

На правах рукописи

**ПАВЛОВА ЗУХРА ШАРПУДИНОВНА**

**УПРАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗДОРОВЬЕМ МУЖЧИН  
С ОЖИРЕНИЕМ, ДЕФИЦИТОМ ТЕСТОСТЕРОНА И  
ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ**

**14.01.02 – Эндокринология**

**Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук**

**Москва – 2022**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО МНОЦ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
академик РАН, профессор

Аметов Александр Сергеевич

Камалов Армаис Альбертович

**Оппоненты:**

**Волкова Анна Ральфовна** - д.м.н., ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики.

**Роживанов Роман Викторович** - д.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный научный сотрудник, профессор кафедры эндокринологии - диабетологии.

**Мисникова Инна Владимировна** - д.м.н., ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры эндокринологии.

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Защита состоится «14» сентября 2022 года в 10.00 на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

Самсонова Л.Н.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Ожирение признано ВОЗ эпидемией XXI века, которое прогрессивно распространяется среди мужчин, женщин и детей. По данным за 2016 год более 2 млрд. человек имеют нарушенный состав тела за счет избытка жировой ткани [World Health Organization. Obesity and Overweight. Key fact. 1 April 2020].

Согласно данным, представленным в 2016 году, количество мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением увеличилось с 1975 по 2014 год почти в 4 раза. По сведениям ВОЗ 33% мужчин в РФ будут страдать ожирением уже к 2030 году [Global Health Observatory Data Repository. Report WHO. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Feb 12]].

Социальная значимость ожирения заключается в том, что частота этого заболевания неуклонно повышается, в том числе, в среде молодого трудоспособного населения, оно сопровождается параллельно развивающимися коморбидными патологиями, способными привести к потере трудоспособности и сократить продолжительность жизни [World Health Organization. Obesity and Overweight]. Такими же коморбидными ожирению состояниями, как сахарный диабет (СД) 2 типа или сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являются андрогенный дефицит и гиперэстрогения, которые развиваются на фоне патофизиологических изменений в избыточно развитой жировой ткани.

Информации, посвященной андрогенному дефициту, частоте его встречаемости, диагностике и лечению, достаточно много, хотя и противоречивой. Напротив, проблема гиперэстрогении у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела изучена недостаточно, ее эпидемиология, диагностика и лечение описаны лишь в единичных работах и не обсуждаются широко в мировой литературе.

Назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при определении сниженного уровня общего тестостерона в плазме крови, как это принято в настоящее время, не всегда сопряжено с абсолютным снижением синтеза тестостерона. Зачастую на фоне субклинического воспаления жировой ткани возникает так называемый «тестостерон-эстрадиоловый шунт», и ТЗТ в такой

ситуации не улучшает, а может даже усугубить течение основного и сопутствующих заболеваний.

Таким образом, проблема диагностики и лечения дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с избыточным весом и/или ожирением, остаются до настоящего времени чрезвычайно важными и сложными, требующими разработки персонализированного подхода к диагностике и терапии.

### **Степень разработанности проблемы**

На сегодняшний день существует большой массив информации, посвященной дефициту тестостерона. Однако информация противоречива, в том числе и в отношении эпидемиологии этого патологического явления. Например, по мнению одних авторов, истинная распространенность дефицита тестостерона у мужчин в зависимости от разных факторов колеблется примерно от 2% до 39%, увеличиваясь, в том числе, и при ожирении [Jenkins L.C., 2015]. Другие авторы определили распространенность гипогонадизма в 12.8% [Tajar A., 2010]. Нет разногласий только в том, что у мужчин с дефицитом тестостерона увеличивается количество коморбидных состояний, как и самого ожирения [Аметов А.С., 2017; Zarotsky V., 2014; Phillips G.B., 1994; Woo J., 2012; Grossmann M., 2018; Lopez D.S., 2008].

Нет консенсуса в отношении назначения ТЗТ, и, к сожалению, многие клиницисты рассматривают ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность и СД 2 типа исключительно, как проявления дефицита тестостерона, а ТЗТ – как патогенетическое средство лечения ожирения, надеясь, что без модификации образа жизни и питания, только повышая уровень тестостерона в плазме, можно справиться с избыточно развитой жировой тканью [Тюзиков И.А. и др., 2013].

О гиперэстрогении у мужчин с нарушенным или нормальным составом тела информации на порядки меньше, по сравнению с публикациями, посвященными дефициту тестостерона. Отсутствуют данные о распространенности гиперэстрогении среди мужчин, кроме того, при отсутствии гинекомастии не предполагается наличие высокого уровня эстрадиола и необходимость его контроля в крови. Иначе говоря, частоту гиперэстрогении до сих пор оценивают по распространенности гинекомастии [Kanakakis G.A., 2019].

Между тем, установлено, что без гиперэстрогении гинекомастии не бывает, но гиперэстрогения не всегда сопровождается гинекомастией, или она может еще не успеть сформироваться тогда, когда гиперэстрогения уже способствует развитию негативных эффектов в организме мужчин. Накоплено достаточное количество работ смежных специалистов (кардиологов, ревматологов, онкологов), которые связывают множество разнообразных патологий именно с гиперэстрогенией у мужчин, включая агрессивное течение ревматоидного артрита, разнообразные злокачественные опухоли, повышенный риск внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью [Castagnetta L., 2003; Cutolo M., 2004; Basu A., 2015; Jankowska E.A., 2009]). Проблема усугубляется тем, что, без явных клинических проявлений гиперэстрогении ее не заподозрит рядовой специалист, так как эта тема широко не обсуждается и отсутствует в алгоритмах диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Описанная ситуация не может сохраняться и далее. Необходимо определить распространенность гиперэстрогении среди мужчин в общей выборке и с нарушенным составом тела за счет жировой ткани.

Несмотря на очень большое количество проведенных исследований, посвященных эффективности, безопасности, побочным эффектам различных видов ТЗТ и терапии хорионическим гонадотропином человека (ХГ-терапии), не обнаружено работ, в которых бы описывался такой побочный эффект, как гиперэстрогения. Малого того, очевидно, что разные лекарственные формы ТЗТ и ХГ-терапии способствуют повышению уровня общего тестостерона в различной степени. Достижение супрафизиологических уровней тестостерона не приветствуется ни одной научной школой в мире. Наоборот, мировое научное сообщество призывает при проведении ТЗТ к достижению физиологических значений тестостерона: 14–17.5 нмоль/л [Дедов И.И. и др., 2017; Bhasin S. et al., 2010; Morales A. et al., 2015]. Кроме увеличения сверх меры содержания тестостерона, выражено повышается и концентрация эстрадиола, и, если не оценивать его уровень до начала ТЗТ, невозможно установить степень его дальнейшего роста. Поэтому оценка степени повышения уровней тестостерона и эстрадиола при использовании различных форм ТЗТ и ХГ-терапии необходима.

Даже с учетом отсутствия рекомендаций, в том числе и в США, более 60% опрошенных врачей, работающих с мужчинами с дефицитом тестостерона, определяют у них уровень эстрадиола [Butaney M., 2020]. Многие клиницисты также оценивают уровень эстрадиола до начала и в процессе ТЗТ. Но, во многих других странах, в том числе и в нашей стране, большинство врачей не оценивают уровень эстрадиола, ни до, ни во время проведения ТЗТ, к сожалению, что позволяет проблеме гиперэстрогении оставаться в тени.

На сегодняшний день существуют алгоритмы диагностики и лечения андрогенного дефицита, однако, к сожалению, пока нет алгоритмов и стандартов, включающих контроль уровня эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.

В настоящее время у клиницистов ограничен выбор средств, используемых при гиперэстрогении. Это, прежде всего препарат тамоксифен, который разрешен при раке грудной железы после кастрации, меланоме (при подтверждении наличия эстрогенных рецепторов) и при раке предстательной железы, резистентном к другим лекарственным средствам. Но терапия тамоксифеном не соответствует патогенетическим механизмам, которые развиваются при формировании дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Патогенетически верно было бы влиять на избыточно активную ароматазу, а значит, использовать препараты из класса ингибиторов ароматазы.

В США разрешено назначать препараты из класса ингибиторов ароматазы (летрозол и анастрозол) только подросткам с гинекомастией. Показания для применения у мужчин с гиперэстрогенией не зарегистрированы.

Ингибиторы ароматазы достаточно широко и успешно используются в андрологии, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний не только за рубежом, но и в России [Ribeiro M.A. et al., 2016; Helo S. et al., 2015; Тажетдинов О.Х., 2012]. В подобной ситуации требуется анализ и определение безопасности и эффективности препаратов ингибиторов ароматазы у мужчин с избыточно развитой жировой тканью.

Немаловажным аспектом является режим дозирования препаратов из класса ингибиторов ароматазы. Изначально эти препараты применяли у женщин с раком молочной железы, когда требовалось полное подавление активности ароматазы для

формирования гипоестрогении и профилактики рецидивирования опухоли. В этих случаях препараты принимались в ежедневном режиме [Телетаева Г.М., 2010; Baum M., 2002; Coates A.S., 2007].

Назначая ингибиторы ароматазы мужчинам, нельзя допускать развития гипоестрогении, используя режим дозирования препаратов, как при раке молочной железы у женщин, то есть каждый день. Все наиболее известные и хорошо описанные побочные эффекты ингибиторов ароматазы у мужчин, такие как снижение либидо, эректильная дисфункция, уменьшение минеральной плотности костной ткани, могли быть получены только на фоне гипоестрогении при терапии ингибиторами ароматазы в непрерывном режиме [Finkelstein J. S., 2013; Majzoub A., 2016].

При этом в ряде работ опровергаются указанные данные и приводятся результаты исследований, в которых коротко и длительно применяемые ингибиторы ароматазы не приводили к значимым побочным эффектам у мужчин, в том числе, не снижали минеральную плотность костной ткани [McCullough A., 2014; Zuniga K.V., 2019; Colleluori G., 2020]).

Это очень важный аспект терапии ингибиторами ароматазы, на который необходимо обращать внимание специалистов, чтобы не получить обратный эффект – избыточное подавление синтеза эстрогенов, крайне необходимых для нормальной работы мужского организма [Traish A.M., 2014; Turner R.J. et al., 2017]. Кроме того, с учетом фармакокинетики и фармакодинамики препарата, периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), который составляет 48 часов, необходимо определить оптимальный режим приема ингибиторов ароматазы, что позволит избежать гипоестрогении и даст возможность профилактировать или нивелировать гиперэстрогению.

Таким образом, остаются актуальными вопросы диагностики гиперэстрогении, а не только андрогенного статуса и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Усовершенствование лечебно-диагностического алгоритма за счет персонифицированной диагностики и выбора оптимального метода лечения в зависимости от наличия или отсутствия гиперэстрогении и андрогенного дефицита, позволит повысить эффективность терапии и профилактировать негативные эффекты этих патологических явлений, а также качество жизни пациентов. Все это определило цель проведения данной работы.

### **Цель исследования**

Разработка персонафицированного, патогенетически обоснованного алгоритма управления метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

### **Задачи исследования**

1. Определить распространенность дефицита тестостерона у мужчин в общей популяции и в соответствии с индексом массы тела.
2. Оценить распространенность гиперэстрогении у мужчин в общей популяции и в зависимости от степени избытка жировой ткани.
3. Установить частоту сочетания гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением и в общей популяции.
4. Изучить взаимосвязь биохимических показателей крови (в соответствии с перечнем в клинических рекомендациях обследования пациентов с ожирением) и параметров биоимпедансного анализа состава тела человека у мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.
5. Оценить динамику уровней тестостерона и эстрадиола при использовании разных видов ТЗТ и ХГ-терапии и их влияние на антропометрические параметры тела человека.
6. Изучить эффективность и безопасность применения ингибиторов ароматазы у мужчин с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией и с нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани.
7. Разработать персонафицированный алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

### **Объект и предмет исследования**

Объектом исследования являются мужчины с ожирением, дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола. Предметом исследования явилась разработка методов управления метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией на основании персонализированного подхода к диагностике и выбору способа лечения у таких пациентов.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения.

Впервые:

Установлена распространенность гиперэстрогении, у каждого третьего или у каждого пятого мужчины с избыточной массой тела и/или ожирением: от 27% при нормальном ИМТ до 63% при III степени ожирения при порогом значении эстрадиола  $> 41.2$  пг/мл или от 16.2% при нормальном ИМТ до 44,4% при III степени ожирения при пороговом значении  $> 47$  пг/мл; и 36% или 22% в общей выборке в зависимости от учитываемого порогового значения ( $>41.2$  или  $>47$  пг/мл - принятые пороговые значения).

Подтверждено, что повышение количества жировой ткани у мужчин (от нормального индекса массы тела до III степени ожирения) способствует его негативному влиянию на мужской организм, что приводит к прогрессивному росту числа пациентов с дефицитом не только тестостерона, но и избытком эстрадиола и сочетанием этих патологических явлений;

Выявлено, что 19,3% мужчин с ожирением имеют сочетанный дефицит тестостерона и гиперэстрогении. Распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении составляет от 8.1% при нормальном ИМТ до 55.6% при III степени ожирения. Доказано, что с ростом объема жировой ткани прогрессивно увеличивается частота дефицита тестостерона: от 31.6% при нормальном ИМТ до 88.9% при III степени ожирения.

Установлено, что тестостерон-заместительная терапия или терапия хорионическим гонадотропином человека способствуют не только повышению уровня тестостерона, в том числе и до супрафизиологических значений (выше 17.5 нмоль/л), но и росту эстрадиола, даже при его исходно нормальном уровне и развитию гиперэстрогении (выше 47 пг/мл). Это можно рассматривать, как побочный эффект данного вида терапии и должно учитываться при назначении такого способа лечения пациентам с сопутствующими патологиями.

Установлена прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.

Показано, что наибольших величин и тестостерон и эстрадиол достигают при использовании депо форм тестостерона ундеканоата 1000 мг в 4 мл масляного раствора 1 раз в 8-10 недель.

Установлено, что достижение средне-физиологических значений уровня тестостерона и минимальных уровней гиперэстрогении по сравнению с супрафизиологическим уровнем общего тестостерона и

более высокими уровнями эстрадиола, наиболее благоприятно влияют на общий вес, величины окружности талии и бедер и индекс массы тела мужчин с ожирением.

Доказана эффективность и безопасность использования препарата из класса ингибиторов ароматазы - летрозолола, в сочетании с приемом 2000 мг метформина в сутки и модификацией образа жизни, повышающих исходно сниженный уровень общего тестостерона и снижающих уровень повышенного эстрадиола до нормофизиологических значений. Рекомендованные дозы летрозолола способствуют достижению эуэстрадиолемии, улучшают эректильную функцию и снижают количество баллов по опроснику AMS (aging male symptoms, опросник симптомов старения мужчин и дефицита тестостерона, 1999). Предлагаемый альтернативный метод лечения является патогенетически обоснованным и эффективным, так как установлено, что достижение нормального уровня эстрадиола способствует нормализации сексуальной функции, которая оценена с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) и устранению негативного влияния на либидо и эректильную функцию.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработана научная концепция управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, рассматривающая ожирение, андрогенный дефицит и гиперэстрогению, как основной патогенетический механизм развития патологических изменений, устранение которых возможно на основании использования разработанного персонифицированного алгоритма диагностики и лечения. Выдвинута научная идея, обогащающая научную концепцию: возможность безопасного и эффективного использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы с целью снижения активности ароматазы, снижения уровня, повышенного эстрадиола до нормоэстрадиолемии и повышения уровня сниженного тестостерона без использования тестостеронзаместительной терапии.

Полученные в работе данные впервые демонстрируют распространенность гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела, что поможет обратить внимание специалистов на достаточно распространенную проблему гиперэстрогении у мужчин и на необходимость контроля концентрации эстрадиола, чтобы не

допустить развития грозных патологических осложнений гиперэстрогении.

Разработанный патогенетически обоснованный алгоритм управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, позволяет персонализировано подойти к выбору тактики лечения в зависимости от наличия андрогенного дефицита в сочетании или без гиперэстрогении.

Решена научная задача - коррекция гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением с использованием препарата из класса ингибиторов ароматазы летрозола, эффективно и достоверно увеличивает уровень общего тестостерона и существенно снижает уровень эстрадиола, что может быть успешно использовано не только в урологической или эндокринологической практике, но и в работе андрологов, когда применение препаратов тестостерона запрещено, а проблемы с доступностью препаратов ХГ и вовсе сужают арсенал лекарственных средств до блокаторов эстрогеновых рецепторов, которые не всегда дают ожидаемые результаты. К тому же даже стимулирующая терапия ХГ не всегда показана и эффективна, поэтому применение ингибиторов ароматазы может стать терапией выбора.

Результаты ретроспективного этапа исследования подтверждают, что каждый пятый мужчина с дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола не нуждается в ТЗТ. Полученные данные четко демонстрируют необходимость обоснованно регламентировать назначение ТЗТ и контролировать уровень эстрадиола до инициации терапии.

Обнаруженное повышение концентраций тестостерона и эстрадиола на фоне различных форм ТЗТ и ХГ-терапии способствует более осознанному подходу к тактике выбора той или иной формы ТЗТ или ХГ-терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Параметры биоимпедансного анализа состава тела значимо не ассоциированы с уровнями тестостерона, эстрадиола и общего холестерина. Уровень триглицеридов коррелирует и с жировой, и со скелетно-мышечной тканью. Мочевая кислота средне-положительно ассоциирована с величинами окружностей талии и бедер, жировой массой и ее долей и увеличивается с ростом индекса массы тела, а также средне-отрицательно со скелетно-мышечной массой. Глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин имеют множество значимых

положительных и отрицательных ассоциаций с параметрами биоимпедансного анализа состава тела, но эти данные не позволяют сделать однозначного вывода о нарушениях углеводного, жирового или других видах метаболических нарушений. Соответственно, только совокупность объективных методов обследования дает необходимый объем информации и сокращает вероятность ошибок при постановке диагноза и назначении лечения.

### **Методология и методы исследования**

Методологической особенностью работы является системный подход к обследованию мужчин с ожирением, с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией с применением современных методов диагностики. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора в получение результатов, которые изложены в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной мировой и отечественной литературы, обоснование актуальности темы диссертации и степень ее разработанности, формулировка цели и задач диссертации, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы – обследование, клиническое и инструментальное, а также лечение 548 пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, сформулированы положения, которые вынесены на защиту, сделаны выводы и оформлены практические рекомендации, написаны и подготовлены публикации по теме диссертации, проведена апробация результатов исследований.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Ожирение у мужчин способствует нарушению баланса стероидных гормонов таких, как тестостерон и эстрадиол. Дефицит тестостерона, развивающийся на фоне ожирения, почти в 20% случаев возникает на фоне повышенной активности фермента ароматазы, избыточно конвертирующего тестостерон в эстрадиол. С возрастанием

индекса массы тела увеличивается и количество пациентов с дефицитом тестостерона, избытком эстрадиола и сочетанным дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, что наглядно демонстрирует негативное влияние избыточно развитой жировой ткани на баланс этих гормонов.

2. Применение различных вариантов тестостерон-заместительной терапии или терапии хорионическим гонадотропином человека у мужчин с ожирением и с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола приводит к росту уровней тестостерона и эстрадиола до физиологических или супрафизиологических значений, что важно учитывать при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями. Более выраженному росту уровней тестостерона или эстрадиола до супрафизиологических значений способствуют инъекционные депо-формы тестостерона. Кроме того, супрафизиологические значения тестостерона или эстрадиола не дают преимуществ в отношении улучшения антропометрических показателей, в том числе общей массы тела или индекса массы тела, что требует контроля исходного уровня эстрадиола до начала лечения и персонализированного подхода к выбору тактики лечения в зависимости от наличия андрогенного дефицита в сочетании или без гиперэстрогении для эффективного управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.

3. У мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола тестостеронзаместительная терапия не должна назначаться, так как синтез тестостерона собственными железами не снижен, но за счет патологических изменений в избыточно развитой жировой ткани и повышенной активности ароматазы, происходит избыточная конвертации тестостерона в эстрадиол. Патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным является использование препаратов из класса ингибиторов ароматазы в режиме, профилактирующем развитие гипоестрогении, что не только нормализует баланс тестостерона и эстрадиола, но и положительно влияет на антропометрические показатели и способствует нормализации состава тела.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена выполнением работы на достаточном материале (548 пациентов), представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, биохимического и статистического методов.

Проведение диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (протокол № 11 от 13 декабря 2021 года).

Апробация диссертации «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией» состоялась 18 апреля 2022 г. на Ученом совете МНОУ МГУ им. М.В. Ломоносова г. Москвы (протокол №2/2022).

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на IX международной конференции «Креативная кардиология и кардиохирургия. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний сердца» (30.11–01.12.2020 г., Москва); VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием VolgaMedScience 2021 (Нижний Новгород, 16–18 марта 2021 г.); на XV российской школе урологии «Мужская infertility» (Ростов-на-Дону, 19–20 марта 2021 г.); на международном конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением (онлайн-конференция, 4–5 марта 2021 г.); на XVII конгрессе «Мужское здоровье» (27–29 апреля 2021 г.); на международном конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением (28.02.–02.03,2022 Москва); на XVIII конгрессе «Мужское здоровье» (27–29 апреля 2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику урологического, эндокринологического отделений, отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова и включены в образовательную программу кафедры поликлинической терапии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова (акты внедрения от 25 февраля 2022 года)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационное исследование «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и

гиперэстрогенией» соответствует формуле специальности 14.01.02 - Эндокринология и областям исследования: п. № 1 «Гормоны, их структура и функции. Основы биосинтеза и секреции, транспорта и метаболизма гормонов. Механизмы взаимодействия гормонов. Методы определения содержания гормонов и их активности»; п. № 2 «Механизмы эндокринной регуляции и координации основных процессов жизнедеятельности. Основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях»; п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики эндокринных заболеваний и использование клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции»; п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.); п. № 6 «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

### **Научные публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, из них 16 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 7 в Перечне российских изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus, Pub Med). Кроме того, соавторство в 4 монографиях по теме диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 336 страницах печатного текста и включает 86 таблиц, 158 рисунков и диаграмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав, посвященных ожирению у мужчин, андрогенному дефициту у мужчин, гиперэстрогении у мужчин, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. В список

литературы включены 556 источников, из них 52 отечественных и 504 зарубежных авторов.

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование проведено на клинической базе кафедры урологии и андрологии и отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова и факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова (директор центра и заведующий кафедрой урологии и андрологии – академик РАН, д.м.н., профессор Камалов А.А., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний – д.м.н., профессор Орлова Я.А.). Настоящая работа проводилась автором в период с 2015 по 2021 годы.

Диссертационная работа носит клинический характер. В ней содержатся данные 4 этапов клинических исследований, 3 из которых – ретроспективные. Для проведения проспективного исследования «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы летроззола» было получено разрешение локального этического комитета МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в июле 2020 года.

В сентябре 2021 года также получено разрешение локального этического комитета МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова на использование данных пациентов для проведения ретроспективного этапа исследования «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина человека.

Изучены особенности изменений состава тела мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, взаимосвязь этих изменений с лабораторными данными, влияние тех или иных вариантов терапии на состав тела и гормональные изменения у обследованных лиц. Кроме того, оценены изменения сексуальной функции в исходе и на фоне терапии.

Объект исследования – 548 пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением, участвовавшие в 4 представленных этапах клинического исследования: 301 пациент в первом этапе ретроспективного исследования, 138 – во втором, 60 – в третьем, 49 человек – в проспективном этапе исследования.

***Ретроспективный этап № 1 исследования «Распространенность гиперэстрогении в мужской популяции и ее***

**взаимосвязь с ожирением и с критериями метаболического синдрома».** Критерии включения: мужчины 18 лет и старше с нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани, с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, без предшествующей стимулирующей или гормонзаместительной терапии. Критерии невключения: возраст до 18 лет, дефицит массы тела, наличие ТЗТ; гиперпролактинемия (уровень пролактина > 340 мМЕ/л), первичный или вторичный гипогонадизм (оценка в крови уровней ЛГ и ФСГ и клинический осмотр), повышенный или сниженный уровень ТТГ; наличие ХСН, ХПН, ХБП, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания. Средний возраст пациентов составил 44 года.

В исследование вошел 301 пациент, обратившихся в клинику с жалобами на лишний вес. Всех мужчин раздели на 5 групп в соответствии со степенью ожирения, согласно шкале ВОЗ по ИМТ: 1-я группа (n = 38) – нормальная масса тела (ИМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup>); 2-я группа (n = 118) – избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>); 3-я группа (n = 79) – ожирение I степени (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>); 4-я группа (n = 39) – ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>); 5-я группа (n = 27) – ожирение III степени (ИМТ от 40 до 44,9 кг/м<sup>2</sup>). Кроме того, были приняты два верхних пороговых уровня эстрадиола, используемых в разных странах: > 41,2 пг/мл (в странах Азии, Индии, РФ и др.) и > 47 пг/мл (в РФ), поэтому получены две группы результатов.

**Ретроспективный этап № 2 исследования «Взаимосвязь результатов биоимпедансного анализа состава тела и лабораторных результатов у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела за счет жировой ткани».** Цель и задачи исследования: выявить наличие или отсутствие корреляционных связей между параметрами состава тела (возраст (лет), рост (см), вес (кг), индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), величины окружностей талии и бедер (см) и их соотношение, фазовый угол (кГц в градусах), тощая масса (кг), жировая масса (кг), доля жировой массы (%), активно-клеточная масса (кг), доля активно-клеточной массы (%), скелетно-мышечная масса (кг), доля скелетно-мышечной массы (%), основной обмен (ккал), удельно-основной обмен (ккал/м<sup>2</sup>), вода (кг), внутриклеточная вода (кг), внеклеточная вода (кг)) и следующими лабораторными показателями: глюкозой, гликированным

гемоглобином, инсулином, индексом НОМА-IR, общим холестерином, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридами, тестостероном, эстрадиолом, пролактином, ЛГ, ФСГ, мочевой кислотой у мужчин, разделенных на группы по степени ожирения. Критерии включения: мужчины 18 лет и старше, имеющие результат биоимпедансного анализа, с нормальным или нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с дефицитом тестостерона и гипер- или нормоэстрогенией, без предшествующей стимулирующей или гормонзаместительной терапии. Критерии невключения: возраст менее 18 лет; отсутствие результатов биоимпедансного анализа; наличие металлоконструкций в теле (фиксирующих конструкций при проведении остеосинтеза, а также кардиостимуляторов), тяжелые сопутствующие заболевания, предшествующая стимулирующая или гормонзаместительная терапия. В исследование вошли 138 пациентов. Их средний возраст пациентов составил 45.2 года. Больные были разделены на 5 групп по ИМТ: первая группа (n = 13) – с нормальной массой тела (18,5 - 24,9 кг/м<sup>2</sup>); 2-я группа (n = 53) – с избыточной массой тела (25 - 29,9 кг/м<sup>2</sup>); 3-я группа (n = 41) – с I степенью ожирения (30 - 34,9 кг/м<sup>2</sup>); 4-я группа (n = 17) – со II степенью ожирения (35 - 39,9 кг/м<sup>2</sup>); 5-я группа (n = 14) – с III степенью ожирения (40 - 44,9 кг/м<sup>2</sup>).

***Ретроспективный этап № 3 исследования «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина человека».*** В исследование вошло 60 пациентов. Критерии включения: пациенты с избыточной массой тела и/или ожирением, с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола, которым была назначена ТЗТ в трех формах: 1-я группа (n = 18) – тестостерона ундеканоат 25% (1000 мг в 4 мл масляного раствора, в среднем 1 раз в 8–10 недель); 2-я группа (n = 24) – 1% гель 5 мл, содержащий тестостерон (50 мг тестостерона, 1 раз в день); 3-я группа (n = 18) – ХГ в форме лиофилизата или готового раствора (в среднем 2000 МЕ, 2 раза в неделю). Период контроля динамики результатов составил 6 месяцев. Критерии невключения: в исследование не включали пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с тяжелым течением сахарного диабета 2 типа в стадии декомпенсации, с кризовым течением гипертонической болезни, в

возрасте до 18 лет, с дефицитом массы тела, онкологическими заболеваниями, повышенными или пониженными уровнями лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) и без клинических признаков гипогонадизма, как причины симптоматического гипогонадизма; гиперпролактинемией (уровень пролактина  $> 340$  мМЕ/л); повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) (более 4 мкМЕ/мл); с исходно повышенным уровнем тестостерона. Средний возраст пациентов составил 49 лет.

***Перспективный этап № 4 исследования «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы – летрозол».***

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 65 лет, с избыточной массой тела или ожирением и гиперэстрогенией, с отсутствием ТЗТ или стимулирующей терапии в предшествующий период, без тяжелых системных и эндокринных заболеваний. Критерии невключения: стандартные противопоказания к применению препарата летрозол; прием летрозола за 12 месяцев до включения в исследование; онкологические заболевания; известные хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные заболевания, неалкогольный жировой гепатоз и т.п.); нарушение функции почек (СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и печени (уровень трансаминаз  $> 3N$ , уровень билирубина  $> 2N$ ); ХСН III–IV ФК; психические заболевания; алкоголизм и наркомания; кортикостероидная терапия (в течение 6 месяцев до включения в исследование), наличие гипер- или гипотиреоза (0.4–4.0 мкМЕ/мл), гиперпролактинемии (уровень пролактина  $> 340$  мМЕ/л); первичный или вторичный гипогонадизм (синдромы Кляйнфельтера или Кальмана и др.); применение медикаментов, способствующих повышению активности ароматазы: эстрогенов, андрогенов, ХГ, других анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоконазола, спиронолактона, циметидина, ципротерона), средств, воздействующих на ЦНС (трициклических антидепрессантов, диазепамы), препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему (ингибиторов АПФ, антагонистов кальциевых каналов, сердечных гликозидов), туберкулостатиков и цитостатиков; неспособность пациента понять суть исследования и дать согласие на участие в нем; участие в любом другом клиническом исследовании в течение данного

исследования, включая участие в исследовании в течение 30 дней до предоставления информированного согласия.

В исследование первоначально вошел 71 человек, но на подготовительном этапе 22 пациента были исключены из исследования: 18 заболели коронавирусной инфекцией до начала терапии; 4 были исключены из исследования, так как не могли посещать клинику и своевременно проходить контрольное обследование по разным техническим причинам, не имея никаких побочных эффектов от терапии. Результаты 49 человек вошли в окончательный анализ.

Рандомизация пациентов в основную и контрольную группы проводилась с помощью закрытых конвертов: 26 больных вошли в группу пациентов, принимавших летрозол 2.5 мг 2 раза в неделю, метформин 1000 мг 2 раза и рекомендации по модификации образа жизни; 23 человека – в группу стандартной терапии, с приемом метформина 1000 мг 2 раза в день, они также получали рекомендации по модификации образа жизни в течение 2 месяцев.

Оценивались такие параметры как: масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, уровни общего тестостерона, эстрадиола, ГПСГ, мочевой кислоты, АЛТ\*, АСТ\*, инсулина, глюкозы, ФСГ\*, ЛГ\*, ТТГ\*, пролактина\*, билирубина\*, креатинина\*, мочевины\*. Параметры, отмеченные \*, оценивались однократно. Проводилось анкетирование по опросникам AMS и МИЭФ-5 на первом и заключительном визитах (V1 и V3).

Проводилось общеклиническое обследование всех пациентов, которое включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку физического и полового развития, лабораторные и инструментальные исследования. Оценка физического развития осуществлялась на основании антропометрических показателей (роста, массы тела), вычисляли ИМТ как частное от деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и оценивали степень нарушения состава тела или выраженности ожирения в соответствии с международной классификацией. Кроме того, измеряли величины ОТ, ОБ, их соотношение, систолическое и диастолическое артериальное давления и частоту сердечных сокращений.

В разных исследованиях изучали различные лабораторные параметры. Параметры, которые оценивались во всех 4 этапах исследования: мочевая кислота, глюкоза, тестостерон, эстрадиол, дигидротестостерон, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, ТТГ, инсулин, АЛТ, АСТ,

HbA1c, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, витамин D3. Забор крови осуществляли в утренние часы натощак (не менее чем через 8 часов после приема пищи), используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров.

Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

Для каждой характеристики и критерия определены следующие статистические параметры:

- описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Me и 25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении;

- сравнение количественных признаков между группами проведено при помощи критерия Манна –Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении;

- значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании Хи-квадрата ( $\chi^2$ ), а также двустороннего точного теста Фишера;

- для проверки распределений на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова, уровень значимости – 0,05.

- сравнение динамики параметров внутри каждой группы проводилось при помощи критерия Уилкоксона при непараметрическом распределении и с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении. Показатели качественного характера сравнивались при помощи теста Макнемара.

- для оценки корреляций использовался коэффициент Спирмена или Пирсона для ненормального или нормального распределения выборок, соответственно и при коэффициенте корреляции  $> 0,2$  связь считалась значимой.

- критический уровень значимости при проверке гипотез принимался равным 0.05.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Распространенность гиперэстрогении в мужской популяции и ее взаимосвязь с ожирением и с критериями метаболического синдрома (этап исследования № 1).**

Впервые представлены данные по распространенности гиперэстрогении в общей мужской популяции и в соответствии с ИМТ. В зависимости от используемых пороговых значений получены следующие результаты: при верхней границе уровня эстрадиола  $> 41.2$  пг/мл распространенность составила 36.14%, при верхней границе  $> 47$  пг/мл – 21.62% в общей выборке, что говорит о высокой частоте гиперэстрогении у мужчин и не может не вызывать обеспокоенности в отношении дальнейших перспектив у этих пациентов. Уровень эстрадиола был определен у 296 пациентов из 301, включенных в исследование, (таблица 1).

Таблица 1

Уровень эстрадиола у мужчин с различной массой тела, среднее  $\pm$  стандартная ошибка (среднеквадратичное отклонение) и медиана

Индекс массы тела	Среднее, пг/мл	Медиана, пг/мл	Гиперэстрогения $> 41,2$ пг/мл, п/% в группе	Гиперэстрогения $> 47$ пг/мл, п/% в группе	Всего пациентов
Норма	31,1 $\pm$ 2,7 (16,59)	25,3	10/27%	6/16,2%	37
Избыточная масса тела	35,76 $\pm$ 1,43 (15,4)	35,4	42/36,2%	24/20,7%	116
I степень ожирения	36,03 $\pm$ 1,56 (13,7)	32,0	27/35,1%	14/18,2%	77
II степень ожирения	39,81 $\pm$ 4,45 (27,8)	35,77	11/28,2%	8/20,5%	39
III степень ожирения	45,88 $\pm$ 4,8 (25)	44,13	17/63%	12/44,4%	27
Всего	36,7 $\pm$ 1,07 (18,5)	34,61	107/ <b>36,14%</b>	64/ <b>21,62%</b>	296

Уровень эстрадиола значительно различался между всеми группами ( $p < 0,05$ ).

Показано, что при росте ИМТ имеется явная положительная тенденция к увеличению уровня эстрадиола. В группе с нормальным ИМТ количество пациентов с гиперэстрогенией составило 27% (при пороговой верхней границе  $> 41.2$  пг/мл) и 16.2% (при пороговой верхней границе  $> 47$  пг/мл), а в группе с III степенью ожирения таких больных уже было 63% и 44,4% соответственно, что не оставляет

сомнений в прогрессивном росте частоты гиперэстрогении в зависимости от увеличения количества жировой ткани.

Подтверждены общеизвестные положения (снижение уровня тестостерона при избыточном развитии жировой ткани) (таблица 2) и выявлены новые взаимосвязи и факты - рост сочетанного дефицита тестостерона и эстрадиола в зависимости от роста ИМТ (таблица 3).

Таблица 2

Соотношение массы тела и уровня тестостерона, среднее  $\pm$  стандартная ошибка (среднеквадратичное отклонение) и медиана

Индекс массы тела	Среднее, нмоль/л	Медиана, нмоль/л	Дефицит тестостерона (<12.1 нмоль/л), n/% в группе	Всего пациентов
Норма	13,74 $\pm$ 0,76 (4,66)	13,4	12/31,6%	38
Избыточная масса тела	13,2 $\pm$ 0,39 (4,2)	12,67	53/45%	118
I степень ожирения	11,14 $\pm$ 0,44 (3,86)	10,27	52/65,8%	79
II степень ожирения	10,24 $\pm$ 0,71 (4,4)	9,51	32/82,1%	39
III степень ожирения	8,65 $\pm$ 0,53 (2,76)	8,46	24/88,9%	27
Всего	11,92 $\pm$ 0,25 (4,4)	11,4	173/57,5%	301

Уровень тестостерона значительно отличался между всеми группами ( $p < 0,01$ ).

Уровень тестостерона прогрессивно уменьшался по мере увеличения массы тела – от 13.74 ( $\pm$  4.66) нмоль/л в группе с нормальной массой тела до 8.65 ( $\pm$  2.76) нмоль/л в группе с III степенью ожирения (таблица 2). Прогрессивно увеличивалось и количество пациентов со сниженным уровнем тестостерона (менее 12.1 нмоль/л) – от 31.6% в группе с нормальным составом тела до 88.9% в группе с III степенью ожирения. Несмотря на такие разнонаправленные изменения концентраций эстрадиола и тестостерона, избыточно конвертирующегося в эстрадиол, выявлена положительная корреляция уровней тестостерона и эстрадиола у пациентов с I и II степенями ожирения. Скорее всего, это связано с избыточной активностью фермента ароматазы, находящегося в жировой ткани.

Показано также, что возможность сочетанного дефицита тестостерона и избытка эстрадиола имеет положительную взаимосвязь с ростом ИМТ (таблица 3).

Таблица 3

Распределение пациентов с наличием дефицита тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от массы тела

Индекс массы тела	Дефицит тестостерона и гиперэстрогения одновременно, n	Процент в группе	Всего пациентов
Норма	3	8,1%	37
Избыточная масса тела	15	12,9%	116
I степень ожирения	15	19,5%	77
II степень ожирения	9	23,1%	39
III степень ожирения	15	55,6%	27
Всего	57	19,3%	296

В группе с нормальным ИМТ таких пациентов было 8.1%, а в группе с III степенью ожирения их количество выросло очень значительно - до 55.6%. В общей выборке исследования сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении встречалось в 19.3% случаев, и это, по-нашему, мнению именно то количество мужчин, которые, вероятно, не нуждаются в ТЗТ.

Сочетание высокого ИМТ и дефицита тестостерона – уже доказанный факт, однако, наличие при этом избытка эстрадиола редко рассматривается врачами и не учитывается при назначении ТЗТ, что способствует еще большему увеличению уровня эстрадиола и росту активности ароматазы.

Содержание тестостерона рассмотрено в трех 3 возрастных группах: 18–35 лет (1-я группа, n = 78), 36–50 лет (2-я группа, n = 120) и 50+ лет (3-я группа, n = 98) (см. рис. 1). Эти результаты не выглядят непредсказуемыми, потому что с возрастом ожидаемо уменьшается синтез андрогенов. Наши данные это подтверждают, подчеркивая, что с возрастом синтез тестостерона не прекращается, но уменьшается.

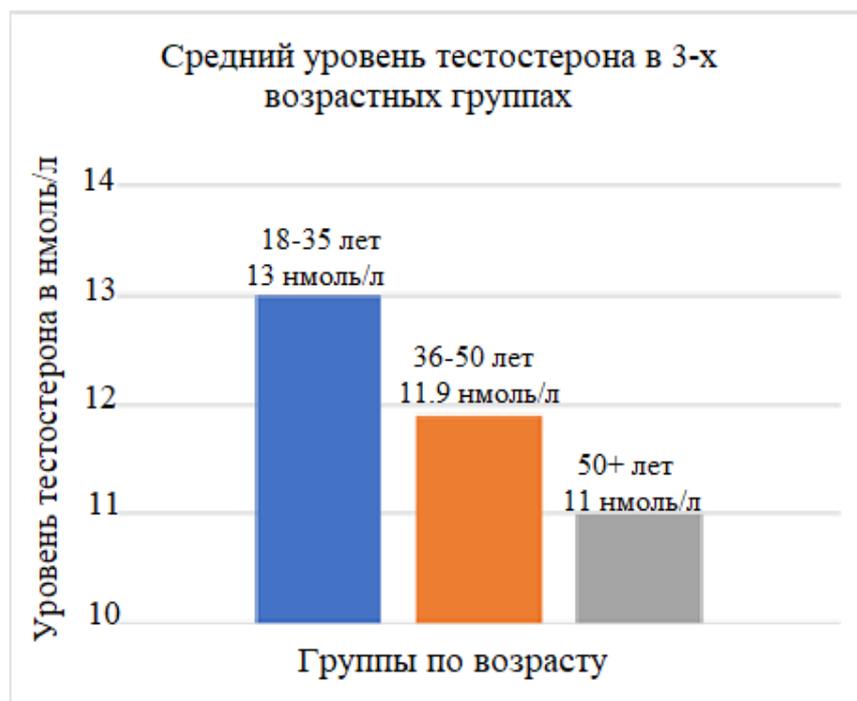


Рис. 1. Диаграмма распределения дефицита тестостерона в каждой возрастной группе. Уровень тестостерона статистически значимо отличался во всех группах ( $p < 0,004$ ) по критерию Краскела - Уоллиса.

Кроме того, было интересно оценить количество мужчин с сочетанным дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией в зависимости от возраста. В таблице 4 отображено количество пациентов разного возраста с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона.

Таблица 4

Наличия дефицита тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от возраста

Возраст	Дефицит тестостерона и гиперэстрогения одновременно, n	Процент в группе	Всего пациентов
18–35 лет	19	24,4%	78
36–50 лет	24	20,0%	120
51+ лет	14	14,2%	98
Всего	57	19,3%	296

Полученные результаты отражают суть патогенеза, и количество пациентов с одномоментным присутствием гиперэстрогении и дефицита тестостерона прогрессивно уменьшается от группы молодых мужчин к группе пожилых. Это объясняется тем, что исходный синтез

тестостерона у молодых мужчин выше, что позволяет расти и уровню эстрадиола. У таких пациентов длительность процесса незначительная, и еще не наступил период, когда сначала относительное, а потом уже и абсолютное повышение концентраций эстрогенов подавляет синтез ЛГ и на уровне гипоталамуса (ГнРГ), и на уровне гипофиза, ввиду чего у пожилых мужчин уже не синтезируется такой уровень тестостерона, чтобы высокая активность ароматазы способствовала существенному повышению уровня эстрадиола. Но относительный дисбаланс эстрогенов и андрогенов у таких мужчин все же формируется: у них, как правило, наблюдается дефицит тестостерона, в том числе и в абсолютных значениях, а уровень эстрадиола, несмотря на это, находится в нормальных пределах.

**Взаимосвязь результатов биоимпедансного анализа состава тела и лабораторных результатов у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела за счет жировой ткани.**

**(этап исследования № 2)**

Лабораторная диагностика, как один из признанных диагностических методов, демонстрирует значимую статистическую связь лабораторных показателей с параметрами биоимпедансного анализа состава тела. Некоторые параметры, очевидно, положительно взаимосвязаны, например, уровень инсулина и объем жировой ткани или ИМТ (таблица 5).

Некоторые гипотезы о взаимосвязи не подтверждаются, например, корреляция содержания эстрадиола и объем жировой ткани, но это не означает, что такая связь действительно отсутствует (таблица 5). Возможно, не учтены какие-то важные условия или параметры. А некоторые взаимосвязи являются неожиданными находками, например, эстрадиол и доля скелетно-мышечной массы или доля активно-клеточной массы.

Биоимпедансный анализ состава тела является одним из перспективных методов, долго использовавшихся только в определенных областях медицины, таких как космическая или спортивная, и только в последнее время начинает завоевывать заслуженную популярность во всех остальных отраслях медицины.

## Корреляции инсулина с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,06	0,52	0,11	0,52	<u>-0,410*</u>	0,04
Рост (см)	-0,04	0,63	0,09	0,59	-0,16	0,44
Вес (кг)	0,572**	≤0,01	<u>0,343*</u>	0,04	0,10	0,62
Окр. талии (см)	0,607**	≤0,01	<u>0,481**</u>	≤0,01	0,12	0,56
Окр. бедер (см)	0,525**	≤0,01	0,25	0,14	0,01	0,96
Т/Б	0,448**	≤0,01	0,23	0,17	0,13	0,53
Фаз.угол 50 кГц (град.)	0,13	0,15	0,01	0,97	0,25	0,21
ИМТ (кг/кв.м)	0,634**	≤0,01	<u>0,634**</u>	≤0,01	0,24	0,24
ЖМ (кг)	0,635**	≤0,01	<u>0,400*</u>	0,01	0,34	0,09
Доля ЖМ (%)	0,603**	≤0,01	<u>0,349*</u>	0,03	<u>0,526**</u>	0,01
ТМ (кг)	0,414**	≤0,01	0,14	0,42	-0,14	0,50
АКМ (кг)	0,433**	≤0,01	0,14	0,39	-0,02	0,92
Доля АКМ (%)	0,13	0,15	0,02	0,89	0,26	0,19
СММ (кг)	0,276**	≤0,01	0,01	0,94	-0,16	0,44
Доля СММ (%)	-0,421**	≤0,01	-0,28	0,10	-0,11	0,58
Осн. обм. (ккал)	0,433**	≤0,01	0,14	0,40	-0,02	0,92
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,181*	0,05	-0,17	0,31	-0,11	0,61
Вода (кг)	0,414**	≤0,01	0,14	0,41	-0,14	0,49
Внекл. вода (кг)	0,417**	≤0,01	0,12	0,47	-0,11	0,61
Внутрикл. вода (кг)	0,409**	≤0,01	0,15	0,39	-0,16	0,42
Общее количество	121,00		37,00		26,00	

Получены следующие результаты:

Уровни глюкозы, HbA1c и инсулина имеют достаточно большое количество корреляций с результатами биоимпедансного анализа. Уровень глюкозы связан с объемом мышечной ткани, так же, как и концентрация Hb1Ac. Содержание инсулина связано с объемом жировой ткани, что согласуется с теорией инсулинорезистентности. Иначе говоря, не имея возможности провести лабораторную диагностику у пациента, можно предполагать наличие или отсутствие изменений уровней глюкозы или инсулина по данным биоимпедансного исследования.

Уровень общего холестерина не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа. Уровень ЛПВП коррелирует со скелетно-мышечной массой в группах с I, II и III степенью ожирения, уровень ЛПНП с жировой массой у лиц с I степенью ожирения. Уровень

триглицеридов связан и с объемами жировой, и с объемами скелетно-мышечной тканей.

Таблица 6

## Корреляции эстрадиола с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Норма		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,08	0,35	0,13	0,75	-0,32	0,10
Рост (см)	0,178*	0,05	0,26	0,51	0,36	0,07
Вес (кг)	0,08	0,39	0,30	0,43	0,471*	0,01
Окружность талии (см)	0,02	0,79	0,40	0,28	0,30	0,13
Окружность бедер (см)	0,07	0,44	0,30	0,43	0,27	0,17
ОТ/ОБ	0,00	0,99	0,10	0,80	-0,04	0,86
Фазовый угол 50 кГц ( <sup>0</sup> гр.)	-0,07	0,43	0,18	0,65	-0,07	0,71
ИМТ (кг/кв.м)	0,03	0,72	0,05	0,90	0,29	0,14
ЖМ (кг)	0,04	0,67	-0,28	0,47	0,31	0,12
Доля ЖМ (%)	0,03	0,78	-0,27	0,49	0,12	0,56
ТМ (кг)	0,15	0,10	0,820**	0,01	0,536**	≤0,01
АКМ (кг)	0,08	0,41	0,60	0,09	0,508**	0,01
Доля АКМ (%)	-0,07	0,43	0,19	0,62	-0,07	0,71
СММ (кг)	0,222*	0,01	0,733*	0,02	0,580**	≤0,01
Доля СММ (%)	0,07	0,42	0,07	0,86	0,22	0,27
Осн,Обм, (ккал)	0,08	0,41	0,60	0,09	0,519**	0,01
Уд,Осн.Обм, (ккал/кв.м)	-0,02	0,81	0,62	0,08	0,04	0,84
Вода (кг)	0,15	0,10	0,820**	0,01	0,537**	≤0,01
Внеклеточная вода (кг)	0,16	0,07	0,700*	0,04	0,546**	≤0,01
Внутриклеточная вода (кг)	0,15	0,11	0,728**	0,03	0,468*	0,01
Общее количество	123,00		9,00		27,00	

Уровень тестостерона не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа. Уровень эстрадиола положительно коррелирует с тощей массой, активной клеточной массой, скелетно-мышечной массой (кг), основным обменом у мужчин со II степенью ожирения. Уровень дигидротестостерона высоко положительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы, средне положительно с удельным основным обменом у мужчин со II степенью ожирения. Содержание пролактина коррелирует только средне с результатами биоимпедансного анализа у мужчин с I степенью ожирения. Выявленные корреляции ЛГ носят, вероятнее всего, случайный характер. Концентрация ФСГ не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа.

Уровень витамина D высоко положительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы у мужчин с нормальным весом. Уровень мочевой кислоты средне положительно коррелирует с ОТ, жировой массой и ее долей у лиц с избыточной массой тела и средне положительно с объемом жировой массы у мужчин со II степенью ожирения.

Таким образом, несмотря на высокую объективность каждого из методов биоимпедансного анализа состава тела и лабораторной диагностики, максимальное количество объективной информации врач может получить, только сочетая результаты этих исследований, что существенно повысит диагностическую ценность указанных данных и возможность правильной и своевременной постановки диагноза, соответственно, правильного лечения.

**Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина человека: результаты ретроспективного сравнительного исследования (этап исследования № 3)**

Получены следующие результаты (таблица 7).

Анализ данных, представленных в этой таблице, свидетельствует о том, что:

В каждой группе повышение уровней тестостерона и эстрадиола было значимым.

Минимально уровни тестостерона и эстрадиола повысились во 2-й группе (1% геля с тестостероном) (см.рис.2 и 3). Максимальные подъемы содержания тестостерона, как и эстрадиола, отмечены в группе тестостерона ундеканоата, притом, что минимальное исходное значение эстрадиола было именно в этой группе (см. рис. 2 и 3).

Повышение уровней тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ в общей выборке составило 109,6% и 113,3% соответственно, что впервые продемонстрировано и должно привлечь внимание специалистов, поскольку рекомендации всех школ мирового научного сообщества активно призывают избегать супрафизиологических уровней тестостерона (Дедов И.И. и др., 2017; Bhasin S. et al., 2010; Morales A. et al., 2015) (см. рис. 2).

Таблица 7

Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедших в ретроспективное исследование, продолжительностью в 6 месяцев, среднее  $\pm$  стандартная ошибка (стандартное. отклонение) для параметров, распределенных нормально, или медиана и 25% и 75% перцентиль для параметров, распределенных ненормально (в таблице представлены данные, которые не отражены в рисунках).

Параметры	Тестостерона ундеcanoат 25% – 1000 мг в 4 мл (n = 18)	Гель с тестостероном 50 мг (n = 24)	Хорионический гонадотропин человека (n = 18)	Вся выборка (n = 60)
Возраст, годы	52 $\pm$ 2,3(10)	51 $\pm$ 2,6 (13)	47 $\pm$ 3 (12)	49 $\pm$ 1,5(11,8)
Рост, см	179 $\pm$ 1,3(5,4)	177 $\pm$ 1,3 (6,3)	183 $\pm$ 1,5 (6,5)	179,3 $\pm$ 0,8(6,5)
Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, до лечения, нмоль/л	28 $\pm$ 2,7(11,5)	26,4 $\pm$ 2,3(11)	29,5 $\pm$ 3,7(15,6)	27,8 $\pm$ 1,6 (12,6)
Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, после лечения, нмоль/л	36,4 $\pm$ 3,7 (15,8)*	30,7 $\pm$ 2,8(14)*	31,4 $\pm$ 3,6(15,4)	32,6 $\pm$ 2(15)

\* Отличия от исходных значений значимы ( $p < 0,05$ ).

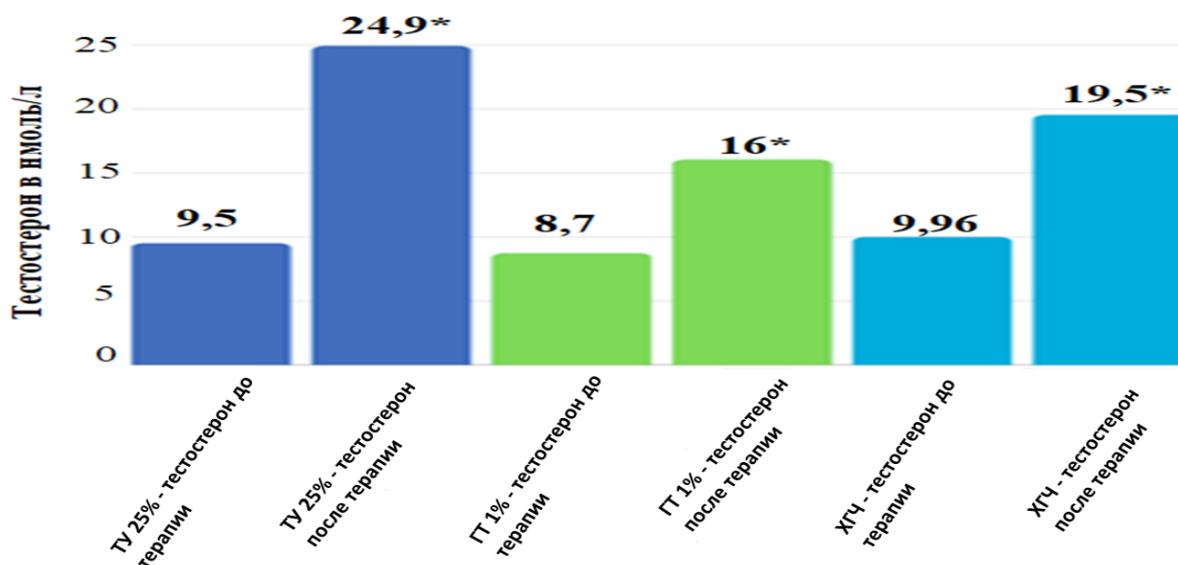


Рис. 2. Уровень тестостерона до и на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеканоата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$

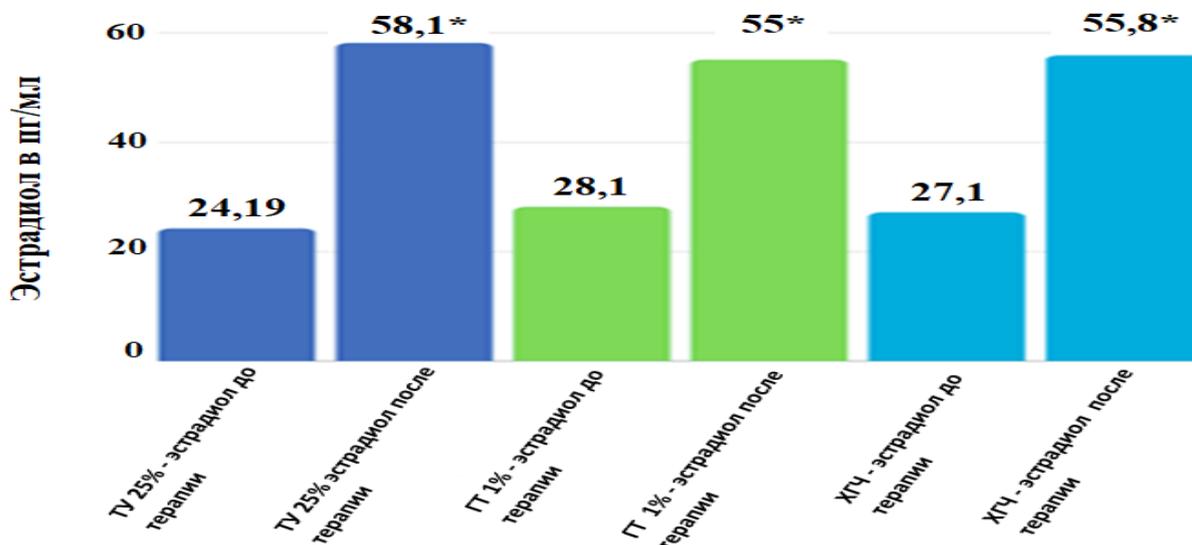


Рис. 3. Уровень эстрадиола до и на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеканоата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$

Кроме того, в исследовании получены и другие, не менее интересные результаты:

Снижение массы тела на фоне ТЗТ оказалось значимым только в группе 1% геля с тестостероном (см. рис 4), причем по всем параметрам – массе тела (см.рис.4), ИМТ (см.рис.5), ОТ (см.рис.6) и ОБ (см.рис.7). Произошло также повышение уровня ГСПГ, но значимым оно оказалось только в группах тестостерона ундеканоата и 1% геля с тестостероном. Дать однозначное и логичное объяснение этому сложно. Если в отношении группы с депо формой тестостерона все логично-чем выше уровень растущего общего тестостерона и уровень эстрадиола, тем выше ГСПГ, но в группе геля уровень тестостерона и эстрадиола меньше, чем в группе ХГ терапии. На этот вопрос еще предстоит ответить.

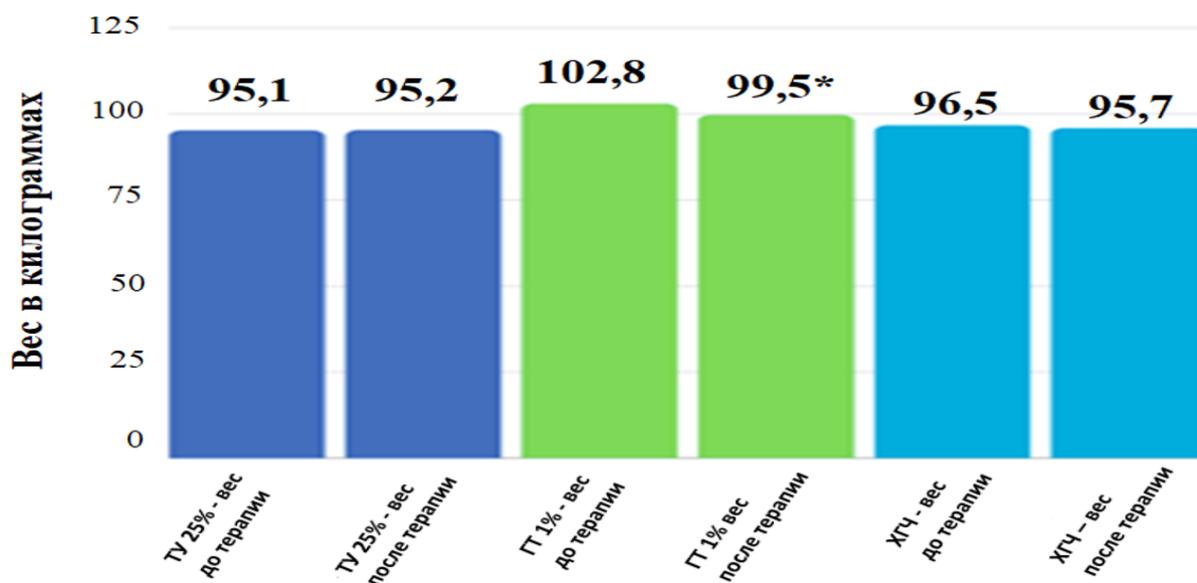


Рис. 4. Изменение веса в кг на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$

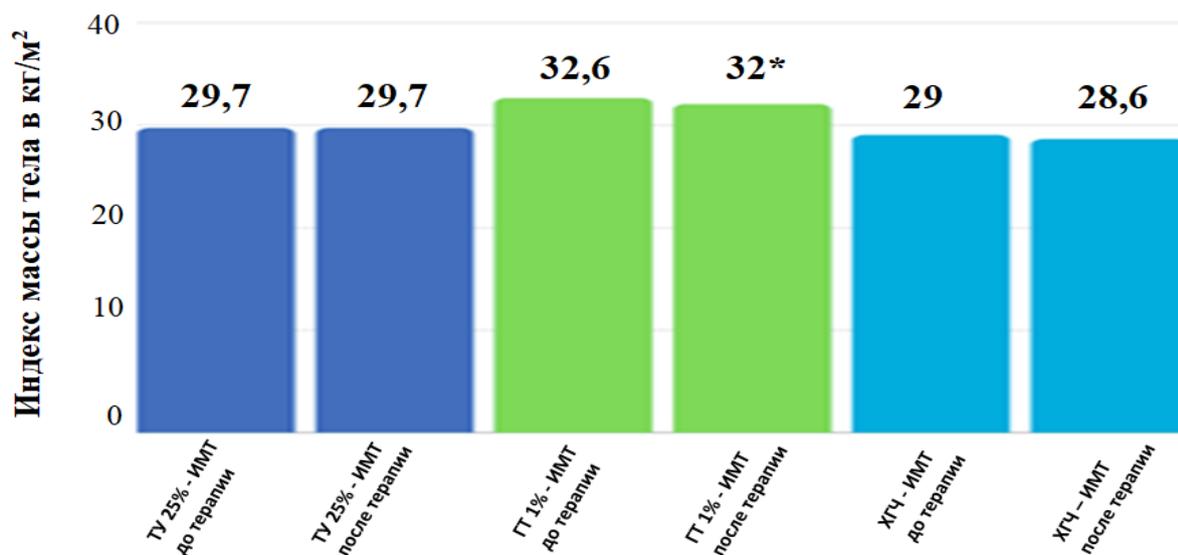


Рис. 5. Изменение ИМТ в кг на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$ ; ИМТ - индекс массы тела (значение, полученное при делении веса на рост в  $m^2$ )

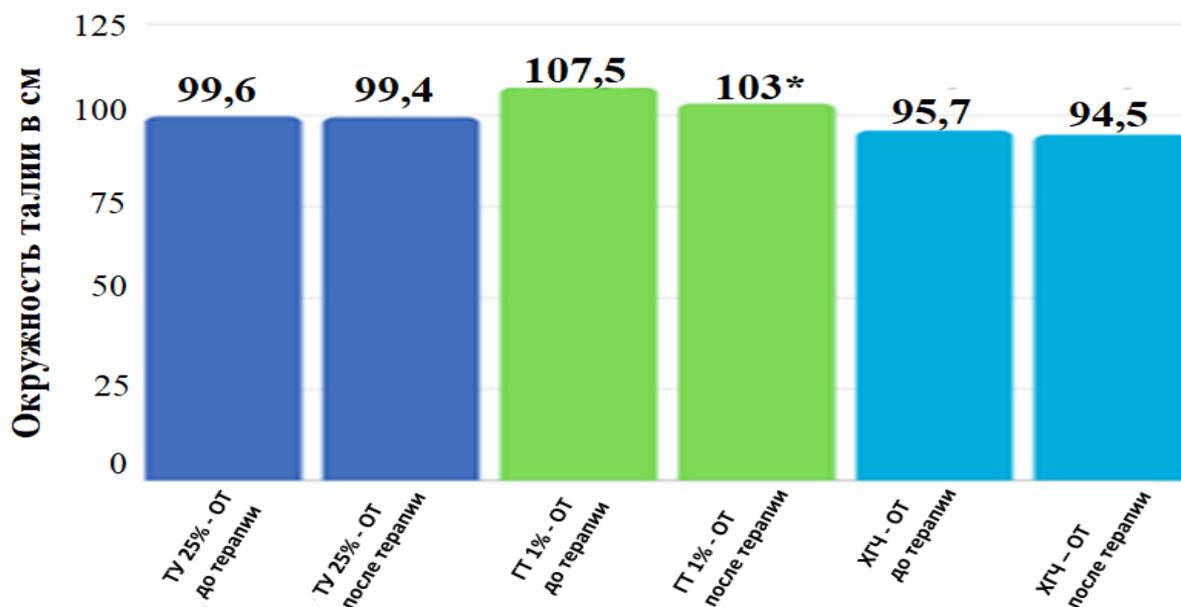


Рис. 6. Изменение ОТ в см на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеканоата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$

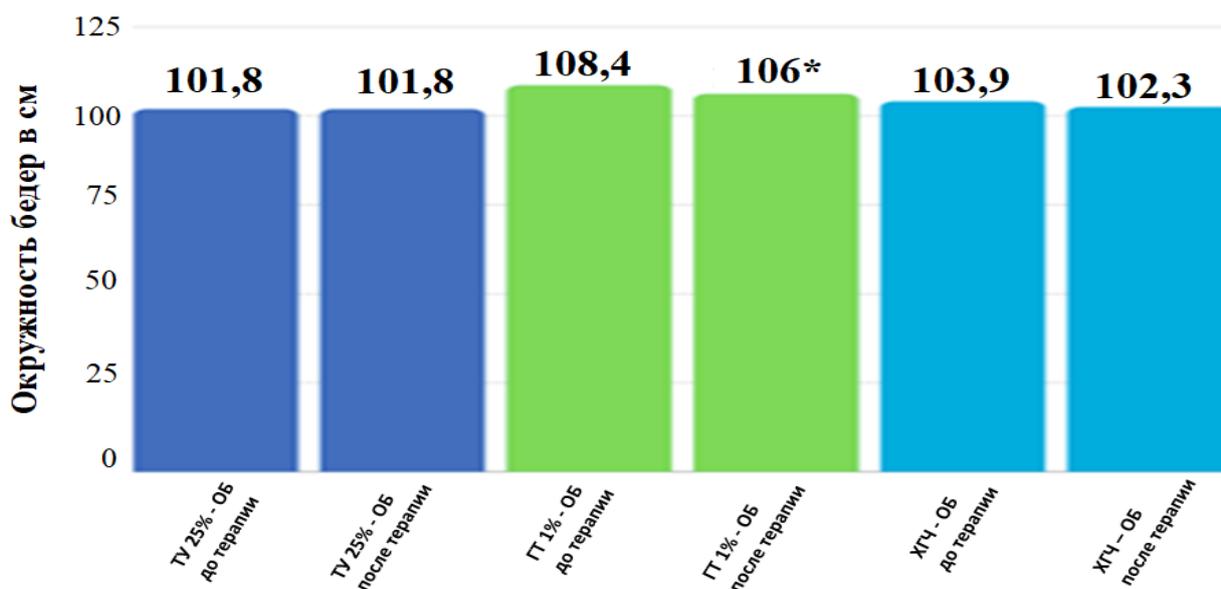


Рис. 7. Изменение ОБ в см на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеканоата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). \*  $p < 0,05$

Таким образом, проведенное исследование показало, что ТЗТ в любых ее формах значительно повышает уровень эстрадиола, способствуя развитию гиперэстрогении. Несмотря на то, что сформировалось стойкое убеждение, что ТЗТ приводит к значительному снижению

массы тела, настоящее исследование подтвердило этот эффект только в группе 1% геля с тестостероном.

Полученные данные могут вызвать интерес у ученых и клиницистов при наблюдении за больными с исходной гиперэстрогенией или пациентами, получающими ТЗТ, на фоне которой развивается гиперэстрогения, для оценки дальнейших событий и разработки профилактических действий, направленных на предотвращение негативных последствий гиперэстрогении у мужчин.

#### **Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы летрозолола (этап исследования № 4)**

Данный этап исследования был проспективным рандомизированным одноцентровым интервенционным сравнительным клиническим, с периодом наблюдения в 2 месяца. Протокол исследования одобрен этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова 8 июля 2020 года. Показано, что назначение препаратов группы ингибиторов ароматазы не только эффективно снижает уровень эстрадиола, но и увеличивает уровень тестостерона (таблица 8).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что:

Уровень тестостерона в 1-й группе достоверно повысился – с  $10.62 \pm 0.86$  (4,38) до  $22.21 \pm 1.17$  (5.95) нмоль/л (здесь и далее значения указаны согласно следующему формату – среднее  $\pm$  стандартная ошибка (среднее квадратичное отклонение) (см. рис. 8). Во 2-й группе он изменился менее значительно: с  $9.28 \pm 0.48$  (2.29) до  $11.02 \pm 0.79$  (3.79) нмоль/л.

Концентрация эстрадиола в 1-й группе значительно уменьшилась – с  $51.35 \pm 2.64$  (13.45) до  $24.29 \pm 1.77$  (9.05) пг/мл (см.рис.8), то есть в значениях физиологической нормы. Во 2-й группе она тоже снизилась, но крайне незначительно: с  $45.14 \pm 1,24$  (5,97) до  $44.37 \pm 2.20$  (10.55) пг/мл.

Таблица 8

Клинико-антропометрические и лабораторные данные пациентов, вошедших в исследование, до и после лечения, медиана (среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение  $\sigma$ ) и (max–min)

Параметры	Группа 1 (n = 26)		Группа 2 (n = 23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Масса тела, кг	99(97.1 $\pm$ 16.13) (72–135.9)	90.5(92.2 $\pm$ 14.1) (70.6–125.4)*	106.0(108.1 $\pm$ 17.2) (82.5–152.5)	104.0(106.1 $\pm$ 16.7) (80–152)
Окружность талии (ОТ), см	99.5(99.4 $\pm$ 10.6) (78–119)	97.5(95.04 $\pm$ 9.3) (78–114)*	108(105.6 $\pm$ 12.6) (84–132)	105(104.6 $\pm$ 11.6) (84–133)
Окружность бедер (ОБ), см	104(106.2 $\pm$ 8.43) (94–129)	101(101.9 $\pm$ 6.9) (89–122)*	109(109.5 $\pm$ 8.39) (95–128)	108(108.9 $\pm$ 7.35) (98–127)
ОТ/ОБ	0.94(0.94 $\pm$ 0.06) (0.78–1.04)	0.94(0.93 $\pm$ 0.07) (0.78–1.06)	0.96(0.96 $\pm$ 0.07) (0.85–1.09)	0.95(0.96 $\pm$ 0.07) (0.84–1.09)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30.1(30.5 $\pm$ 4.59) (25.4–45.4)	28.3(29.02 $\pm$ 3.99) (24.5–42.4)*	33.1(33.3 $\pm$ 6.1) (23.6–47.6)	30.7(32.9 $\pm$ 5.9) (22.9–47.4)
Уровень глюкозы, ммоль/л	5.3(5.39 $\pm$ 0.77) (3.5–6.63)	5.1(5.26 $\pm$ 0.48) (4.38–6.1)	5.6(5.79 $\pm$ 1.35) (3.7–11,0)	5.4(5.5 $\pm$ 0.75) (4.6–8.6)
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л	0.39(0.41 $\pm$ 0.99) (0.2–0.79)	0.35(0.35 $\pm$ 0.07) (0.20–0.57)*	0.42(0.40 $\pm$ 0.09) (0.25–0.56)	0.34(0.36 $\pm$ 0.08) (0.22–0.52)
Международный индекс эректильной функции, баллы	16(15.81 $\pm$ 5.08) (5,0–25,0)	21(21.35 $\pm$ 2.42) (16,0–25,0)*	20.0(18.52 $\pm$ 5.19) (6–25)	20.0(19.7 $\pm$ 4.91) (7–25)
Aging Male Screening, баллы	42(40.27 $\pm$ 11.83) (18–68)	27(28.42 $\pm$ 7.59) (17–48)*	36.0(40.17 $\pm$ 10.38) (18,0–61,0)	36.0(36.26 $\pm$ 7.96) (18,0–50,0)

\* Отличия от исходных значений достоверны (p < 0,05).

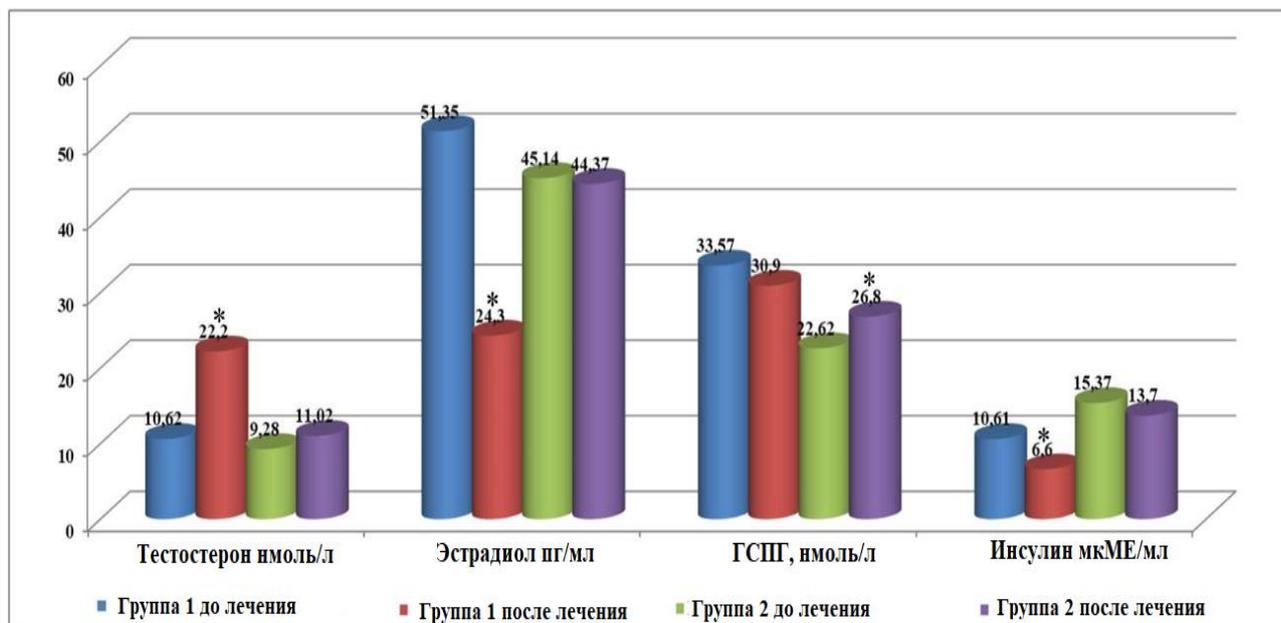


Рис. 8. Изменение лабораторных результатов в группе 1 с использованием летрозола и в группе 2 с использованием стандартной терапии метформином. \* $p < 0.05$ . ГСПГ-глобулин связывающий половые гормоны

Не все параметры изменялись закономерно и объяснимо, но они также представляют интерес.

В 1-й группе произошло статистически незначимое уменьшение содержания ГСПГ – с  $33.57 \pm 3.64$  (18,58) до  $30.9 \pm 3.08$  (15.69) нмоль/л (см.рис.8). Во 2-й группе оно выросло с  $22.62 \pm 2.63$  (12,59) до  $26.77 \pm 3.19$  (15.31) нмоль/л. Возможно, снижение уровня ГСПГ в 1-й группе связано именно с существенным уменьшением концентрации эстрадиола, имеющего большее сродство с ГСПГ.

Уровни глюкозы в 1-й и во 2-й группах не имели существенных колебаний:  $5.39 \pm 0.15$  (0.77) и  $5.26 \pm 0.09$  (0.48);  $5.79 \pm 0.28$  (1.35) и  $5.48 \pm 0.16$  (0.75).

Показатели инсулина значимо понизились в 1-й группе – с  $10.61 \pm 1.29$  (6.59) до  $6.56 \pm 0.58$  (2.97) мкМЕ/мл (см.рис.8); во 2-й группе также отмечена положительная динамика – с  $15.37 \pm 2.18$  (10.45) до  $13.67 \pm 1.98$  (9.49) мкМЕ/мл.

Значимо уменьшились и уровни мочевой кислоты в обеих группах: в 1-й группе – с  $0.41 \pm 0.02$  (0.99) до  $0.35 \pm 0.01$  (0.07), во 2-й группе – с  $0.40 \pm 0.018$  (0.09) до  $0.36 \pm 0.018$  (0.09) (см.табл.8).

Не менее интересны изменения состава тела больных в этом этапе исследования. Значимо изменились параметры только в 1-й группе (см.табл.8).

В 1-й группе масса тела уменьшилась с  $97,2 \pm 3,2$  до  $92,2 \pm 2,8$  кг, во 2-й группе – с  $108,1 \pm 3,6$  до  $106,1 \pm 3,5$  кг; ИМТ – с  $30,5 \pm 0,99$  до  $29,02 \pm 0,78$  кг/м<sup>2</sup> и с  $33,3 \pm 1,37$  до  $32,9 \pm 1,22$  кг/м<sup>2</sup>; ОТ – с  $99,4 \pm 2,1$  до  $95,04 \pm 1,8$  см и с  $105,6 \pm 2,62$  до  $104,6 \pm 2,42$  см; ОБ – с  $106,2 \pm 1,7$  до  $101,9 \pm 1,35$  см и с  $109,5 \pm 1,75$  до  $108,9 \pm 1,53$  см соответственно.

Соотношение ОТ/ОБ в 1-й группе снизилось с  $0,94 \pm 0,01$  до  $0,93 \pm 0,01$ , а во 2-й группе не изменилось ( $0,96 \pm 0,01$  и  $0,96 \pm 0,02$ ).

Заслуживают внимания также данные опросников AMS и МИЭФ-5 до и после курса лечения, которые оказались неожиданными и значимыми в обеих группах.

Количество баллов по опроснику AMS уменьшилось в 1-й группе с  $40,27 \pm 2,32$  (11.83) до  $28,42 \pm 1,49$  (7.59), во 2-й группе – с  $40,17 \pm 2,16$  (10.38) до  $36,26 \pm 1,66$  (7.96) (17-26 баллов-не выражены симптомы; 27-36 баллов-слабо выражены; 37-49 баллов -средней выраженности; >50 баллов- резко выражены симптомы).

По опроснику МИЭФ-5 число баллов повысилось в 1-й группе с  $15,81 \pm 0,99$  (5.08) до  $21,35 \pm 0,47$  (2.42), во 2-й группе – с  $18,52 \pm 1,08$  (5.19) до  $19,65 \pm 1,03$  (4.91) (21-25 баллов-нет эректильной дисфункции; 16-20-легкой степени; 11-15 баллов-умеренной степени; 5-10 баллов-выраженная эректильная дисфункция).

Результатом работы стала разработка алгоритма диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением и нарушением баланса таких стероидных гормонов, как тестостерон и эстрадиол.

Таким образом, очевидна высокая эффективность терапии препаратами из класса ингибитора ароматазы, в частности летрозолом, который способствует нормализации баланса половых стероидов у мужчин с избыточной массой тела или ожирением и с исходной гиперэстрогенией в сочетании с дефицитом тестостерона, уменьшая уровень эстрадиола до нормальных значений и увеличивая уровень тестостерона при его исходно сниженном значении.

Сочетание модификации образа жизни, применения метформина и ингибиторов ароматазы, дает наиболее существенное и положительное улучшение не только соотношения гормонов, но и сексуальной функции, что существенно повышает качество жизни пациентов и прогностически более благоприятно в отношении других систем и функций организма. Побочных явлений у пациентов, участвовавших в исследовании, не отмечено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных, можно сделать однозначный вывод, что избыточно развитая жировая ткань негативно воздействует на метаболизм у мужчин любых возрастов, способствуя развитию андрогенного дефицита, гиперэстрогении, формированию компонентов метаболического синдрома и ухудшая дальнейшие прогнозы.

Распространенность дефицита тестостерона нельзя оценивать без учета распространенности гиперэстрогении, иначе говоря, определение уровня эстрадиола в крови должно стать рутинной практикой при обследовании мужчин с избыточно развитой жировой тканью. Частота встречаемости дефицита тестостерона при сочетании его с гиперэстрогенией существенно ниже, чем без учета гиперэстрогении, то есть определение распространенности андрогенного дефицита без учета уровня эстрадиола не объективно.

Продемонстрирована высокая частота гиперэстрогении у мужчин в общей выборке и в зависимости от ИМТ. Несмотря на то, что распространенность гинекомастии, по данным литературы, составляет от 35% до 65% [Kanakis G.A., 2019], оценивать распространенность гиперэстрогении по распространенности гинекомастии не корректно, так как гинекомастия без гиперэстрогении не может сформироваться, а гиперэстрогения не обязательно сопровождается гинекомастией, и экстраполяция одних данных на другие не совсем правомочна.

Определена частота встречаемости сочетания дефицита тестостерона и гиперэстрогении. Это принципиально важно, так как именно данной категории пациентов не должна назначаться ТЗТ, ввиду достаточного количества синтезируемого тестостерона в собственном организме, не требующего компенсации и избыточно конвертируемого в эстрадиол.

Дана оценка выраженности развития гиперэстрогении на фоне ТЗТ и ХГ-терапии и определено до каких супрафизиологических значений повышается при этом уровень тестостерона. Несмотря на большое количество исследований и обзорных статей, посвященных ТЗТ и ХГ-терапии, проблема супрафизиологических уровней тестостерона, негативных последствий этого явления и гиперэстрогении, как результата роста показателей тестостерона до супрафизиологических значений, не обсуждается вовсе. Иначе говоря, ТЗТ не рассматривалась до сих пор, как причина гиперэстрогении. Эти

данные важно принимать во внимание при назначении того или иного вида терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Выявлено разное влияние на антропометрические параметры тела человека различных видов ТЗТ и ХГ-терапии, что идет вразрез с бытующим на сегодняшний день мнением, что более высокие показатели общего тестостерона в плазме крови мужчин способствуют большей и скорейшей нормализации состава тела и уменьшению объема жировой ткани.

В поисках наиболее информативных инструментальных методов диагностики нарушений состава тела и корреляции результатов инструментальных и лабораторных параметров изучены данные биоимпедансного анализа состава тела и их статистически подтвержденная взаимосвязь с лабораторными результатами гормонального и биохимического скрининга или ее отсутствие, что еще не изучалось в мировой литературе.

Полученные данные объективно обосновывают диагностические подходы у таких пациентов и подчеркивают, что только сочетание результатов клинического, диагностического и лабораторного обследований дают максимально полную картину для постановки правильного диагноза и ни один из указанных методов сам по себе не является высоко информативным и исчерпывающим.

Научно обоснована целесообразность использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы, патогенетически воздействующих на одну из причин нарушений стероидного баланса у мужчин с избыточной массой тела за счет избытка жировой ткани или с ожирением. Продемонстрировано, что только сочетание стандартной терапии метформин, модификации образа жизни и использования препаратов ингибиторов ароматазы, уменьшающих избыточно высокий уровень эстрадиола и повышающих исходно сниженный уровень тестостерона, способствует наиболее быстрому улучшению самочувствия пациентов, в том числе показателей сексуальной функции, нормализации состава тела, снижению уровня инсулина, то есть нивелированию инсулинорезистентности.

Проспективный этап исследования показал эффективность ингибиторов ароматазы в повышении уровня тестостерона при его исходном дефиците и в уменьшении уровня эстрадиола при исходной гиперэстрогении.

Таким образом, анализ полученных данных, выполненных исследований, сопоставление клинических и инструментальных результатов, позволил сформулировать научную концепцию, сутью которой явилась разработка способа управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, и предложен алгоритм диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, которые предполагают обязательный лабораторный контроль уровня не только тестостерона, но и эстрадиола. Основными патогенетическими мишенями при лечении таких пациентов являются избыточно развитая жировая ткань и повышенная активность фермента ароматазы.

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И/ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ

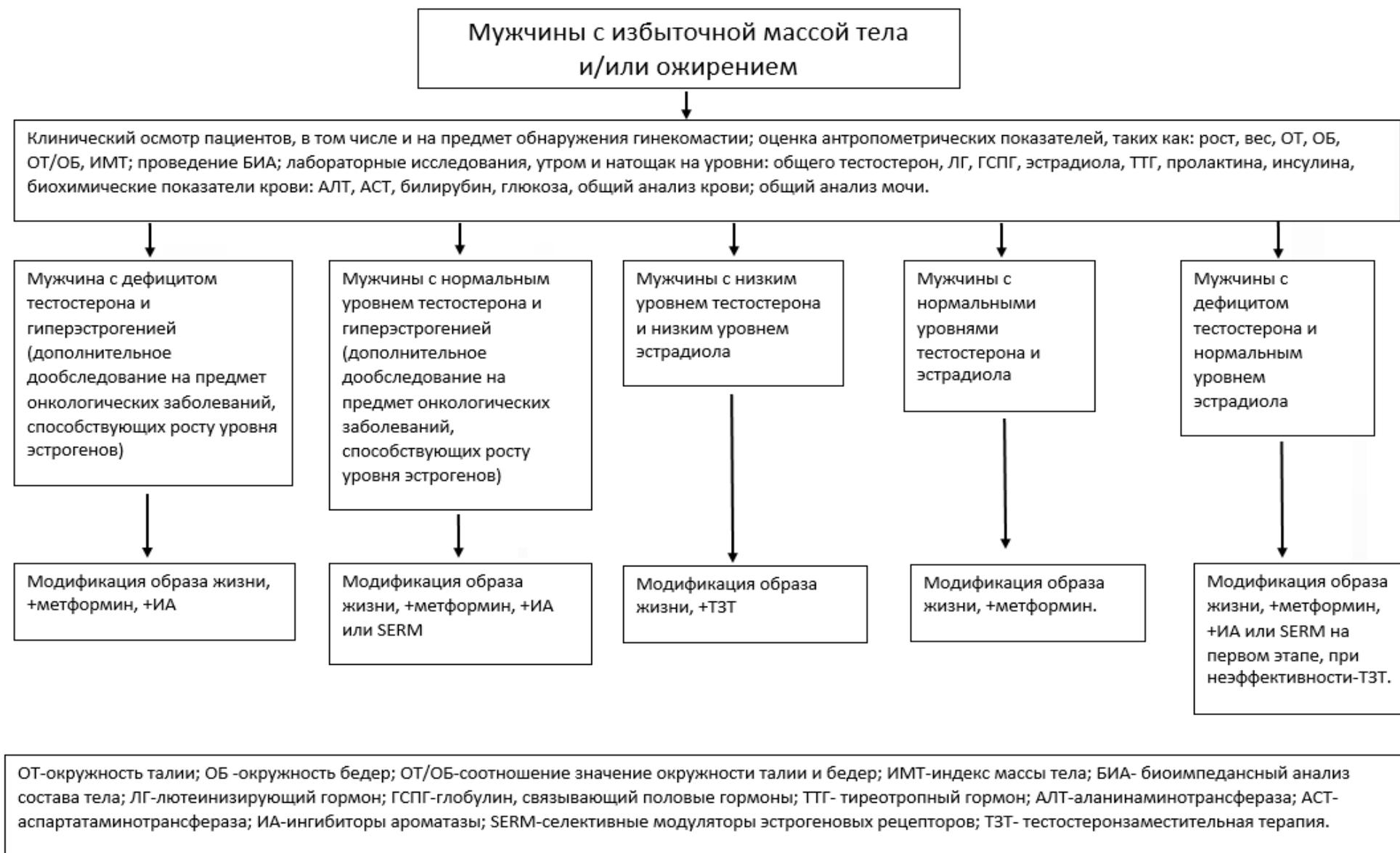


Рис. 9. Алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность дефицита тестостерона в общей выборке составила 57.5%. Доля пациентов с дефицитом тестостерона значительно увеличивалась по мере нарастания индекса массы тела, составив в группе с нормальным индексом массы тела - 31,6%, при избыточной массе тела – 45%, при I степени ожирения – 65.8%, при II степени ожирения – 82.1%, и при III степени ожирения - 88.9%.

2. Распространенность гиперэстрогении составляет в общей выборке 36.14% (при пороговом значении > 41.2 пг/мл) или 21.62% (при пороговом значении в > 47 пг/мл). Доля мужчин с гиперэстрогенией была значительно выше в группе с ожирением III степени по сравнению с группой с нормальным индексом массы тела – при пороговом значении > 41.2 пг/мл от 27% у мужчин с нормальным составом тела и до 63% с III степенью ожирения; при пороговом значении > 47 пг/мл от 16.2% у лиц с нормальным индексом массы тела и до 44.4% с III степенью ожирения.

3. Сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении значительно связано с индексом массы тела: 8.1% мужчин имели сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении при нормальном индексе массы тела и 55.6 % - при III степени ожирения. Распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении в общей выборке составила 19.3%.

4. Параметры биоимпедансного анализа состава тела значительно не ассоциированы с уровнями тестостерона, эстрадиола и общим холестерином. Уровень триглицеридов коррелирует и с жировой, и со скелетно-мышечной тканью. Мочевая кислота средне-положительно ассоциирована с величинами окружностей талии и бедер, жировой массой и ее долей и увеличивается с ростом индекса массы тела, а также средне-отрицательно со скелетно-мышечной массой. Уровни глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина имеют множество значимых положительных и отрицательных ассоциаций с параметрами биоимпедансного анализа состава тела, но эти данные не позволяют сделать однозначного вывода о нарушениях углеводного, жирового или других видах метаболических нарушений. Соответственно, только совокупность объективных методов обследования дает необходимый объем информации и сокращает вероятность ошибок при постановке диагноза и лечении.

5. Доказано, что максимально уровень общего тестостерона, до супрафизиологических значений (выше 17.5 нмоль/л), повышается при

использовании инъекционной депо-формы тестостерона ундеканоата 1000 мг в 4 мл раствора с  $9.5 \pm 0,72$  до  $24.9 \pm 2,7$  нмоль/л и минимально, в группе трансдермального геля 50 мг с  $8.7 \pm 0,5$  до  $16 \pm 2$  нмоль/л. В общей выборке исследования повышение исходно низкого уровня общего тестостерона до супрафизиологического значения составило  $+109\%$  с  $9,4 \pm 0,3$  (2,6) до  $19,7 \pm 1,4$  (11,2) нмоль/л.

6. Тестостерон-заместительная терапия и терапия хорионическим гонадотропином повышает уровни исходно нормального эстрадиола до супрафизиологических уровней (выше 41.2 или 47 пг/мл) даже при повышении общего тестостерона до физиологических значений на фоне тестостеронзаместительной терапии и в общей выборке составило от 24,0 (20,33;32) до 51,2 (44,8;65,23) пг/мл, то есть  $+113\%$ . Выявлена прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.

7. Применение препарата Летрозол в сочетании с метформином не только достоверно повышает уровень общего тестостерона, но и значительно снижает уровень эстрадиола, что способствует положительным изменениям антропометрических параметров, таких как: вес, величины окружности талии и бедер и, индекс массы тела.

8. Установлено положительное и значимое изменение сексуальной функции, которую оценивали по баллам опросников МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции) и AMS (Aging male symptoms- опросник признаков старения и снижения уровня тестостерона) на фоне терапии препаратом Летрозол в сочетании с метформином и модификацией образа жизни.

9. Разработан алгоритм диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, сутью которого является диагностическое обследование, направленное на выявление пациентов с лабораторно подтвержденной гиперэстрогенией, позволяющий повысить точность дифференциальной диагностики и выработать персонифицированный подход в обследовании и лечении таких пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При обследовании мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением необходимо не только оценивать ОТ, ОБ, их соотношение, ИМТ, но и проводить биоимпедансный анализ состава тела на предмет выявления нарушений в нем за счет избыточно развитой жировой

ткани, которые невозможно определить другим способом, кроме биоимпедансного анализа, МРТ или рентгеновской денситометрии, что не сопоставимо по затратам и побочным действиям.

При проведении клинического осмотра пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением необходимо осматривать и область грудных желез на предмет наличия гинекомастии.

При комплексном обследовании мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением следует определять не только уровни гонадотропных гормонов, общего тестостерона, ГСПГ, но и концентрацию эстрадиола в сыворотке крови.

Первой линией терапии у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением является модификация образа жизни с формированием у пациента мотивации к снижению массы тела и пониманию того, что нужно вести здоровый образ жизни, а именно сбалансированно по макронутриентам, умеренно по калориям и объемам питаться, соблюдать суточные ритмы и быть физически активным каждый день.

В качестве стартовой терапии гиперэстрогении на фоне андрогенного дефицита у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением рекомендуется применение ингибиторов ароматазы (летрозол) по схеме, не вызывающей тотальное подавление активности ароматазы и развитие гипоэстрогении. Препараты следует принимать 2 раза в неделю с учетом фармакокинетики и  $T_{1/2}$  48 часов, что и определяет ненужность ежедневного их приема.

При необходимости сохранить фертильную функцию у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением в сочетании с андрогенным дефицитом можно рекомендовать ингибиторы ароматазы как средство, способствующее повышению уровня тестостерона за счет синтеза собственных желез, а значит, и сохранению фертильности, и ингибирующее избыточную активность ароматазы, что приводит к снижению избыточных уровней эстрогенов.

У пациентов с ожирением, дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола использование тестостеронзаместительной терапии будет способствовать еще большему повышению активности ароматазы, формировать тестостерон-эстрадиоловый шунт и усугублять имеющийся дефицит тестостерона и гиперэстрогению, что обосновывает отказ от тестостеронзаместительной терапии у таких пациентов.

Полученные результаты диссертационной работы можно рекомендовать для внедрения в практику врачей эндокринологов, урологов, андрологов, а также врачей смежных специальностей, как инструменты персонализированного подхода к диагностике и выбору тактики лечения пациентов с нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

**1. Павлова З.Ш. Биоимпедансный анализ: клинические примеры и интерпретация изменений состава тела человека при воздействии различных факторов. / Павлова З.Ш., Пьяных О.П., Голодников И.И. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2020, - Т 9. - № 4. - С. 74-81; 8/2,7с. ИФ – 0,339.**

**2. Павлова З.Ш. Гиперэстрогения у мужчин - надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? /Голодников И.И., Павлова З.Ш., Камалов А.А. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т. 9. - № 4. - С. 47-58; 12/4с. ИФ – 0,339.**

**3. Павлова З.Ш. Ожирение - воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / Павлова З.Ш., Голодников И.И. // Медицинский вестник юга России. - 2020. - Т. 11. - № 4. - С. 6-23; 18/9с. ИФ – 0,748.**

**4. Павлова З.Ш., Камалов А.А. Тестостеронзаместительная терапия – исторический экскурс. Почему не каждый лабораторный результат совпадает с клиникой? Ожидаемый побочный эффект данной терапии. / Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. // Проблемы Эндокринологии. - 2022. – Т.68. - №1. – С. 101-108. 8/2,66с. ИФ – 0.688.**

**5. Павлова З.Ш. Особенности и взаимосвязь компонентов метаболического синдрома у мужчин с андрогенным дефицитом. Часть 1. Взаимосвязаны ли параметры состава тела, уровни половых гормонов и артериальное давление? / Павлова З.Ш., Гревина В.Ю. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2021, - Т 15. - № 5, - С. 534-547;14/7с. ИФ – 0,741.**

**6. Павлова З.Ш. Особенности и взаимосвязь компонентов метаболического синдрома у мужчин с андрогенным дефицитом. Часть 2. Нарушения углеводного и пуринового обмена. Данные ретроспективного исследования. / Павлова З.Ш., Гревина В.Ю. //**

Акушерство, гинекология и репродукция. - 2021. - Т.15. - № 6. - С. 671-680; 10/5с. ИФ -0,741.

7. Павлова З.Ш. Оценка распространенности избытка эстрадиола и дефицита тестостерона у мужчин с учетом степени ожирения. / Голодников И.И., Павлова З.Ш. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2021, - Т. 10. - № 3. - С. 96-99; 4/2с. ИФ – 0,339.

8. Павлова З.Ш. Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением. / Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т.10. - № 2. - С. 41-47; 7/1,8с. ИФ – 0,339.

9. Павлова З.Ш., Изменения антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина: результаты ретроспективного сравнительного исследования. / Павлова З.Ш., Голодников И. И., Орлова Я. А., Камалов А. А. // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т.18. - № 3. - С. 268-275; 8/2с. ИФ – 1,346.

10. Павлова З.Ш., Оценка роли стероидного профиля в диагностике ожирения у мужчин / Павлова З.Ш., Голодников И.И. // Лечение и профилактика. - 2021. - Т.11. - № 3. - С. 14-19; 6/3с. ИФ – 0,337.

11. Павлова З.Ш. Распространенность дефицита тестостерона и его ассоциация с гиперурикемией у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением./ Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. // Доктор.Ру. - 2021. - Т 20. - № 11. - С. 62-67; 6/2с. ИФ – 0,491.

12. Павлова З.Ш., Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин с гиперэстрогенией при использовании препарата класса ингибиторов ароматазы-летрозол/ Павлова З.Ш., Аметов А.С., Голодников И.И., Камалов А.А. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2022. - Т.16. - № 1. - С. 7-19; 13/3,25с. ИФ – 0,741.

#### Соавторство в монографиях:

13. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Том 2. Аметов А.С., Араблинский А.В., Гоголева С.П., Голодников И.И., Дарсигова М.Н., Доскина Е.В., Дударева В.А., Дядикова И.Г.,

Камынина Л.Л., Косян А.А., Лебединский И.Н., Литвиненко В.М., **Павлова З.Ш.**, Пашкова Е.Ю., Пьяных О.П., Рамазанова З.Д., Ройтман А.П., Саямов Ю.Н., Туркина С.В., Шабунин А.В. М.: ГЭОТАР-Медиа (Москва), - 2021, - ISBN 978-5-9704-6274-4, - 256 с.

14. Монография Основы внутренней медицины. Камалов А.А., Мацкеплишвили С.Т., Охоботов Д.А., **Павлова З.Ш.** М.: «Медицинское информационное агентство», Москва, - ISBN 978-5-907098-36-7, - 724 с.

15. Камалов А.А., Божедомов В.А., Вартанян Э.В., Гамидов С.И., Дударева А.А., Ефремов Е.А., Камалов Д.М., Карпов В.К., Кастрикин Ю.В., Красняк С.С., Кривобородов Г.Г., Курбатов Д.Г., Мацкеплишвили С.Т., Овчинников Р.И., Осмоловский Б.Е., Охоботов Д.А., **Павлова З.Ш.**, Потекаев Н.Н., Рассохина О.И., Рафальский В.В., Роживанов Р.В., Сардушкин М.В., Сэпп О.Н., Фриго Н.В., Ходырева Л.А., Чалый М.Е., Шугинина Е.А., Яровой С.Ю. Андрология. Фармакология без ошибок под редакцией акад. РАН Камалова А.А. руководство для врачей. М.: *Е-ното*, 384 с. - 2017, - ISBN 978-5-906023-15-5.

16. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Том 5. Аметов А.С., Булаева Н.И., Вовк П.С., Голухова Е.З., Камалов А.А., Орлова Я.А., Павлова З.Ш., Пашкова Е.Ю., Пашкова Е.Ю., Прудникова М.А., Рамазанова З.Д., Тиселько А.В., Шабунин А.В. М.: ГЭОТАР-Медиа (Москва), - 2022, - ISBN 978-5-9704-6989-7, - (т.V), - 184 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинтрансфераза
AMS (Aging male symptoms)	– опросник симптомов старения мужчин
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГнРГ	– гонадотропин
ГПСГ	– глобулин, связывающий половые гормоны-рилизинг
ИМТ	– индекс массы тела
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МИЭФ-5	– Международный индекс эректильной функции
НьА1	– гликированный гемоглобин
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии
ОТ/ОБ	– соотношение окружности талии и окружности бедер
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТЗТ	– тестостерон-заместительная терапия
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая печеночная недостаточность
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФК	– функциональный класс
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	– центральная нервная система