

Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом

Д.м.н. Р.В. РОЖИВАНОВ*, проф. Д.Г. КУРБАТОВ, Н.С. КРАВЦОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования — для дифференциальной диагностики потенциальной обратимости гипогонадизма в настоящем исследовании предлагается проба с антиэстрогеном кломифеном.

Материал и методы. После исходного определения уровней тестостерона и ЛГ, 55 мужчинам с гипогонадизмом был назначен кломифена цитрат 50 мг перорально ежедневно утром в течение 10 дней. На 11-й день повторно определялись уровни тестостерона и ЛГ.

Результаты. Проведенная проба с кломифеном устранила гипогонадизм у 85,5% пациентов, при этом эффект сохранялся у 40%. Тест являлся безопасным, ни у одного из мужчин побочных эффектов не отмечалось. Пациентам с отрицательным результатом пробы (сохранение гипогонадизма) было рекомендовано назначение препаратов тестостерона.

Выводы. Проба позволяет не только дифференцировать обратимость гипогонадизма, но и в ряде случаев полностью его устранить.

Ключевые слова: гипогонадизм, кломифен, антиэстрогены.

Differential and diagnostic, predictive and therapeutic value of test with clomifene in men with a Hypogonadism

R.V. ROZHIVANOV, D.G. KURBATOV, N.S. KRAVTSOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Aim. In the real research test with an antiestrogen clomifene is offered for differential diagnostics of potential reversibility of a hypogonadism.

Material and methods. After initial determination of levels of testosterone and LH, to 55 men with a hypogonadism clomifene citrate of 50 mg orally daily in the morning for 10 days was administrated. Levels of testosterone and LH repeatedly were defined on the 11th day.

Results. The carried-out test with clomifene eliminated a hypogonadism at 85,5% of patients, thus the effect remained at 40%. The test was safe, at one of men of side effects it wasn't noted. For patients with negative result of test (preservation of a hypogonadism) administration of preparations of testosterone was recommended.

Conclusions. Test allows not only to differentiate reversibility of a hypogonadism, but also in some cases completely to eliminate it.

Keywords: hypogonadism, clomifene, antiestrogens.

doi: 10.14341/probl201662135-37

Гипогонадизм у мужчин — клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, оказывающий негативное воздействие на множество органов и систем и ухудшающий качество жизни. Основным видом лечения мужского гипогонадизма является андрогенная терапия [1]. Она абсолютно показана мужчинам с первичным гипогонадизмом, сопровождающимся повышением уровней гонадотропинов, а также при необратимом выпадении их секреции гипофизом. Тем не менее в ряде случаев гипогонадизм на фоне снижения уровня гонадотропинов в крови или при нормальном их уровне обратим [2]. В таких случаях (например, у молодых людей с алиментарным ожирением или декомпенсацией углеводного обмена) терапия тестостероном не показана, так как восстановление уровня тестостерона возможно путем изменения образа жизни, снижения массы тела и ле-

чения основного заболевания [3]. Для дифференциальной диагностики потенциальной обратимости гипогонадизма предлагается проба с антиэстрогеном кломифеном.

Цель исследования — оценка дифференциально-диагностического, прогностического и терапевтического значения пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом.

Сведения об авторах

Роживанов Роман Викторович — д.м.н., гл.н.с. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: rozhivanov@mail.ru;

Курбатов Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., проф., зав. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Кравцова Наталья Сергеевна — асп. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Таблица 1. Характеристики выборки пациентов (n=55)

Параметр	Значение
Возраст, годы	35 (23; 43)
ИМТ, кг/м ²	26,4 (24,2; 28,7)
Тестостерон, нмоль/л	7,8 (5,7; 9,6)
ЛГ, ЕД/мл	2,8 (2,3; 4,1)

Материал и методы

В исследование включены 55 совершеннолетних мужчин с уровнем тестостерона менее 12 нмоль/л, прошедших клиническое обследование в отделении андрологии и урологии и отделе стационарзамещающих технологий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. В исследование не включались пациенты с исходно повышенным уровнем ЛГ, а также мужчины с выпадением его секреции. Характеристика больных представлена в табл. 1.

После исходного определения уровней тестостерона и ЛГ, всем мужчинам была проведена проба с кломифена цитратом (Клостилбегит, «Эгис», Венгрия), который назначали по 50 мг внутрь ежедневно утром в течение 10 дней. На 11-й день повторно определяли уровень тестостерона и ЛГ. Проба считалась положительной при условии нормализации уровня этих гормонов. Уровень ЛГ (норма 2,5–11,0 ЕД/л) и тестостерона (норма 12,0–33,3 нмоль/л) определяли на автоматическом анализаторе Vitros Eci («Johnson and Johnson», Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции. Кровь для исследования брали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Гормональная диагностика осуществлялась на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ (зав.— проф. Н.П. Гончаров).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica («Stat-

Soft Inc.» США, версия 8.0). Сравнение по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием *U*-критерия Манна—Уитни для независимых групп и теста Вилкоксона для зависимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проба с кломифеном устраняла гипогонадизм у 47 (85,5%) пациентов, что позволяет говорить о ее терапевтическом значении при обратимом гипогонадизме. При этом тест являлся безопасным: ни у одного из пациентов побочных эффектов не отмечалось. Данные пациентов в зависимости от результатов пробы представлены в табл. 2.

Мужчины с отрицательным результатом пробы имели статистически значимо большую массу тела и были значительно старше пациентов с положительным результатом теста, что подтверждает роль возрастного компонента в патогенезе гипогонадизма. Следует отметить, что несмотря на изменение образа жизни в течение 3 мес гипогонадизм у этих пациентов не устранялся; масса тела статистически значимо не снизилась (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о необратимости гипогонадизма у пациентов с отрицательной пробой с кломифеном, что диктует необходимость назначения андрогенной терапии.

Мужчинам с положительным результатом теста были даны рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела, и они были повторно обследованы через 3 мес. Обследование выявило рецидив гипогонадизма у 14 (29,8%) пациентов. Таким образом, проведенный тест в сочетании с изменением образа жизни обусловил полное устранение гипогонадизма в 40% случаев (табл. 4).

Согласно полученным результатам, пациенты с рецидивом гипогонадизма и без такового статистически значимо различались по исходному уровню

Таблица 2. Данные пациентов в зависимости от результатов пробы

Параметр	Проба положительная (n=47)	Проба отрицательная (n=8)	<i>p</i>
Возраст, годы	32 (22; 41)	46 (41; 55)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,8 (24,1; 28,7)	27,7 (27,5; 32,4)	0,03
Тестостерон исходно, нмоль/л	7,8 (6,0; 9,7)	7,2 (4,2; 8,6)	0,42
Тестостерон на пробе, нмоль/л	15,9 (14,2; 17,4)	9,1 (5,8; 9,4)	<0,001
ЛГ исходно, ЕД/мл	2,7 (2,3; 4,1)	3,3 (2,6; 4,0)	0,34
ЛГ на пробе, ЕД/мл	4,1 (3,8; 5,6)	3,5 (2,8; 4,7)	0,06

Таблица 3. Результаты динамического наблюдения за пациентами с отрицательной пробой с кломифена цитратом

Параметр	После пробы (n=8)	Через 3 мес (n=8)	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ²	27,7 (27,5; 32,4)	28,0 (26,6; 32,4)	1,0
Тестостерон, нмоль/л	9,1 (5,8; 9,4)	8,1 (5,7; 9,1)	0,04
ЛГ, ЕД/мл	3,5 (2,8; 4,7)	3,3 (2,6; 4,7)	0,11

Таблица 4. Сравнение результатов обследования пациентов в зависимости от рецидива гипогонадизма

Параметр	Гипогонадизма не выявлено (n=33)	Рецидив гипогонадизма (n=14)	p
Возраст, годы	29 (19; 38)	35 (27; 46)	0,07
ИМТ исходно, кг/м ²	25,7 (23,6; 28,4)	26,3 (24,8; 28,7)	0,42
ИМТ через 3 мес, кг/м ²	25,5 (23,6; 27,8)	26,1 (24,9; 28,4)	0,21
Динамика ИМТ	p<0,001	p=0,96	
Тестостерон исходно, нмоль/л	8,8 (7,7; 10,1)	4,2 (3,7; 5,7)	<0,001
Тестостерон на пробе, нмоль/л	16,2 (14,4; 17,6)	15,2 (12,8; 16,1)	0,08
Тестостерон через 3 мес, нмоль/л	14,2 (13,4; 14,8)	6,3 (3,7; 9,5)	<0,001
ЛГ исходно, ЕД/мл	2,7 (2,4; 3,9)	2,5 (2,3; 4,1)	0,49
ЛГ на пробе, ЕД/мл	4,4 (3,9; 5,6)	4,0 (2,9; 4,7)	0,11
ЛГ через 3 мес, ЕД/мл	3,4 (2,9; 4,2)	2,5 (2,1; 3,5)	0,01

тестостерона; имела место тенденция к увеличению возраста мужчин с рецидивом гипогонадизма. Однако у пациентов этой группы не отмечалось значимого снижения массы тела, в отличие от мужчин, стойко избавившихся от гипогонадизма. Возможно, при достижении целевых показателей массы тела число рецидивов гипогонадизма было бы меньше. Однако это не умаляет вклада возраста и исходной степени гипогонадизма в прогноз лечения заболевания [4].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало важное диагностическое значение пробы с кломифеном при оценке обратимости мужского гипогонадизма. В случаях отрицательного результата пробы следует сделать вывод о необратимости гипогонадизма и рекомендовать постоянную андрогенную терапию. При положительном результате пробы следует обратить внимание на возраст пациента и исходный уровень тестостерона. При выраженном снижении уровня тестостерона и большом возрасте

пациента возможен рецидив гипогонадизма, особенно если не удается изменить образ жизни пациента и обеспечить снижение массы тела. У молодых пациентов с небольшим снижением уровня тестостерона проба в сочетании с изменением образа жизни является безопасным видом лечения гипогонадизма, так как, судя по полученным данным, гипогонадизм стойко устраняется в 40% случаев.

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование проведенных лабораторно-инструментальных исследований проведено при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Р.В. Роживанов.

Сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — Р.В. Роживанов.

Концепция и дизайн исследования, редактирование — Д.Г. Курбатов.

Сбор и обработка материала — Н.С. Кравцова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. / Под общ. ред. Нишлага Э., Бере Г.М. — М.; 2005. — 554 с. [*Andrology. Men's health and reproductive system dysfunction*. Ed. by Nishlag E, Bere GM. Moscow; 2005. 554 p. (In Russ.)].
2. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин. // Ожирение и метаболизм. — 2009. — Т. 6. — №4 — С. 38-41. [Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Parfenova NS, Savel'eva LV. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu ozhireniyai metabolicheskogo sindroma u muzhchin. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):38-41. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4877.
3. Роживанов Р.В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии / В кн.: Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г.А. — М.; 2013. — с. 615-625. [Rozhivanov RV. Effektivnaya terapiya i oshibki v lechenii endokrinnykh narusheniy v andrologii. In: *Endokrinologiya. Farmakoterapiya bez oshibok*. Ed by Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Moscow; 2013. p. 615-625. (In Russ.)].
4. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина; 2006. — 240 с. [Dedov II, Kalinchenko SY. *Vozrastnoy androgenny deficit u muzhchin*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 240 p. (In Russ.)].