

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ПРИ НОКТУРИИ У МУЖЧИН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫЕ.А. Греков¹, И.А. Тюзиков²¹ Клиника «Hormone-Life», Москва² Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль**Адрес для переписки:**

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

Ключевые слова:

тестостерон, дефицит тестостерона, nocturia, ночная полиурия, симптомы нижних мочевых путей, фармакотерапия, тестостерон-заместительная терапия

Резюме

В обзорной статье рассматриваются мультифакторный патогенез nocturia и потенциальная роль в нем дефицита тестостерона, а также влияние тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) дефицита тестостерона у мужчин на клиническое течение nocturia у них. Nocturia является важной медико-социальной проблемой, поскольку рассматривается как самое раннее и наиболее тягостное нарушение функций мочевой системы, существенно нарушающее качество и продолжительность жизни человека, которое может возникать уже в молодом и среднем возрасте и неуклонно прогрессировать по мере старения человека. При этом лечение nocturia в силу ее сложнейшего мультифакторного патогенеза до сих пор остается трудной, а порой и вовсе неразрешимой клинической задачей, являясь в большинстве случаев симптоматическим. Вместе с тем клиничко-экспериментальные исследования последних лет установили достоверный негативный вклад дефицита тестостерона в патогенез nocturia, который реализуется посредством нескольких патогенетических механизмов, что позволяет рассматривать nocturia через призму новых клинических симптомов дефицита тестостерона у мужчин.

В обзоре представлены результаты современных исследований, в которых оценивалось влияние ТЗТ непосредственно на nocturia у гипогонадных мужчин. Показано, что помимо хорошо известных позитивных эффектов ТЗТ на мужское здоровье в качестве дополнительного ее преимущества, очевидно, можно рассматривать также улучшение клинического течения nocturia у мужчин с дефицитом тестостерона.

Для цитирования:

Греков Е.А., Тюзиков И.А. Роль дефицита тестостерона и его фармакологической коррекции при nocturia у мужчин. Обзор литературы. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; 4: 68–76. DOI 10.46393/27132129_2023_4_68

THE ROLE OF TESTOSTERONE DEFICIENCY AND ITS PHARMACOLOGICAL
CORRECTION IN NOCTURIA IN MEN. LITERATURE REVIEWE.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov²¹ Clinic 'Hormone-Life', Moscow² Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl**For correspondence:**

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Key words:

testosterone, testosterone deficiency, nocturia, nocturnal polyuria, lower urinary tract symptoms, pharmacotherapy, testosterone replacement therapy

For citation:

Grekov E.A., Tyuzikov I.A. The role of testosterone deficiency and its pharmacological correction in nocturia in men. Literature review. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; 4: 68–76. DOI 10.46393/27132129_2023_4_68

Summary

The review article examines the multifactorial pathogenesis of nocturia and the potential role of testosterone deficiency in it, as well as the effect of testosterone replacement therapy (TRT) for testosterone deficiency in men on the clinical course of nocturia in them. Nocturia is an important medical and social problem, since it is considered as the earliest and most painful violation of the functions of the urinary system, significantly disrupting the quality and duration of human life, which can occur already at a young and middle age and steadily progress as a person ages. At the same time, the treatment of nocturia due to its complex multifactorial pathogenesis still remains a difficult, and sometimes not at all solvable clinical task, being in most cases symptomatic. At the same time, clinical and experimental studies in recent years have established a significant negative contribution of testosterone deficiency to the pathogenesis of nocturia, which is realized through several pathogenetic mechanisms, which allows us to consider nocturia through the prism of new clinical symptoms of testosterone deficiency in men. In this regard, the review presents the results of modern studies that evaluated the effect of TRT directly on nocturia in hypogonadal men and which showed that in addition to the well-known positive effects of TRT on men's health, an improvement in the clinical course of nocturia in men with testosterone deficiency can obviously also be considered as an additional advantage.

Введение

Ноктурия определяется как необходимость вставать для опорожнения мочевого пузыря хотя бы один раз в ночное время и является наиболее ранним и самым тягостным с точки зрения влияния на качество жизни нарушением функций мочевой системы. По данным статистики, только в США ею страдают более 50 млн человек, но лишь 1,5 млн пациентов получают какую-либо специфическую терапию. Каждый третий взрослый старше 30 лет совершает по крайней мере два похода в туалет каждую ночь, и около 70% из этих людей обеспокоены этим. Около 50% всех взрослых старше 65 лет встают по крайней мере один раз за ночь, чтобы опорожниться, и примерно у 24% наблюдаются два или более эпизода ноктурии за ночь [1].

Ноктурия существенно влияет на общее состояние здоровья и функционирование в дневное время из-за количественных и качественных потерь ночного сна, практически в два раза повышает риски падений и травм, связанных с падением ночью, снижает производительность дневного труда и может даже повлиять на здоровье партнера, чей ночной сон и дневное самочувствие также часто одновременно нарушаются [2, 3].

Согласно современной точке зрения, ноктурия не имеет четких гендерных характеристик, так как одинаково часто встречается у мужчин и женщин, манифестируя у обоих полов уже в возрасте 20–40 лет (феномен омоложения). Ее частота и степень выраженности достоверно прогрессируют у обоих полов с увеличением возраста, четко коррелируя при этом с подавляющим большинством возраст-ассоциированной патологии, что позволяет отнести ноктурию к одному из неотъемлемых атрибутов старения человека [4–7].

Ноктурия: современный патогенез и подходы к коррекции

Современный патогенез ноктурии является крайне сложным и мультифакторным. В настоящее время описаны четыре основные группы причин развития ноктурии, связанные с нарушениями сна, ночной полиурией, суточной (24-часовой) полиурией и анатомо-функциональными нарушениями нижних мочевых путей. Эти факторы чаще всего в большей или меньшей степени сочетаются друг с другом и присутствуют у пациентов с ноктурией одновременно [8] (рис. 1).



АДГ – антидиуретический гормон; ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС – центральная нервная система.

Рис. 1. Современный мультифакторный патогенез ноктурии [8]

С учетом мультифакторности патогенеза ноктурии и ее негативного влияния на продолжительность качественной жизни сегодня совершенно понятно, что ее лечение является важнейшим фармакотерапевтической опцией антивозрастных стратегий, для чего требуется тесное взаимодействие клиницистов самых разных специальностей [1].

Первым шагом в лечении ноктурии является постановка разумных целей такого лечения. В то время как устранение всех ночных эпизодов опорожнения было бы идеальным решением проблемы, для большинства пациентов сокращение частоты ночных мочеиспусканий хотя бы на 50% (или не более одного-двух опорожнений мочевого пузыря в течение ночи) является разумно достижимой целью. При этом, по мнению экспертов, полная ликвидация ноктурии может оказаться невозможной [1].

Согласно мнению большинства исследователей, лечение ноктурии следует начинать с изменения поведения (так называемая поведенческая терапия). Большинству типичных пациентов с ноктурией рекомендуется ограничить потребление жидкости сразу после ужина и избегать алкоголя и особенно кофеина во второй половине дня. Следует сократить количество дополнительных часов, проведенных в постели, так как это сделает сон более поверхностным, что приведет к обострению ноктурии. Необходимы ежедневные занятия умеренными физическими упражнениями. Часто это заключается в ходьбе пешком не менее 20 минут в день. Использование компрессионных чулок может помочь уменьшить накопление избыточной жидкости в ногах, которая в противном случае увеличила бы выработку мочи ночью, что привело бы к дополнительным походам в туалет. Необходимо перенести прием любых мочегонных средств на дневное время. Следует безусловно соблюдать гигиену ночного сна и лечить его нарушения, включая синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), так как они являются важными факторами патогенеза ноктурии [1].

Следует признать, что ноктурия до сих пор является одним из наиболее резистентных к фармакотерапии нарушений функций мочевой системы [1, 8]. Патогенетическая фармакотерапия ноктурии и, соответственно, ее более полноценная коррекция, по сути, возможны только в двух случаях:

- при применении синтетических аналогов мелатонина при ноктурии, ассоциированной с нарушениями сна (хотя до сих пор существуют противоречивые мнения относительно способности мелатонина напрямую оказывать влияние на ноктурию при его доказанной эффективности в отношении улучшения параметров ночного сна) [9];
- при применении синтетического аналога вазопрессина (антидиуретического гормона) десмопрессина (при ноктурии вследствие ночной

полиурии), высокая и неоспоримая эффективность которого доказана в многочисленных исследованиях и декларируется в Кокрановском обзоре [10–14].

Во всех остальных случаях лечение ноктурии является симптоматическим, а потому имеет достаточно низкую эффективность [15, 16]. Однако в последнее время накапливаются данные о том, что тестостерон у мужчин может играть важную роль в гормональной регуляции ряда механизмов патогенеза ноктурии, что делает тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ) перспективной патогенетической опцией для коррекции ноктурии у мужчин с дефицитом тестостерона (гипогонадизмом).

Тестостерон-заместительная терапия и симптомы нижних мочевых путей у гипогонадных мужчин: краткая история и современное состояние проблемы

Еще два десятилетия назад клиницисты неоднократно высказывали опасения по поводу риска прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и симптомов нижних мочевых путей (СНМП), связанных с ней, а также острой задержки мочи на фоне ТЗТ у мужчин с дефицитом тестостерона [17–19]. Однако в современных обсервационных исследованиях не получено подтверждения того, что уровень тестостерона достоверно коррелирует с объемом и параметрами ДГПЖ, а в клинических исследованиях не выявлено определенной корреляции с сывороточным уровнем простат-специфического антигена (ПСА) или объемом предстательной железы у пациентов с нормальным уровнем тестостерона, хотя во многих исследованиях были исключены пациенты с тяжелой формой СНМП уже на исходном этапе. В этой связи в актуальных рекомендациях по ТЗТ Европейской ассоциации урологов тяжелая форма СНМП (более 19 баллов по Международной шкале симптомов предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS)) больше не рассматривается как абсолютное противопоказание и считается относительным противопоказанием к назначению ТЗТ гипогонадным мужчинам, если тяжелые СНМП у них лечить надлежащим образом [20].

Вопреки ранее бытовавшей догме о том, что рост предстательной железы прямо пропорционален уровню тестостерона, последние исследования показали, что дефицит тестостерона может быть независимым патогенетическим фактором риска развития как СНМП, так и ДГПЖ, а доступные в настоящее время метаанализы свидетельствуют о том, что не только ТЗТ не ухудшает СНМП, но и сам по себе возрастной гипогонадизм является важным независимым фактором риска развития и СНМП, и ДГПЖ. Поэтому ТЗТ должна быть рассмотрена как лечебная опция у всех гипогонадных пациентов с необструктивными СНМП/ДГПЖ [21, 22].

Исследования взаимосвязи между тестостероном и ноктурией у мужчин

Авторы (год)	Страна	Количество больных	Популяция	Возраст, лет	Результаты
Liao C.H. et al. (2011) [29]	Тайвань	509	Здоровый скрининг	58 (40–79)	Ноктурия находится в обратной связи с уровнем тестостерона
Kim M.K. et al. (2012) [30]	Корея	924	ДГПЖ	69,7	Уровень тестостерона достоверно ниже у пациентов с 4 и более эпизодами ноктурии
Kim J.W. et al. (2014) [31]	Корея	2180	Пациенты на приеме	58,3 (40–86)	Ноктурия и ночная полиурия ассоциированы с низким уровнем тестостерона
Kim J.W. et al. (2014) [32]	Корея	62	Мужчины с возрастным гипогонадизмом и ноктурией	68,4	Терапия ноктурии десмопрессином повышает уровень тестостерона
Lui H.Y. et al. (2016) [33]	Тайвань	632	Пациенты с СД 2-го типа	58	У пациентов с более низким уровнем тестостерона ноктурия встречалась достоверно чаще (65%) и была более тяжелой (33%)
Wu Y. et al. (2017) [34]	Китай	158	Пациенты после трансуретральной резекции простаты	72,1 ± 8,7	Распространенность ноктурии выше у пациентов с низким уровнем тестостерона
Jeh S.U. et al. (2017) [35]	Корея	433	Здоровый скрининг без ДГПЖ	47,1 ± 7,4	Тестостерон играет противоречивую роль в этиологии ноктурии

Дефицит тестостерона и ноктурия у мужчин: есть ли патогенетические связи?

Среди потенциальных клинических симптомов дефицита тестостерона у мужчин ноктурия в настоящее время обычно не упоминается, однако в современной научной литературе накоплены убедительные доказательства связи дефицита тестостерона у мужчин с заболеваниями, которые потенциально являются важными механизмами патогенеза ноктурии, такими как нарушения сна, сахарный диабет (СД), СОАС, СНМП на фоне различных заболеваний нижних мочевых путей (ДГПЖ и/или гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП)) [23–28]. В этой связи возникает закономерный вопрос: если дефицит тестостерона ассоциируется с целым рядом этих и других заболеваний и патологических состояний, которые по отдельности и/или в совокупности способны привести к развитию ноктурии у мужчин, то можно ли утверждать, что дефицит тестостерона, таким образом, тоже связан с ноктурией? Здесь следует отметить, что в то время как во многих исследованиях изучалась взаимосвязь между уровнем тестостерона и других СНМП, лишь немногие из них были сосредоточены непосредственно на взаимосвязи между уровнем тестостерона и ноктурией у мужчин, хотя при этом все они продемонстрировали достоверные патогенетические связи между уровнем сывороточного тестостерона и частотой/выраженностью ноктурии у мужчин, а также позитивное влияние ТЗТ на симптом ночных мочеиспусканий [29–35] (таблица).

Как следует из таблицы, в подавляющем большинстве современных исследований продемонстрированы позитивные протективные эффекты нормального уровня тестостерона в отношении частоты и выраженности ноктурии у мужчин.

Сегодня определенные преимущества ТЗТ при ноктурии у гипогонадных мужчин можно объяснить несколькими патогенетическими механизмами,

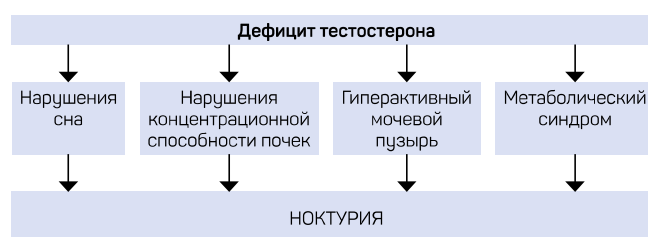


Рис. 2. Возможные механизмы дефицита тестостерона в патогенезе ноктурии [36]

а именно: позитивным влиянием тестостерона на качество сна, концентрационную способность почек, проявления метаболического синдрома (МС), повышающего частоту любых СНМП, в том числе ноктурии, и выраженность СНМП, связанных с ГАМП [36] (рис. 2).

Дефицит тестостерона, нарушения сна и ноктурия у мужчин

Нарушения сна (инсомния) являются одной из ключевых доказанных причин ноктурии, а дефицит тестостерона, в свою очередь, в значительной степени связан с нарушениями качества ночного сна, в связи с чем в шкалу симптомов стареющих мужчин Aging Men Score (AMS), которая обычно используется для выявления специфических симптомов возрастного гипогонадизма у мужчин, включены в том числе вопросы, касающиеся оценки количества и качества ночного сна [37]. Уровень тестостерона четко коррелирует с циркадными ритмами мелатонина и качеством/количеством ночного сна, которые нарушаются ноктурией. В некоторых исследованиях сообщалось, что мужской гипогонадизм оказывает негативное влияние на общее качество сна и что оно может быть ослаблено путем назначения ТЗТ [36]. И наоборот, что касается снижения уровня тестостерона у пациентов с СНМП, S. Washino и соавт. (2018) сообщили, что андроген-депривационная терапия (АДТ), которая является зо-

лотым стандартом лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы, значительно уменьшает размер предстательной железы у этих пациентов, но увеличивает риск возникновения и выраженность ноктурии у пациентов с легкими СНМП [38]. Авторы пришли к выводу, что АДТ подавляет уровень тестостерона в сыворотке крови у пожилых мужчин. Это может нарушать концентрационную функцию почек за счет уменьшения циркулирующего вазопрессина и локусов его связывания в почках и, как следствие, приводит к развитию ночной полиурии как ключевого компонента ноктурии [38].

В нескольких исследованиях также продемонстрировано, что выработка эндогенного тестостерона зависит от первых трех часов непрерывного глубокого сна и что различные нарушения сна, включая нарушения циркадных ритмов, СОАС и ноктурию, могут существенно снижать уровень тестостерона у мужчин [39, 40]. В свою очередь, дефицит тестостерона после гонадэктомии снижает качество и количество сна с полной редукцией фазы быстрого сна, но этот эффект может быть ослаблен назначением ТЗТ [41]. В когортном исследовании с участием 1312 мужчин в возрасте 65 лет и старше показано, что у тех, у кого уровень тестостерона был ниже, эффективность сна была ниже, с более частыми ночными пробуждениями и меньшим количеством сна с замедленным движением глаз (REM) [42]. Согласно результатам другого исследования, здоровые молодые мужчины с высоким уровнем эндогенного тестостерона испытывали большую субъективную сонливость и снижение когнитивных функций после пяти дней ограничения сна, чем те, у кого был низкий уровень тестостерона [43]. Таким образом, по данным доступной литературы, гипогонадизм негативно влияет на общее качество сна у мужчин, а улучшение качества сна в результате назначения ТЗТ может оказать благоприятное влияние на течение ноктурии у гипогонадных мужчин. При этом супратерапевтические дозы экзогенного тестостерона (злоупотребление тестостероном), напротив, связаны с уменьшением продолжительности сна, бессонницей и частыми ночными пробуждениями [43]. Кроме того, известно, что СОАС оказывает негативное влияние на качество сна и уровень тестостерона у мужчин, и, хотя ТЗТ не рекомендуется мужчинам с гипогонадизмом и нелеченым СОАС, сегодня недостаточно доказательств неблагоприятного воздействия экзогенного тестостерона на течение СОАС [44].

Концентрационная способность почек, ноктурия и дефицит тестостерона у мужчин

Результаты проведенных исследований показывают, что тестостерон, вероятно, участвует в регуляции концентрационной способности почек у мужчин. Ночная полиурия считается наиболее значительным фактором, способствующим развитию ноктурии. Действительно, перекрестное исследование, включавшее

2180 пациентов с ноктурией, показало, что ночная полиурия достоверно связана с более низким уровнем тестостерона и что у лиц с низким уровнем тестостерона наблюдается увеличение объема ночной мочи [31]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что тестостерон играет физиологическую роль в поддержании уровня вазопрессина и способности почек концентрировать мочу. В частности, согласно экспериментальным данным, после орхиэктомии у самцов крыс наблюдалось снижение экспрессии сывороточных D-аргинин-вазопрессиновых рецепторов и V2-вазопрессиновых рецепторов, которые возвращались к норме при ТЗТ [45]. Было также обнаружено, что уменьшенное количество сайтов связывания вазопрессина в почках стареющих крыс-самцов восстанавливается с помощью ТЗТ [46]. Кроме того, экспрессия рецепторов вазопрессина в гипоталамусе регулируется половыми стероидными гормонами, при этом орхиэктомия резко снижает, а ТЗТ восстанавливает нормальную экспрессию рецепторов вазопрессина у взрослых мужчин [47]. Клиническое исследование, изучавшее уровни вазопрессина с помощью гипертонических инфузий физиологического раствора у мужчин с гипогонадизмом, показало, что ТЗТ улучшает субнормальную реакцию на вазопрессин у стареющих мужчин [48]. Эти исследования предполагают, что потеря тестостерона способствует развитию ночной полиурии. Однако в настоящее время имеется мало клинических доказательств связи между тестостероном и полиурией, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы прийти к более определенному выводу.

Гиперактивный мочевого пузыря, ноктурия и дефицит тестостерона у мужчин

Ряд исследований продемонстрировал, что тестостерон играет важную роль в развитии СНМП, связанных с ГАМП, у пожилых мужчин, а снижение емкости мочевого пузыря, вызванное СНМП/ДГПЖ/ГАМП у мужчин, в свою очередь, связано с ноктурией [49]. Тестостерон модулирует вегетативную нервную систему и активность Rho-киназы, синтаз оксида азота (NO) и фосфодиэстеразы 5-го типа через андрогенные рецепторы, находящиеся в уретелии мочевого пузыря и уретры, а также в предстательной железе. Кроме того, тестостерон активизирует эндотелиальные NO-синтазы в сосудах нижних мочевых путей, следовательно, увеличивает концентрацию NO в них, что приводит к расширению сосудов малого таза и ликвидации ишемии органов малого таза [27]. У пациентов с СНМП/ДГПЖ часто снижается кровоток в мочевом пузыре. Снижение кровотока в мочевом пузыре и ишемия, вызванные старением и атеросклерозом, связаны с развитием СНМП независимо от состояния предстательной железы [50, 51]. Поэтому изменение взаимодействия между тестостероном и мочевыводящими путями через NO-сигнальный путь может способствовать расслаблению шейки мочевого пузыря,

увеличению его емкости и улучшению детрузорного кровотока [52–54]. Кроме того, имеются сведения, что дефицит андрогенов (на модели животных) вызывает заметные изменения структуры слоев мочевого пузыря, что доказано уменьшением эластичности волокон за счет повышения плотности коллагена [55].

Метаболический синдром, ноктурия и дефицит тестостерона у мужчин

Метаболический синдром и его компоненты, такие как ожирение, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность, а также хроническое субклиническое воспаление и СД 2-го типа (СД2) достоверно связаны с дефицитом тестостерона у мужчин [56–61], а некоторые из этих факторов также одновременно связаны с СНМП у мужчин [62–64].

Метаанализ С. Хип и соавт. (2022), основанный на результатах 18 рандомизированных клинических исследований с включением 1685 пациентов и 4653 здоровых мужчин, показал, что выраженность СНМП по IPSS и объем предстательной железы у пациентов с СНМП/ДГПЖ и СД2 были значительно выше, чем у пациентов с СНМП/ДГПЖ без углеводных нарушений [65]. После 11 лет наблюдения долгосрочное лонгитюдное исследование определило, что мужчины с более низким уровнем общего тестостерона подвергаются повышенному в среднем в 2,3 раза риску развития МС (отношение рисков 2,3; 95% доверительный интервал $1,5 \pm 3,4$) [66].

В долгосрочных исследованиях установлено, что дефицит тестостерона связан с развитием различных метаболических нарушений, которые могут стать причинами ноктурии у пожилых мужчин с гипогонадизмом [27, 28].

По мнению В.Ю. Старцева и соавт. (2019), связь между гипогонадизмом, МС и СНМП у мужчин сложна и содержит больше гипотез, чем доказательств, и, несмотря на предложенную патофизиологическую связь компонентов МС и СНМП, наше понимание сложного взаимодействия по-прежнему ограничено [67]. Тем не менее в долгосрочной перспективе ТЗТ может косвенно улучшить ноктурию за счет нивелирования различных метаболических факторов риска СНМП, включая ноктурию, у мужчин [67].

Влияние тестостерон-заместительной терапии на показатели ноктурии у гипогонадных мужчин

Для изучения влияния ТЗТ на ноктурию и общее состояние здоровья у мужчин с гипогонадизмом К. Shigehara и соавт. (2015) провели исследование, в которое вошли 64 пациента с ноктурией (два раза или более за одну ночь) и гипогонадизмом, из которых одна группа ($n = 31$) получала ТЗТ, а вторая группа ($n = 33$) не получала ТЗТ и являлась контрольной. Пациентам группы ТЗТ вводили по 250 мг тестостерона энантата в виде внутримышечной инъекции каждые четыре недели в течение шести месяцев. В обе-

их группах результаты оценивались по шкалам IPSS, AMS и краткой версии шкалы общей оценки здоровья (SF-36) на исходном этапе и при посещении через шесть месяцев. Результаты показали, что на визите через шесть месяцев в группе ТЗТ наблюдалось значительное улучшение при ответах на вопросы № 7 шкалы IPSS и № 4 шкалы AMS, тогда как в контрольной группе существенных изменений не зарегистрировано. Кроме того, в группе ТЗТ значительно улучшились показатели ограничения ролей из-за программы здравоохранения, жизненной силы и психического здоровья, оцененные по шкале SF-36. Это позволило авторам сделать заключение, что ТЗТ в течение шести месяцев может улучшить течение ноктурии и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом и ноктурией [68].

Н.У. Liu и соавт. (2016) исследовали связь между ноктурией и эректильной дисфункцией, дефицитом тестостерона, ГАМП и системными заболеваниями у 632 мужчин с СД2 [33]. Ноктурия и тяжелая ноктурия были определены как необходимость вставать два и более или три и более раз за ночь для опорожнения мочевого пузыря соответственно. Из 632 последовательных пациентов 56,0 и 24,2% сообщили о ноктурии и тяжелой ноктурии соответственно. После корректировки возраста, длительности СД2 и ГАМП наличие эректильной дисфункции, инсульта, гипертонии и более высокого уровня креатинина в сыворотке крови было связано с ноктурией и тяжелой формой ноктурии. У пациентов с самым низким квартилем уровня тестостерона ($2,21 \pm 0,51$ нг/мл) отмечена более высокая распространенность ноктурии (65,1%) и тяжелой ноктурии (32,9%), чем сумма трех других квартилей. У пациентов с тяжелой ноктурией смертность была в три раза выше, чем в другой группе, после 3,5-летнего наблюдения. Таким образом, наличие ноктурии было связано с эректильной дисфункцией, системными сосудистыми осложнениями, более высокой смертностью и указывало на плохое состояние здоровья у мужчин с СД2 [33].

S.U. Jeh и соавт. (2017) проанализировали клинические истории 596 мужчин с ДГПЖ, чтобы изучить взаимосвязь уровня общего тестостерона в сыворотке крови и ноктурии [35]. Обследование всех пациентов включало анализ на ПСА и общий тестостерон в сыворотке крови, трансректальное ультразвуковое исследование, урофлоуметрию и анкетирование по опросникам IPSS и International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5). Ноктурия была определена как ≥ 2 эпизодов ночного мочеиспускания. Количество эпизодов ноктурии оценивали с помощью вопроса № 7 по шкале IPSS. Чтобы оценить влияние сывороточного тестостерона на ноктурию, был проведен многофакторный регрессионный анализ, включающий коварианты возраста, суммарный балл симптоматики по шкалам IPSS и IIEF, индекс массы тела, уровень ПСА крови, объем предстательной железы и максимальную скорость потока мочи. По данным многомерного линейного анализа, уровень тестостерона в сыворотке крови не был достоверно связан с тяжестью

**В клиничко-
экспериментальных
исследованиях установлен
вклад дефицита тестостерона
в патогенез noctурии.
Тестостерон-заместительная
терапия может
способствовать улучшению
клинического
течения noctурии
у гипогонадных
мужчин**

noctурии. Однако распространенность noctурии была достоверно положительно связана с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,048, $p = 0,005$), общим баллом по шкале IPSS (ОШ 1,217, $p < 0,001$) и уровнем общего тестостерона крови (ОШ 1,150, $p = 0,041$) [35].

Вместе с тем коррекция noctурии синтетическим аналогом вазопрессина десмопрессином предположительно оказывает позитивное влияние на уровень эндогенного тестостерона у мужчин. Это показало проспективное исследование с участием мужчин с noctурией и возрастным гипогонадизмом, получавших десмопрессин (суточная доза 0,1 мг) один раз в день в течение 12 недель, у которых до и после лечения сравнивались уровни тестостерона и электролитов в сыворотке крови, а также изменения по шкалам IPSS, ПЕФ-5 и AMS [32]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или гипонатриемией в анамнезе, принимавшие снотворные средства, и те, у кого был первичный гипогонадизм или гипогонадотропный гипогонадизм, были исключены из исследования. В ходе исследования 62 мужчины (средний возраст 68,4 года) заполнили все анкеты до и после лечения и прошли лабораторное тестирование. После 12-недельного лечения десмопрессином у мужчин с исходно низким уровнем тестостерона ($< 3,5$ нг/мл) наблюдалось его увеличение (с $2,85 \pm 0,58$ до $3,97 \pm 1,44$ нг/мл; $p = 0,001$). Средние баллы снизились с 17,7 до 13,9 (по шкале IPSS), с 3,8 до 3,2 (IPSS – качество жизни) и с 33,7 до 31,1 (по шкале AMS). На диаграмме частотного объема объем ночной мочи, индекс ночной полиурии, фактическое количество случаев noctурии, индекс noctурии и индекс ночной емкости мочевого пузыря были значительно снижены. Сделан вывод, что десмопрессин улучшает течение noctурии и другие симптомы мочеиспускания. Более того, уровень тестостерона в сыворотке крови значительно повысился у мужчин с низким уровнем тестостерона после 12-недельного лечения десмопрессином [35].

Заключение

Noctурия является самым ранним и наиболее тягостным нарушением мочеиспускания, существенно нарушающим качество и продолжительность жизни человека, которое может возникать уже в молодом или среднем возрасте и неуклонно прогрессировать по мере старения человека. При этом лечение noctурии в силу ее сложнейшего мультифакторного патогенеза до сих пор остается трудной, а порой и вовсе неразрешимой клинической задачей и носит в большинстве случаев симптоматический характер. Вместе с тем клиничко-экспериментальные исследования последних лет установили достоверный негативный вклад дефицита тестостерона в патогенез noctурии, который реализуется посредством нескольких патогенетических механизмов, что позволяет рассматривать noctурию через призму новых клинических симптомов дефицита тестостерона у мужчин и рекомендовать проведение гормонального скрининга на тестостерон у всех пациентов. Такой подход может открыть новые возможности патогенетической фармакотерапии noctурии, поскольку ТЗТ уже давно, эффективно и безопасно применяется во всем мире для коррекции таких симптомов дефицита тестостерона, как нарушения сна, потеря мышечной массы и силы (саркопения), ожирение и МС, инсулинорезистентность и СД2, которые, как известно, вносят негативный вклад в мультифакторный патогенез noctурии. Поэтому в качестве дополнительного преимущества ТЗТ, очевидно, можно рассматривать также улучшение клинического течения noctурии у гипогонадных мужчин. Однако в настоящее время имеется ограниченная информация о влиянии ТЗТ на noctурию у мужчин с дефицитом тестостерона, и для формулировки окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования, включая долгосрочные наблюдения за гипогонадными пациентами с различной степенью тяжести noctурии.

Литература

1. Leslie S.W., Sajjad H., Singh S. Nocturia. 2022 Nov 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. Drangsholt S., Ruiz M.J.A., Peyronnet B. et al. Diagnosis and management of nocturia in current clinical practice: who are nocturia patients, and how do we treat them? World J. Urol. 2019; 37 (7): 1389–1394.
3. Nguyen L.N., Randhawa H., Nadeau G. et al. Canadian Urological Association best practice report: diagnosis and management of nocturia. Can. Urol. Assoc. J. 2022; 16 (7): E336–E349.
4. Fu Z., Wang F., Dang X., Zhou T. The association between diabetes and nocturia: a systematic review and meta-analysis. Front. Public Health. 2022; 10: 924488.
5. Van Merode N.A.M., Dawson S., Coulthard E. et al. Assessment and treatment of nocturia in neurological disease in a primary care setting: systematic review and nominal group technique consensus. Eur. Urol. Focus. 2022; 8 (1): 33–41.

6. Ridgway A., Cotterill N., Dawson S. et al. Nocturia and chronic kidney disease: systematic review and nominal group technique consensus on primary care assessment and treatment. *Eur. Urol. Focus.* 2022; 8 (1): 18–25.
7. Rahman S.N., Cao D.J., Monaghan T.F. et al. Phenotyping the association between nocturia and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Urol.* 2021; 205 (6): 1577–1583.
8. Akhavizadegan H., Locke J.A., Stothers L., Kavanagh A. A comprehensive review of adult enuresis. *Can. Urol. Assoc. J.* 2019; 13 (8): 282–287.
9. Baglioni C., Bostanova Z., Bacaro V. et al. A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the evidence base of melatonin, light exposure, exercise, and complementary and alternative medicine for patients with insomnia disorder. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (6): 1949.
10. Chung E. Desmopressin and nocturnal voiding dysfunction: clinical evidence and safety profile in the treatment of nocturia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (3): 291–298.
11. Hashim H., Drake M.J. Basic concepts in nocturia, based on international continence society standards in nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37 (S6): S20–S24.
12. Robinson D., Suman S. Managing nocturia: the multidisciplinary approach. *Maturitas.* 2018; 116: 123–129.
13. Przydacz M., Chlosta M., Dudek P. et al. Desmopressin treatment for nocturia caused by nocturnal polyuria: practical guidelines. *Cent. European J. Urol.* 2020; 73 (4): 498–505.
14. Han J., Jung J.H., Bakker C.J. et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 10 (10): CD012059.
15. Ефремов М.Е., Медведев В.Л., Шорников П.В. Современный взгляд на ноктурию у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник урологии.* 2017; 5 (2): 60–68.
16. Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Современные тренды фармакотерапии ноктурии. *Фармакология и фармакотерапия.* 2022; 1: 42–53.
17. Holmång S., Mårin P., Lindstedt G., Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate.* 1993; 23: 99–106.
18. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2536–2559.
19. Buvat J., Maggi M., Guay A., Torres L.O. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 245–284.
20. Cornu J.N., Gacci M., Hashim H. et al. EAU Guidelines on non-neurogenic male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2023. 106 p.
21. Kohn T.P., Mata D.A., Ramasamy R., Lipshultz L.I. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2016; 69 (6): 1083–1090.
22. La Vignera S., Aversa A., Cannarella R. et al. Pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: consequences on sexual function and possible endocrine effects. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (2): 179–189.
23. Agrawal P., Singh S.M., Able C. et al. Sleep disorders are associated with testosterone deficiency and erectile dysfunction U.S. claims database analysis. *Int. J. Impot. Res.* 2022 Dec 6. Online ahead of print.
24. Wang H., Lu J., Xu L. et al. Obstructive sleep apnea and serum total testosterone: a system review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2023; 27 (3): 789–797.
25. Li S.Y., Zhao Y.L., Yang Y.F. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: a meta-analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 4732021.
26. Kumar S., Khatri M., Memon R.A. et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2022; 16 (8): 102588.
27. Al-Zoubi R.M., Alwani M., Aboumarzouk O.M. et al. Updates on androgen replacement therapy and lower urinary tract symptoms: a narrative review. *Aging Male.* 2022; 25 (1): 234–241.
28. Lee M.H., Shin Y.S., Kam S.C. Correlation between testosterone replacement treatment and lower urinary tract symptoms. *Int. Neurourol. J.* 2021; 25 (1): 12–22.
29. Liao C.H., Chiang H.S., Yu H.J. Serum testosterone levels significantly correlate with nocturia in men aged 40–79 years. *Urology.* 2011; 78: 631–635.
30. Kim M.K., Zhao C., Kim S.D. et al. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 2012; 15: 90–95.
31. Kim J.W., Oh M.M., Yoon C.Y. et al. Nocturnal polyuria and decreased serum testosterone: is there an association in men with lower urinary tract symptoms? *Int. J. Urol.* 2014; 21: 518–523.
32. Kim J.W., Chae J.Y., Kim J.W. et al. Can treatment of nocturia increase testosterone level in men with late onset hypogonadism? *Urology.* 2014; 83: 837–842.
33. Liu H.Y., Chung M.S., Wang H.J. et al. Nocturia indicates a poor health status and increases mortality in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48: 1209–1214.
34. Wu Y., Pan H., Wang W.M. et al. A possible relationship between serum sex hormones and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in men who underwent transurethral prostate resection. *Asian J. Androl.* 2017; 19: 230–233.
35. Jeh S.U., Yoon S., Seo D.H. et al. Relationship between serum testosterone and nocturia in men without benign prostate enlargement. *Andrology.* 2017; 5: 58–62.

36. Shigehara K., Izumi K., Mizokami A., Namiki M. Testosterone deficiency and nocturia: a review. *World J. Mens Health.* 2017; 35 (1): 14–21.
37. Yoo S.S., Shim B.S., Lee D.H. et al. Correlation between nocturia and sleep: a questionnaire based analysis. *Korean J. Urol.* 2010; 51: 757–762.
38. Washino S., Hirai M., Saito K. et al. Impact of androgen deprivation therapy on volume reduction and lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer. *Low Urin. Tract Symptoms.* 2018; 10: 57–63.
39. Luboshitzky R., Zabari Z., Shen-Orr Z. et al. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1134–1139.
40. Schmid S.M., Hallschmid M., Jauch-Chara K. et al. Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2012; 77: 749–754.
41. Paul K.N., Laposky A.D., Turek F.W. Reproductive hormone replacement alters sleep in mice. *Neurosci. Lett.* 2009; 463: 239–243.
42. Barrett-Connor E., Dam T.T., Stone K. et al. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2602–2609.
43. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J. Androl.* 2014; 16: 262–265.
44. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P. et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU, 2023. 312 p.
45. Pávó I., Varga C., Szücs M. et al. Effects of testosterone on the rat renal medullary vasopressin receptor concentration and the antidiuretic response. *Life Sci.* 1995; 56: 1215–1222.
46. Herzberg N.H., Goudsmit E., Kruisbrink J., Boer G.J. Testosterone treatment restores reduced vasopressin-binding sites in the kidney of the ageing rat. *J. Endocrinol.* 1989; 123: 59–63.
47. Pak T.R., Chung W.C., Hinds L.R., Handa R.J. Estrogen receptor-beta mediates dihydrotestosterone-induced stimulation of the arginine vasopressin promoter in neuronal cells. *Endocrinology.* 2007; 148: 3371–3382.
48. Ikeda Y., Tanaka I., Oki Y. et al. Testosterone normalizes plasma vasopressin response to osmotic stimuli in men with hypogonadism. *Endocr. J.* 1993; 40: 387–392.
49. Shigehara K., Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J. Urol.* 2011; 52: 657–663.
50. McVary K.T. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur. Urol.* 2005; 47: 838–845.
51. Azadzoi K.M., Tarcan T., Kozłowski R. et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J. Urol.* 1999; 162: 1768–1778.
52. Karazindiyanoglu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Aging Male.* 2008; 11: 146–149.
53. Shigehara K., Sugimoto K., Konaka H. et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male.* 2011; 14: 53–58.
54. Tsujimura A., Hiramatsu I., Aoki Y. et al. Atherosclerosis is associated with erectile function and lower urinary tract symptoms, especially nocturia, in middle-aged men. *Prostate Int.* 2017; 5 (2): 65–69.
55. Gallo C.B., Miranda A.F., Felix-Patricio B. et al. Effects of castration and hormone replacement in the urinary bladder of rats: structural, ultrastructural, and biochemical analysis. *J. Androl.* 2012; 33: 684–690.
56. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015; 18: 5–15.
57. Bassil N., Alkaade S., Morley J.E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 427–448.
58. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J. Androl.* 2014; 16: 192–202.
59. Wang S., Mao Q., Lin Y. et al. Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15 (3): 265–272.
60. He Q., Wang H., Yue Z. et al. Waist circumference and risk of lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Aging Male.* 2014; 17 (4): 223–229.
61. Li J., Peng L., Cao D. et al. The association between metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 1388–1399.
62. Asplund R. Nocturia in relation to sleep, somatic diseases and medical treatment in the elderly. *BJU Int.* 2002; 90: 533–536.
63. Fitzgerald M.P., Litman H.J., Link C.L., McKinlay J.B. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey. *J. Urol.* 2007; 177: 1385–1389.
64. Yoshimura K., Terada N., Matsui Y. et al. Prevalence of and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program. *Int. J. Urol.* 2004; 11: 282–287.
65. Xin C., Fan H., Xie J. et al. Impact of diabetes mellitus on lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: a meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 12: 741748.
66. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1036–1041.
67. Старцев В.Ю., Иванов И.В., Дударев В.А. Нарушение функции нижних мочевых путей у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019; 1: 95–101.
68. Shigehara K., Konaka H., Koh E. et al. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male.* 2015; 18 (3): 169–174.