

УДК 616.035.1:616.43

DOI 10.17816/pmj35512-18

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

В.В. Шевчук, Н.В. Кашкина, Н.Л. Владимирская*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

CHARACTERISTIC FEATURES OF CORRECTING TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME IN YOUNG MEN WITH OBESITY

V.V. Shevchuk, N.V. Kashkina, N.L. Vladimirskaia*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить подходы к лечению синдрома дефицита тестостерона (СДТ) у мужчин фертильного (молодого) возраста при ожирении.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ особенностей коррекции СДТ у 120 мужчин в возрасте 21–35 лет, страдающих абдоминально-висцеральным ожирением III степени, с учетом персонализированного подхода. 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 – индивидуальное рациональное питание в сочетании с индивидуальными физическими нагрузками и курсом ингибитора желудочно-кишечных липаз.

Результаты. Установлена равная эффективность терапии синдрома дефицита тестостерона у мужчин молодого возраста с ожирением в обеих группах: как при назначении андрогензаместительной терапии, так и при терапии, направленной на снижение массы тела. При этом наиболее благоприятные условия для восстановления фертильности создаются при назначении комплексной многофакторной терапии без использования препаратов тестостерона, поскольку наряду с коррекцией эректильной дисфункции оптимизируются показатели спермограммы.

Выводы. Дифференцированный подход к коррекции синдрома дефицита тестостерона у пациентов с ожирением позволяет оптимизировать финансовые затраты на лечение и сохранить репродуктивную функцию. Редукция массы тела приводит к ликвидации синдрома дефицита тестостерона, нормализации эректильной функции и липидного спектра.

Ключевые слова. Ожирение, фертильность, синдром дефицита тестостерона, тестостерон.

Aim. To assess the approaches to treatment of testosterone deficiency syndrome (TDS) in fertile (young) men with obesity.

© Шевчук В.В., Кашкина Н.В., Владимирская Н.Л., 2018

тел. +7 (342) 230 42 01

e-mail: nauka@psma.ru

[Шевчук В.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО; Кашкина Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО; Владимирская Н.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО].

Materials and methods. Comparative analysis of peculiarities of TDS correction in 120 men aged 21–35, suffering from class III abdominovisceral obesity, was performed taking into account the personified approach. Testosterone deficiency syndrome was detected in all the examined men. The examined patients were divided into two completely comparable groups: in group I, androgen replacement therapy was administered to patients, in group II – individual balanced diet, combined with individual physical loads and course of inhibitor of gastrointestinal lipases.

Results. In both groups, identical efficiency of TDS therapy in young men with obesity was established: when applying androgen replacement therapy and body mass decreasing therapy. However, the most favorable conditions for restoration of fertility are created when using complex multifactor therapy without testosterone preparations, since along with correction of erectile dysfunction, there is observed optimization of spermogram indices.

Conclusions. Differentiated approach to correction of testosterone deficiency syndrome among patients with obesity permits to optimize financial expenditure for treatment and preserve reproductive function. The body mass decrease leads to liquidation of testosterone deficiency syndrome, normalization of erectile function and lipid spectrum.

Key words. Obesity, fertility, testosterone deficiency syndrome, testosterone.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие синдрома дефицита тестостерона (СДТ) у мужчин молодого возраста является актуальной медико-социальной проблемой, в связи с тем что данное состояние часто приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Именно на молодой возраст приходится пик реализации функции деторождения, хотя фертильность мужчины физиологически сохраняется до преклонных лет. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эндокринологов андрогендефицит констатируется при наличии специфических или неспецифических симптомов и признаков, которые сопровождаются однозначным снижением уровня тестостерона в крови, т.е. гипогонадизм – это состояние сниженной секреции тестостерона в результате нарушений на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [8]. Гипогонадизм подразделяют на врожденный и приобретенный. Общепринятой считается следующая классификация гипогонадизма: в зависимости от уровня поражения – первичный, или гипергонадотропный, гипогонадизм, обусловлен нару-

шением функции клеток Лейдига. Недостаточная секреция половых гормонов тестисами (низкий уровень тестостерона и ухудшение сперматогенеза) приводит к повышению тропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи. Вторичный, или гипогонадотропный, гипогонадизм обусловлен нарушением функции гипоталамуса или гипофиза и сопровождается сниженной секрецией гонадотропинов гипофиза, что приводит к снижению секреции гормонов клеток Лейдига. Наряду с этим вторичный гипогонадизм обусловлен нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, или дефектами рецепторов лютеинизирующего гормона. Важно отметить, что при возрастном СДТ секреция гонадотропных гормонов не изменяется. Нарушения нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси приводят к снижению синтеза эндогенного тестостерона, что запускает «порочный круг» его дефицита с последующим каскадом биохимических реакций [7].

До настоящего времени дискутируется вопрос о происхождении и роли СДТ при ожирении и подходах к его коррекции. Ожи-

рение справедливо называют «эпидемией XXI века». Около 2 млрд человек на нашей планете имеют избыточную массу тела или ожирение [3]. Как справедливо отмечают П.Р. Голдаева, О.А. Павленко (2016) [1], на фоне общемировой тенденции к увеличению числа лиц с избыточным весом остается много нерешенных вопросов. Разные цели лечения (косметическая и улучшение здоровья) пациентов с избыточной массой тела и ожирением требуют разных подходов и методов коррекции. С другой стороны, при наличии ожирения коррекция связанных с ним состояний требует 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, количество мужчин с СДТ в возрасте 20–29 лет в Великобритании составляет 2–3 %, 40–49 лет – 10 % от общего числа больных. В США у 5 % молодых мужчин в возрасте 30–39 лет отмечаются симптомы данной патологии, а в Канаде 14,2 % мужчин в возрасте до 39 лет получают терапию андрогенами [9]. В последние годы возрастной гипогонадизм, или возрастной СДТ, у мужчин рассматривается как один из факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и холестерина липопротеидов высокой плотности и отрицательная между содержанием в сыворотке общего холесте-

на (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и тестостерона [10].

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

Как отмечают многие авторы, нарушения сексуальной функции при ожирении остаются не изученными из-за частого умалчивания пациентами беспокоящих проблем, недостаточно активного расспроса их со стороны врачей, хотя типичным осложнением ожирения является нарушение половой функции [4]. Ранее были получены положительные результаты в 96,7 % случаев при лечении ожирения у мужчин молодого и среднего возраста комбинированной терапией гипокалорийной диеты, метформином и препаратами тестостерона [5].

Ожирение является одним из клинических проявлений СДТ, поэтому логично использование препаратов тестостерона для коррекции андрогендефицита, однако присутствующий в жировой ткани фермент ароматаза ускоряет метаболизм тестостерона [4], 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 обосновано при инсулинорезистентности, однако при отсутствии таковой эффект снижается.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 120 мужчин в возрасте 21–35 лет, страдающих ожирением III степени андрогенного (абдоминально-висцерального) типа

(индекс массы тела – более 40,0, окружность талии – более 102 см) с СДТ. Лица с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, дорсопатии, артроз, в обследование не включались. Для лабораторной верификации СДТ у всех обследуемых определяли в крови иммуноферментным методом с помощью наборов «Хема-медика» уровень тестостерона ($T_{\text{общ}}$), эстрадиола, рассчитывали уровень свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$) с помощью номограммы, которая дает возможность определить уровень расчетного $T_{\text{св}}$ при условии определения в крови $T_{\text{общ}}$ и белка, связывающего половые гормоны; показатели липидограммы – общие липиды (ОЛ), триглицериды (ТТ), общий холестерин (ОХС), α -холестерин (α -ХС), пробу Бурштейна (ПБ), пре- β -холестерин (пре- β -ХС), β -холестерин (β -ХС) унифицированными методами с использованием биохимических наборов фирм «Ольвекс», «Витал-Диагностикс». Забор крови для исследования осуществляли из кубитальной вены утром после 12-часового голодания. Проводили анкетирование по опроснику «Международный индекс эректильной дисфункции» (МИЭФ-5) и оценивали показатели спермограммы и липидограммы. Критерием СДТ считали уровень $T_{\text{общ}}$ менее 230 нг/дл (норма – 250–1100 нг/дл) и $T_{\text{св}}$ менее 225 пмоль/л (норма – 230–660 пмоль/л).

Статистическая обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с применением пакета статистических программ Microsoft Office Excel с расчетом средних значений и их ошибки ($M \pm m$), σ – стандартного (среднеквадратичного) отклонения, критерия Стьюдента с расчетом уровня достоверности (p). Достоверность отличий определялась на заданном уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных мужчин был выявлен СДТ: средний уровень $T_{\text{общ}}$ – $179,4 \pm 29,2$ нг/дл, $T_{\text{св}}$ – $125,5 \pm 17,9$ пмоль/л. В действующих клинических рекомендациях предлагается при диагностике андрогендефицита учитывать сочетание клинических симптомов со снижением уровня тестостерона. При этом определяющим диагностическим критерием является уровень гормонов, в частности общего тестостерона. До настоящего времени обсуждаются референсные значения для установления андрогендефицитного состояния. Уровень общего тестостерона менее 230 нг/дл расценивается как признак андрогендефицитного состояния, клинически проявляющегося СДТ. Поскольку тестостерон имеет циркадные ритмы (колебание до 35 % в течение суток, пик секреции отмечается в утренние часы), рекомендуется определение его уровня в 8–9 часов утра, целесообразно определение свободного и биодоступного тестостерона, уровень свободного тестостерона ниже 225 пмоль/л также является показанием для проведения дальнейших диагностических поисков.

Обследованные случайным образом были разделены на две полностью сопоставимые группы: группа I ($n = 68$), 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 ($n = 52$), 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 можно применять в виде инъекций всего 3–4 раза в год. Уровень тестостерона после инъекции поддерживается в физиологических пределах в течение достаточно длительного времени, без патологических колебаний, такой режим терапии обеспечивает значительное преимущество перед другими схемами лечения. Назначение препаратов тестостерона короткого действия с подбором индивидуальной дозы позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза [2]. Всем пациентам группы I перед назначением препарата тестостерона пролонгированного действия проведено пальцевое исследование простаты урологом, а также определен уровень PSA как маркера рака предстательной железы. 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 висцероабдоминального жира в составе общей массы. Кроме того, уменьшается чувствительность ткани к инсулину и понижается гиперинсулинемия, способствующая устранению висцероабдоминального ожирения.

Эффект лечения в обеих группах оценивали через 18 месяцев от старта терапии. Редукция массы тела составила в группе I в

среднем 16,5 кг (максимум – 19 кг), в группе II – 24,1 кг (максимум – 31 кг).

Уровни $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$ достоверно повысились в обеих группах и составили соответственно в среднем в группе I $689,9 \pm 54,5$ ($p < 0,05$) и $519,1 \pm 29,8$ пмоль/л ($p < 0,05$); в группе II – $702,1 \pm 19,1$ ($p < 0,05$) и $501,9 \pm 29,8$ 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 $61,2 \pm 3,5$ до $48,3 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,05$), в группе II – с $61,8 \pm 3,9$ до $46,9 \pm 4,0$ пг/мл ($p < 0,05$). Эстрадиол продуцируется из тестостерона под влиянием ароматазы преимущественно в периферических тканях, таких как жировая и костная ткани, простата, головной мозг. Среднесуточная продукция эстрадиола у взрослого мужчины составляет около 30–40 нг. Эстрогены у мужчин оказывают влияние на процессы созревания скелета и костной минерализации в подростковом периоде. Кроме того, доказано, что нарушение эстрогенной функции у мужчин приводит к дислипидемии и эндотелиальной дисфункции. У мужчин с абдоминально-висцеральным ожирением в жировой ткани происходит повышенная ароматизация тестостерона в эстрадиол. Продуцируемый эстрадиол по принципу обратной связи тормозит синтез лютеинизирующего гормона гипофизом, что еще больше усугубляет СДТ.

Прямым проявлением СДТ, несомненно, можно считать сексуальные нарушения, в первую очередь эректильную дисфункцию, т.е. снижение или полное исчезновение способности достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения удовлетворительного полового акта. 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 либидо, состояние эректильной и оргазмической функций, сексуальной и общей удовлетворенности пациентов, также опросник позволяет в динамике определить эффективность проводимого лечения. Он состоит из пяти вопросов, на каждый из которых имеется несколько ответов, из которых выбирают один, лучше всего соответствующий 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.

Суммарный балл степени выраженности эректильной дисфункции у обследованных с андрогендефицитом (норма – 21–25)

Выраженность дисфункции	Группа I	Группа II
До лечения	8,2 ± 2,1	7,8 ± 1,1
После лечения	22,1 ± 3,0*	23,1 ± 2,3*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Единицей сексуального поведения мужчины считают копулятивный цикл, согласно проведенному опросу пациентов, 76 % обследованных в группе I и 85 % обследованных в группе II отметили улучшение копулятивной функции после курса лечения СДТ, хотя случаев наступления беременности и родов за время наблюдения отмечено не было. Пациенты не принимали препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

По данным оценки липидного спектра до начала терапии у 36 (53,7 %) обследо-

ванных отмечено увеличение триглицеридов и общего холестерина, изолированное повышение ОХС – у 12 (17,9 %), ТГ – у 8 (11,9 %), повышение ЛПНП – у 3 (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 СДТ, как правило, сопровождается нормализацией липидного обмена.

По окончании терапии на фоне ликвидации СДТ 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), средний процент общей подвижности сперматозоидов и количество спермиев с прогрессивным движением составили 28 ± 4 и 15 ± 3 соответственно, напротив, в группе II показатели спермограммы у всех обследованных полностью соответствовали требованиям руководства ВОЗ «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», 2010 [6]. Так, показатели общей подвижности сперматозоидов и количество спермиев с прогрессивным движением составили в среднем 51 ± 6 и 42 ± 5 % соответственно, что соответствует нормативам для здорового мужчины. Таким образом, препараты пролонгированного тестостерона, улучшая копулятивную функцию, ухудшают

показатели спермограммы, следовательно, фертильность, что требует в дальнейшем проведения коррекции при планировании деторождения.

Выводы

1. Показана равная эффективность лечения СДТ-состояния у мужчин молодого возраста с ожирением, основанной как на назначении андрогензаместительной терапии, так и на терапии, направленной на снижение массы тела.

2. При назначении комплексной многофакторной терапии без использования препаратов тестостерона сохраняются благоприятные условия для восстановления фертильности.

3. Редукция массы тела приводит к ликвидации СДТ, нормализации эректильной функции и липидного спектра.

Библиографический список

1. *Голдаева П.Р., Павленко О.А.* Заболеваемость ожирением среди студентов г. Томска. Современные проблемы науки и образования 2016; 6; available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25920>.

2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г.* Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проблемы эндокринологии 2016; 6: 78–80.

3. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311, январь, 2015 г., available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311.ru>.

4. *Оранская А.Н.* Значение инсулинорезистентности в нарушении половой функции мужчин (обзор). Вестник новых медицинских технологий 2009; 1: 55–56.

5. *Романова Е.В.* Фертильность и половая функция мужчин при метаболическом синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009; 24.

6. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал принт 2012; 305.

7. *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): 151–162.

8. *Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F.* Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Prac 2002; 6 (8): 440–456.

9. *Simon C.* Testosterone deficiency – the male menopause? InnovAiT 2008; 1 (9): 625–630.

10. *Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I.* Estradiol in elderly men. Aging Male 2002; 2 (5): 98–102.

Материал поступил в редакцию 26.07.2018