

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ АНДРОГЕНДЕФИЦИТА У МУЖЧИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Шевчук В.В.¹, Кашкина Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: okolo65@mail.ru

Проведен анализ патогенетических подходов к коррекции андрогендефицита у мужчин фертильного возраста при ожирении в зависимости от целей, которые ставят перед собой врач и пациент. Обследовано 90 мужчин в возрасте 21-32 лет, страдающих ожирением III-IV степени. У всех обследованных мужчин был выявлен синдром дефицита тестостерона. Обследованные были разделены на две полностью сопоставимые группы: в группе I пациентам была назначена андрогензаместительная терапия, в группе II пациентам было назначено индивидуальное рациональное питание в сочетании с индивидуальными физическими нагрузками и курсом ингибитора желудочно-кишечных липаз. Результаты проведенного исследования показывают равную эффективность терапии андрогендефицита у мужчин фертильного возраста при ожирении, основанной как на назначении андрогензаместительной терапии, так и на терапии, направленной на приоритетное снижение массы тела. При этом наиболее благоприятные условия для восстановления фертильности создаются при назначении комплексной многофакторной терапии без использования препаратов тестостерона. Это позволяет использовать дифференцированный подход к коррекции андрогендефицита у пациентов с различным психологическим настроем и оптимизировать финансовые затраты на лечение. Редукция массы тела приводит к ликвидации андрогендефицита, нормализации эректильной дисфункции и липидного спектра.

Ключевые слова: фертильный возраст, андрогендефицит, ожирение, тестостерон.

PATHOGENETIC APPROACHES TO THE CORRECTION OF ANDROGENODEFITSIT IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

Shevchuk V.V.¹, Kashkina N.V.¹

¹Perm State Medical University n.a. E.A.Vagner, Perm, e-mail: okolo65@mail.ru

The analysis of approaches to pathogenetic correction of androgen deficiency in men of reproductive age with obesity depending on the purposes which put before itself the doctor and the patient. The study involved 90 men aged 21-32 years, obesity III-IV degree. All of the men surveyed had identified a syndrome of testosterone deficiency. The examined patients were divided into two completely comparable groups: in group I, androgen replacement therapy was prescribed to the patients, in group II, individual rational nutrition was prescribed to the patients, combined with individual physical activity and the course of the gastrointestinal lipase inhibitor. The results of the studies show equal efficacy of treatment of androgen deficiency in men of childbearing age with obesity, based on the appointment androgen-therapy and therapy aimed at priority reducing body weight. At the same time, the most favorable conditions for the restoration of fertility are created by the appointment of complex multi-factor therapy without the use of testosterone preparations. This allows you to use a differentiated approach to the correction of androgen deficiency in patients with different mental approach and to optimize financial cost of treatment. The body weight reduction leads to the elimination of androgen deficiency, normalization of erectile dysfunction and the lipid profile.

Keywords: fertile age, androgenodeficiency, obesity, testosterone.

Проблема андрогендефицитных нарушений у мужчин молодого возраста является актуальным общезначимым вопросом, поскольку данное состояние часто снижает социальный статус и приводит к нарушениям здоровья. Кроме того, нарушение сексуальной функции приводит к семейной дисгармонии и ухудшению демографического фона страны. Быть может, более правильным было бы использовать вместо термина «фертильный» термин «молодой возраст», но мы сочли эти понятия практически синонимичными, поскольку

именно на молодой возраст приходится пик реализации функции деторождения, хотя фертильность мужчины физиологически сохраняется до преклонных лет.

Андрогендефицит констатируется при наличии явных или замаскированных симптомов и признаков, которые сопровождаются видимым снижением уровня тестостерона в крови. Дефицит тестостерона у мужчин проявляется совокупностью клинических, психологических, лабораторных изменений и, несомненно, оказывает негативное воздействие на организм в целом. Дисбаланс физиологического регулирования синтеза тестостерона индуцирует его недостаток с последующим каскадом биохимических реакций [1]. Гипогонадизм подразделяют на врожденный и приобретенный. Общепринято выделять гипогонадизм первичный и вторичный. Важно отметить, что при возрастном андрогендефиците секреция гонадотропных гормонов не изменяется.

Проявления дефицита андрогенов могут маскироваться многочисленными признаками, проявляющимися сексуальными затруднениями, соматическими проявлениями, психологическими проблемами, изменениями биохимических и гормональных показателей [2].

Клинические симптомы андрогендефицита могут протекать под маской других заболеваний внутренних органов. Тем не менее его выявление у мужчин должно проводиться по принципу активного диагностического поиска.

До настоящего времени дискутируется вопрос о происхождении и роли синдрома дефицита тестостерона (СДТ) при ожирении и подходах к его коррекции. Ожирение справедливо называют «эпидемией XXI века». Около 2 млрд человек на планете страдают от ожирения и связанных с ним патологических нарушений здоровья [3]. Как справедливо отмечают П.Р. Голдаева, О.А. Павленко (2016), прослеживается явный тренд во всем мире к росту доли тучных лиц среди населения. Коррекция нарушений у тучных пациентов преследует как косметические цели, так и нормализацию основных функциональных показателей, в том числе показателей андрогенного статуса [4]. С другой стороны, наличие ожирения и коррекция связанных с ним состояний требуют дифференцированного подхода в зависимости от целей, которые ставят перед собой врач и пациент. В России в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% - ожирение, среди них, по разным оценкам, до 20% мужчин. Каждые 10 лет число людей с ожирением увеличивается на 10%. С другой стороны, доля мужчин с нарушениями андрогенного статуса в возрасте 20-29 лет в Англии составляет 2-3%, 40-49 лет - 10% от общего числа больных. В Соединенных Штатах Америки у 5% молодых мужчин выявляются признаки данной патологии, а в Канаде более 14% мужчин в молодом возрасте получают андрогензаместительную терапию [5].

Цель работы – оценить подходы к лечению андрогендефицита у мужчин фертильного (молодого) возраста при ожирении.

Ранее была изучена и проанализирована эффективность и безопасность различных методик стимулирующей терапии у пациентов с патологическими изменениями эякулята и бесплодием на фоне нормальной или нарушенной секреции гонадотропных гормонов, показана эффективность подходов к лечению, направленных на увеличение количества сперматозоидов в семенной жидкости, в том числе терапии, направленной на стимуляцию секреции гормонов, а именно, хорионический гонадотропин человека, антиэстрогены, рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего гормона, а также комбинации этих средств [6]. Как отмечают многие авторы, нарушения сексуальной функции при ожирении и метаболическом синдроме остаются не изученными из-за частого умалчивания пациентами беспокоящих проблем, недостаточно активного расспроса их со стороны врачей, хотя характерным осложнением нарушений жирового обмена является половая дисфункция [7].

Представляет интерес выполненное ранее исследование, в котором были получены положительные результаты в 96,7% случаев при лечении метаболического синдрома у мужчин молодого и среднего возраста комбинированной терапией гипокалорийной диеты, метформинем и препаратами тестостерона [8].

Ожирение является одним из клинических проявлений СДТ, поэтому логичным представляется использование препаратов тестостерона для коррекции андрогендефицита, однако присутствующий в жировой ткани фермент ароматаза ускоряет метаболизм тестостерона [7], следовательно, андрогензаместительная терапия представляется патогенетически неоправданной, более того, использование препаратов тестостерона в фертильном возрасте способно отрицательно повлиять на фертильность из-за снижения сперматогенеза. Применение метформина, несомненно, патогенетически обоснованно при инсулинорезистентности, однако при отсутствии таковой эффект его применения снижается.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 мужчин в возрасте 21-32 лет, страдающих ожирением III-IV степени (III ст. – 64, IV ст. – 26) с СДТ. Для оценки андрогенного статуса определяли в крови уровень тестостерона (Тобщ), эстрадиола, рассчитывали уровень свободного тестостерона (Тсв), проводили анкетирование по опроснику «Международный индекс эректильной дисфункции» (МИЭФ-5) и оценивали показатели спермограммы и липидограммы. Критерием СДТ считали уровень Тобщ менее 230 нг/дл (норма 250-1100 нг/дл) и Тсв менее 225 пмоль/л (норма 230-660 пмоль/л). Статистическая обработка полученных данных проводилась по стандартным критериям вариационно-статистического анализа с применением пакета статистических программ Microsoft Office Excel. Числовые данные представлены в виде среднего и

стандартного отклонения ($M \pm m$), для оценки данных применялся параметрический критерий. Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Нулевая гипотеза отклонялась, и различия между выборками считали статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05.

Результаты исследования. У всех обследованных мужчин был выявлен СДТ: средний уровень Тобщ $186,4 \pm 33,1$ нг/дл, Тсв $136,5 \pm 18,3$ пмоль/л. В действующих клинических рекомендациях предлагается при диагностике андрогендефицита принимать во внимание совокупность клинических признаков с лабораторно подтвержденным понижением уровня тестостерона. При этом определяющим диагностическим критерием следует признавать нарушение гормонального статуса, в частности дефицитный уровень общего тестостерона. До настоящего времени обсуждаются референсные значения для установления андрогендефицитного статуса. Уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л (3,46 нг/мл) можно достоверно считать андрогендефицитным состоянием. Поскольку тестостерон имеет суточные колебания секреции (вариабельность до 35% в течение суток, наиболее высокий уровень секреции регистрируется в утренние часы), необходимо определение его концентрации в 8-9 часов утра, целесообразно определение свободного и биодоступного тестостерона, концентрацию свободного тестостерона менее 0,255 нмоль/л (60 пг/мл) следует считать уровнем, при котором целесообразно проведение дальнейших диагностических мероприятий [9].

Обследованные были разделены методом рандомизации на две группы: группа I, средний возраст $26,6 \pm 4,8$ года ($n=48$), в которой пациентам была назначена андрогензаместительная терапия (тестостерон ундеканат, 4 мл (250 мг – 1 мл) 1 инъекция внутримышечно 1 раз в 3 месяца); группа II, средний возраст $25,9 \pm 4,6$ года ($n=42$), в которой пациентам было назначено индивидуальное рациональное питание в сочетании с индивидуальными физическими нагрузками и 3-6 месячным курсом ингибитора желудочно-кишечных липаз (орлистат 360 мг/сут). Тестостерон-ундеканат обладает замедленным высвобождением действующего вещества, поэтому для заместительной терапии андрогендефицитных состояний его назначение возможно в виде инъекционного внутримышечного введения дискретно, с периодичностью через 3-4 месяца. Уровень тестостерона после инъекции поддерживается в физиологических пределах в течение достаточно длительного времени, без патологических колебаний, следовательно, обеспечивается значительное терапевтическое преимущество в сравнении с другими подходами к терапии. Для орлистата, ингибирующего желудочно-кишечные липазы, характерны высокая липофильность и хорошее смешивание с жирами, характерна его активная связь с центром панкреатической и желудочной липаз, что приводит к их

инактивации. В итоге блокируется проникновение триглицеридов в кровь. Это, в свою очередь, вызывает дефицит энергии, приводящий к мобилизации жира из депо. Таким образом, орлистат позволяет уменьшить количество висцеро-абдоминального жира в составе общей массы. Кроме того, уменьшается чувствительность ткани к инсулину и понижается гиперинсулинемия, способствующая устранению висцеро-абдоминального ожирения.

Эффект лечения в обеих группах оценивали через 18 месяцев от старта терапии. Редукция массы тела составила в группе I в среднем 14 кг (максимум 18 кг), в группе II – 21,5 кг (максимум 28 кг).

Видно, что уровни Тобщ и Тсв достоверно повысились в обеих группах и составили соответственно в среднем в группе I $673,1 \pm 51,3$ нг/дл ($p < 0,05$) и $512,8 \pm 27,5$ пмоль/л ($p < 0,05$), в группе II $711,0 \pm 14,9$ нг/дл ($p < 0,05$) и $499,7 \pm 30,3$ пмоль/л ($p < 0,05$). Примечательно, что на фоне повышения уровня тестостерона у обследованных одновременно снизился уровень эстрадиола (норма 43-53 пг/мл) в группе I с $59,4 \pm 3,7$ до $49,5 \pm 2,4$ пг/мл ($p < 0,05$), в группе II с $60,1 \pm 4,9$ до $44,7 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Эстрадиол синтезируется из тестостерона при непосредственном участии ароматазы в периферических тканях, таких как жировая и костная ткани, предстательная железа, головной мозг. Эстрогены в мужском организме принимают участие в созревании скелета и минерализации костей в пубертате. В ранее проведенных исследованиях показано, что у мужчин нарушение эстрогенной функции способствует возникновению нарушений липидного спектра и дисфункции эндотелия. У мужчин с абдоминально-висцеральным ожирением в жировой ткани индуцируется увеличение ароматизации тестостерона в эстрадиол. По принципу обратной связи накапливающийся эстрадиол тормозит продукцию лютеинизирующего гормона гипофизом, и это в значительной мере усугубляет андрогендефицит.

У мужчин в любом возрасте гормоны половых желез имеют важное значение в социальном поведении согласно своему полу, направляют сексуальное поведение и определяют сексуальную роль, а также влияют на эрекцию и сексуальное влечение. Этот механизм определяется деятельностью исключительно андроген-зависимых рецепторов. Понижение уровня тестостерона вызывает неминуемое снижение полового влечения и потенции. Поэтому в случаях вторичного обратимого гипогонадизма, например у молодых людей с алиментарной тучностью (или декомпенсацией углеводного обмена), при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания возможно назначение препаратов тестостерона короткого действия с подбором индивидуальной дозы, что позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза [10].

Прямым проявлением андрогендефицита, несомненно, можно считать сексуальные нарушения, в первую очередь эректильную дисфункцию, то есть снижение или полное исчезновение возможности достигать и поддерживать эрекцию, необходимую для копулятивной функции. Наиболее часто в клинической практике используется опросник МИЭФ-5, который основан на оценке сексуальной жизни в течение последних 4 недель, при этом ранжируется по баллам уровень сексуального влечения, состояние способности к поддержанию эрекции и достижение оргазма, сексуальной и общей удовлетворённости пациентов, также опросник позволяет в динамике определить эффективность проводимого лечения. Опросник содержит 5 вопросов, на каждый из которых имеется несколько ответов, из которых выбирают один, который лучше всего соответствует ситуации.

Все обследованные отметили повышение качества сексуальной жизни, динамика изменения по опроснику МИЭФ-5 до начала терапии и через 18 месяцев оказалась достоверно положительной от выраженной эректильной дисфункции (5-10 баллов) до нормы (21-25 баллов), данные представлены в таблице.

Динамика изменения средних величин МИЭФ-5 у обследованных с андрогендефицитом в динамике

Оцениваемый показатель	Группа I		Группа II	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суммарный балл степени выраженности эректильной дисфункции	8,0±2,1	21,3±3,1, p=0,032	7,2±1,1	22,4±2,2, p=0,0012

Показатели эректильной дисфункции колебались в группе I от 6-11 до 18-22 баллов, в группе II от 6-12 до 19-22 баллов. По данным оценки липидного спектра до начала терапии, у обследованных отмечено увеличение триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХС) у 36 человек (53,7%), изолированное повышение ОХС - у 12 (17,9%), ТГ - у 8 (11,9%), повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) - у 3 человек (4,5%). Через 18 месяцев в группе II отмечена нормализация липидного спектра у всех больных с исходной дислипидемией, в группе I у 11 больных сохранялся повышенный уровень ОХС, из них у 3 в сочетании с повышенным уровнем ТГ, хотя ликвидация андрогендефицита, как правило, сопровождается нормализацией липидного обмена. По окончании терапии, на фоне ликвидации андрогендефицита и восстановления эректильной функции и либидо у всех обследованных мужчин, особый интерес для прогноза фертильности представляла оценка спермограммы. Терапия препаратами с высоким содержанием тестостерона обычно вызывает нарушение сперматогенеза. В нашем исследовании было показано, что у больных

группы I, несмотря на нормализацию гормонального статуса, показатели спермограммы были неудовлетворительными, с высокой частотой встречаемости олигоспермии, астенозооспермии, тератоспермии (65% исследований); напротив, в группе II показатели спермограммы у всех обследованных полностью соответствовали требованиям руководства ВОЗ 2010 года по лабораторному исследованию эякулята человека [11]. В Консенсусе по диагностике и лечению мужчин с коморбидным состоянием подчеркивается, что нарушения обмена, в частности метаболический синдром, выступают в качестве соединяющего мостика между сердечно-сосудистыми заболеваниями и андрогендефицитным состоянием, это оказывает влияние на такие важные показатели, как длительность и качество жизни мужчин в трудоспособном возрасте. Однако неверно полагать, что все мужчины, имеющие сердечно-сосудистые заболевания и/или андрогендефицитное состояние, имеют метаболический синдром. Метаболический синдром не всегда ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или андрогендефицитным состоянием, поскольку эти метаболические изменения по своей природе полиэтиологичны. Для дифференциальной диагностики потенциальной обратимости гипогонадного статуса в клинической практике используется проба с кломифеном, который является антиэстрогеном. У пациентов молодого возраста с умеренным понижением уровня тестостерона пробу в сочетании с изменением образа жизни можно признать безопасной методикой лечения гипогонадизма, так как, судя по полученным данным, андрогендефицит стойко устраняется почти у половины больных – 40% [12].

В ранее опубликованных работах авторами в зависимости от наличия тех или иных нарушений, а также их сочетаний предлагается применение различных подходов к лечению: пациентам с установленным первичным гипогонадизмом с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или несколькими факторами риска в первую очередь назначают заместительную гормональную терапию для достижения нормального гормонального статуса и нивелирования выраженности симптомов. В дальнейшем с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний (и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний) эту группу пациентов следует направить к кардиологу или терапевту.

Для достижения целевых уровней основных факторов риска применяются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, включая антигипертензивную, липидснижающую, антигипергликемическую терапию; пациентам с вторичным гипогонадизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (или несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний) необходим комплексный подход и оказание помощи со стороны врачей урологов, эндокринологов и кардиологов. Цель проведения такой терапии, в первую очередь, - это устранение причин, которые привели к андрогендефицитному состоянию, нормализация гормонального уровня, устранение факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний и предотвращение сердечно-сосудистых событий. Существует патогенетическая связь между андрогендефицитным состоянием и метаболическим синдромом у мужчин [13].

Выводы

1. Результаты проведенного нами исследования показывают равную эффективность терапии андрогендефицита у мужчин фертильного возраста при ожирении, основанной как на назначении андрогензаместительной терапии, так и на терапии, направленной на приоритетное снижение массы тела. При этом наиболее благоприятные условия для восстановления фертильности создаются при назначении комплексной многофакторной терапии без использования препаратов тестостерона. Это позволяет использовать дифференцированный подход к коррекции андрогендефицита у пациентов с различным психологическим настроем и оптимизировать финансовые затраты на лечение.

2. Редукция массы тела приводит к ликвидации андрогендефицита, нормализации эректильной функции и липидного спектра.

Список литературы

1. Corradi P.F., Corradi R.B., Greene L.W. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. *Urol. Clin. North. Am.* 2016. 43(2). P. 151–162.
2. Верткин А.Л. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008. № 5. С.20-29.
3. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311. Январь, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311.ru> (дата обращения 15.03.2018).
4. Голдаева П.Р., Павленко О.А. Заболеваемость ожирением среди студентов г. Томска // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6.; [Электронный ресурс]. [URL]: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25920> (дата обращения: 10.10.2018).
5. Simon C. Testosterone deficiency – the male menopause? *InnovAiT*. 2008. Vol. 1 № 9. P. 625-630.
6. Кравцова Н.С., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Стимуляция сперматогенеза гонадотропинами и антиэстрогеном при патоспермии и бесплодии у мужчин // Проблемы эндокринологии. 2016. № 2. С.37-41.
7. Оранская А.Н., Романова Е.В., Мкртумян А.М. Значение инсулинорезистентности в нарушении половой функции мужчин (обзор) // Вестник новых медицинских технологий.

2009. № 1. С.55-56.

8. Романова Е.В. Фертильность и половая функция мужчин при метаболическом синдроме. автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва, 2009. 24 с.
9. Калинин С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Лечащий врач. 2009. № 1. С.10-13.
10. Дедов И.И. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // Проблемы эндокринологии. 2016. № 6. С.78-80.
11. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал принт, 2012. 305 с.
12. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г., Кравцова Н.С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. 2016. № 1. С.35-37.
13. Шарвадзе Г.Г. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике // Рациональная терапия в кардиологии. 2010. № 6(4). С.532-538.