.4103/0970-1591.154297

90. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765

91. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6):4–11

92. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет* 2021;24(3):204–221. https://doi.org/10.14341/DM12759

Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12759

93. WHO (2020), Obesity and overweight, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

94. www.alpharm.ru

Сведения об авторах:

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук
362047, Россия, г. Владикавказ, ул. Морских Пехотинцев,
д. 15 «Б». Общество с ограниченной ответственностью «Бал-
тийская Медицинская Компания» филиал по г. Владикавказ,
ведущий научный специалист; заместитель генерального ди-
ректора по медицинской части. Партнерство с ограниченной
ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания.
Тел.: 8(918)114-27-12; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-
0001-5251-145X

Кухтина Алина Алексеевна
115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4. Государ-
ственное бюджетное учреждение здравоохранения города
Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юди-
на Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ
«ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» отделение нефрологии, врач-
нефролог. Тел.: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5963-6634

Кузнецова Юлия Витальевна, студентка
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России. Тел.: +79043483843, e-mail:
ul.kuznetsova04@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5740-3009

Хатламаджиян Вячеслав Владимирович, студент
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России. Тел.: +79185316388, e-mail:
vyachik77777@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8217-0091

Рябоконева Татьяна Юрьевна, студентка
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский,
д. 29. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицин-
ский университет» Минздрава России. Тел.: +79996942124,
e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.com, ORCID: 0000-0001-
6850-5118

About the authors:

Alexander S. Litvinov, MD, PhD
Affiliations: 362047, Russia, Vladikavkaz, st. Morskih Pe-
hotincev, 15 «B». Limited liability Company «Baltic Medical
center». Limited liability Partnership «Metaco LLP», London,
United Kingdom. Leading Scientific Specialist, researcher; De-
puty Medical Director. Phone: 8(918)114-27-12; e-mail: dirge@
yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alina A. Kukhtina, resident

Affiliations: 115446, Russia, Moscow, 4 Kolomensky st. Mos-
cow state clinical hospital named after S. S. Yudin, department of
nephrology. Phone: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5963-6634

Yulia V. Kuznetsova, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:
+79043483843, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru, ORCID:
0000-0002-5740-3009

Vyacheslav V. Khatlamadzhian, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:
+79185316388, e-mail: vyachik77777@yandex.ru, ORCID:
0000-0002-8217-0091

Tatyana Yu. Ryabokoneva, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhich-
evansky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:
+79996942124, e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.
com, ORCID: 0000-0001-6850-5118

Вклад авторов: Литвинов А.С.: дизайн, сбор и обработка ма-
териала, написание текста статьи; Кухтина А.А.: редактирова-
ние текста и утверждение финального варианта статьи; Кузне-
цова Ю.В.: редактирование текста и утверждение финального
варианта статьи; Хатламаджиян В.В.: редактирование текста
и утверждение финального варианта статьи; Рябоконева Т.Ю.:
редактирование текста и утверждение финального варианта
статьи.

Author contributions: Litvinov A.S.: design, collection and
processing of material, writing of the text of the article; Kukhtina
A.A.: text editing and approval of the final version of the article;
Kuznetsova Yu.V.: text editing and approval of the final version of
the article; Khatlamadzhian V.V.: text editing and approval of the
final version of the article; Ryabokoneva T.Yu.: text editing and
approval of the final version of the article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

Статья поступила в редакцию 17.09.2022;
одобрена после рецензирования 18.01.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 17.09.2022;
approved after reviewing 18.01.2023;
accepted for publication 25.07.2023