

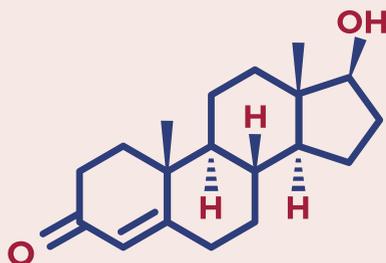


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Синдром гипогонадизма у мужчин

Учебное пособие

Москва
2025



Государственный Научный Центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Синдром гипогонадизма у мужчин

Учебное пособие

Москва
2025

УДК 616.43
ББК 5415
Р62

Р62	Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Синдром гипогонадизма у мужчин (учебное пособие). – М., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2025, с. 31.
-----	---

Учебно-методическое пособие разработано для студентов медицинских вузов, врачей-ординаторов и аспирантов, а также практикующих врачей по специальности эндокринология 31.08.53. В данном пособии структурированно изложена информация о синдроме гипогонадизма у мужчин, методах его диагностики и лечения. Также пособие содержит проверочные материалы для самоконтроля усвоения материала.

• Роживанов Р.В., д.м.н.
• ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. Эпидемиология гипогонадизма	3
2. Классификация гипогонадизма	3
3. Этиология и патогенез гипогонадизма	4
4. Клиническая картина гипогонадизма	5
4.1. Жалобы пациентов	5
4.2. Данные анамнеза	7
4.3. Данные физикального обследования	7
5. Диагностика гипогонадизма	7
5.1. Лабораторные исследования	7
5.2. Необходимость скрининга гипогонадизма	9
5.3. Диагностика состояний, не являющихся гипогонадизмом, но для которых характерно нарушение андрогенного статуса	9
6. Лечение гипогонадизма	11
6.1. Выбор метода лечения	11
6.2. Противопоказания, побочные эффекты и мониторинг безопасности андрогенной медикаментозной терапии	13
6.3. Оценка эффективности медикаментозной андрогенной терапии	15
7. Отдаленные результаты андрогенной терапии	16
7.1. Отдаленные результаты безопасности	16
7.2. Отдаленные результаты эффективности	17
8. Особенности гипогонадизма при разных заболеваниях	18
8.1. Гипогонадизм и избыточная масса тела / ожирение	18
8.2. Гипогонадизм и углеводный обмен	19
8.3. Гипогонадизм и неалкогольная жировая болезнь печени	19
8.4. Гипогонадизм и сексуальная дисфункция	20
8.5. Гипогонадизм и заболевания предстательной железы	21
Контрольные вопросы	23
Список литературы	29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ИМТ – индекс массы тела; ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ИФА – иммуноферментный анализ; ЛГ – лютеинизирующий гормон; МС – метаболический синдром; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПЖ – предстательная железа; ПСА – простатспецифический антиген; РПЖ – рак предстательной железы; СД – сахарный диабет; СНМП – симптомы нижних мочевых путей; ЭД – эректильная дисфункция.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинико-лабораторный синдром, обусловленный снижением выработки тестостерона, который оказывает негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз.

Андрогенный дефицит, андрогенная недостаточность, синдром дефицита тестостерона являются синонимами синдрома гипогонадизма у мужчин (мужского гипогонадизма).

Диагноз формулируют следующим образом: E29.1 Гипофункция яичек.

1. Эпидемиология гипогонадизма

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5%. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2-го типа, распространенность гипогонадизма повышается до 70% и более.

2. Классификация гипогонадизма

По времени возникновения:

- препубертатный,
- пубертатный,
- постпубертатный.

По патогенезу:

- гипергонадотропный,
- гипогонадотропный,
- нормогонадотропный с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады,
- смешанный нормогонадотропный.

В литературе синонимом гипергонадотропного гипогонадизма является первичный гипогонадизм, а гипогонадотропного – вторичный. Однако термин «вторичный гипогонадизм» лучше не употреблять, чтобы не возникало путаницы с гипогонадизмом, вторичным по отношению к сопутствующим соматическим заболеваниям (например, ожирение), который патогенетически обусловлен нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады. Кроме того, известен термин «возрастной гипогонадизм», его употребляют в случаях, когда считается, что снижение уровня тестостерона обусловлено старением мужчины. Патогенетически этот вид гипогонадизма может быть гипергонадотропным, гипогонадотропным или смешанным нормогонадотропным. Термины «ADAM» – Androgen Deficiency of Aging Men (андрогенная недостаточность у мужчин старшего возраста), «PADAM» – Partial Androgen Deficiency of Aging Men (частичная андрогенная недостаточность у мужчин старшего возраста), «мужской климакс» и «андропауза» являются устаревшими, и, по сути, неверными, так как не отражают патогенез гипогонадизма, а последние два термина вообще противоречат биологической сути явления. Еще более старым термином является «евнухоидизм», который частично отражает биологическую суть

явления в случаях развития гипогонадизма до или во время полового развития, но из-за негативного восприятия пациентами в современной медицине этот термин не используется.

По прогнозу:

- необратимый (органический), к нему относятся гипергонадотропный, гипогонадотропный и смешанный нормогонадотропный гипогонадизм;
- обратимый (функциональный), к нему относится нормогонадотропный гипогонадизм с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады.

3. Этиология и патогенез гипогонадизма

Гипогонадизм может быть обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Если нарушена функция яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции, то такой гипогонадизм является гипергонадотропным (избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона). Если нарушена гипоталамо-гипофизарная функция без нарушения функции яичек, то такой гипогонадизм является гипогонадотропным (недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона). Если нарушены как гипоталамо-гипофизарная функция, так и функция яичек, то такой гипогонадизм является смешанным. Гипогонадизм, связанный с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, обусловлен тем, что при снижении уровня тестостерона не происходит увеличение секреции ЛГ, хотя гонадотропная функция гипофиза сохранена.

Причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются:

- синдром Клайнфельтера (наиболее частая причина);
- химиотерапия, а также токсические поражения яичек;
- травмы, облучение яичек;
- поздно скорректированный крипторхизм;
- анорхизм.

Причинами гипогонадотропного гипогонадизма являются:

- врожденная недостаточность гонадотропных гормонов или гонадолиберина (синдром Каллмана, Паскуалини («фертильного евнуха»));
- приобретенная недостаточность гонадотропных гормонов или гонадолиберина (опухоль, аплазия или гипоплазия гипофиза, гидроцефалия, краниофарингиома).

Причинами смешанного нормогонадотропного гипогонадизма являются:

- возраст,
- запущенные метаболические нарушения.

Причинами гипогонадизма с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи гипофиз-гонады являются:

- стресс,
- негонадные травмы,
- острые заболевания,
- метаболические нарушения у молодых мужчин.

4.2. Данные анамнеза

Клинические проявления недостаточности половых гормонов зависят от периода жизни, в который произошло формирование гипогонадизма (до или после пубертата). В случаях диагностики постпубертатного гипогонадизма из значимых анамнестических данных могут представлять интерес факты травматизации гонад и/или головы (риск нарушения гонадотропной функции гипофиза), а также факты приема препаратов, негативно влияющих на гонадно-гипофизарную ось, например, анаболических стероидов. В случаях препубертатного или пубертатного гипогонадизма, анамнез, как правило, содержит много фактов, и все они находят отражение в данных физикального обследования.

4.3. Данные физикального обследования

Данные физикального обследования также зависят от периода жизни, в который произошло формирование гипогонадизма. Для препубертатного или пубертатного гипогонадизма характерны следующие особенности: высокий рост (при сохраненной секреции соматотропного гормона); евнухоидные пропорции тела; слаборазвитая скелетная мускулатура; распределение жира по женскому типу; гинекомастия; отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах; высокий тембр голоса; половой член длиной до 5 см; мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости; яички до 4 мл или их отсутствие в мошонке. Этот вид гипогонадизма, как правило не вызывает диагностических затруднений.

Для постпубертатного гипогонадизма характерны следующие изменения: снижение тургора яичек при нормальном объеме, урежение генитального оволосения, гинекомастия, снижение мышечной массы и увеличение количества висцеральной жировой ткани. Однако данные изменения не являются строго специфичными симптомами гипогонадизма. Дряблость яичек может быть обусловлена нарушением венозного кровотока в мошонке или атрофией сперматогенной ткани, гинекомастия может быть ятрогенной или гепатогенной, снижение мышечной массы возникает из-за отсутствия физической нагрузки, а к висцеральному ожирению могут приводить алиментарные факторы.

5. Диагностика гипогонадизма

Диагностика гипогонадизма, как и любого другого эндокринного синдрома, зиждется на клинической картине, подтвержденной лабораторными исследованиями. При этом, с одной стороны, нет ни одной жалобы пациента, которая была бы строго специфична для гипогонадизма, с другой стороны, даже одна единственная, абсолютно не специфическая ни для одной болезни жалоба на ухудшение общего самочувствия может быть обусловлена гипогонадизмом. Таким образом, так как строго специфические симптомы гипогонадизма отсутствуют, за исключением случаев препубертатного или пубертатного гипогонадизма, любой из симптомов, потенциально ассоциированных с синдромом гипогонадизма, должен быть подтвержден лабораторным определением уровня тестостерона для верификации диагноза.

5.1. Лабораторные исследования

Определяют содержание общего тестостерона в сыворотке крови утром (оптимально с 7 до 11 утра) натощак, как правило методом иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрация общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л

свидетельствует о наличии гипогонадизма. В сомнительных случаях для диагностики дефицита тестостерона оптимально использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Говоря о влиянии на результаты исследований выбора метода лабораторной диагностики гипогонадизма, следует отметить, что на сегодняшний день в распоряжении клинико-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы ИФА для определения уровня тестостерона, но они характеризуются различной точностью. Любой из существующих методов ИФА требует выработки моноклональных антител с высокой специфичностью, при этом особую сложность представляет разработка моноклональных антител для класса стероидных гормонов и их активных метаболитов в связи с близкой химической структурой. Каждая компания-производитель конструирует свой вариант тест-системы, что затрудняет их стандартизацию. Это одна из причин расхождения в результатах определения стероидных гормонов. Появление и развитие современной технологии ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающей высокую производительность, практически 100%-ную селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, позволяет использовать ее в качестве эталонного метода при лабораторной диагностике, связанной с определением стероидных гормонов. Определение или расчет уровня свободного тестостерона в любых биологических средах являются экспериментальными методиками, которые не надежны при использовании в рутинной клинической практике. В исследовании, проведенном в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава России, было установлено, что у 39,5% пациентов выборки общий тестостерон, измеренный методом ИФА, оказался в так называемой в прошлом «серой зоне» – в диапазоне от 8 до 12 нмоль/л, что дополнительно побудило определить глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), рассчитать свободный тестостерон, а также выполнить исследование методом ВЭЖХ-МС/МС. Результаты оказались сопоставимы, гипогонадизм был подтвержден, но при этом метод ВЭЖХ-МС/МС не требовал выполнения дополнительного диагностического этапа, что является его очевидным преимуществом. Кроме того, последние полученные научные данные свидетельствуют об отсутствии целесообразности выявления «серой зоны», и говорят о том, что уровень общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л требует коррекции. Более того, в ряде исследований авторы указывают на то, что даже такая величина требует пересмотра, и нижним уровнем общего тестостерона должна являться величина 15 нмоль/л, однако данное утверждение требует большего числа доказательств и проведения дополнительных исследований. Дискутируемым является и понятие об индивидуальном нормальном уровне общего тестостерона. Эта дискуссия основана на версии о том, что нормальный уровень общего тестостерона у мужчины должен быть таким, который наблюдался на пике его половой активности, когда отсутствовали симптомы, ассоциированные с гипогонадизмом. Однако этот постулат в настоящий момент не представляется научно доказанным, главным образом потому, что, как правило, при обращении пациента с беспокоящими симптомами эта величина неизвестна. Кроме того, в отношении других гормонов в эндокринологии подобной дискуссии об их индивидуальных уровнях не ведется.

При диагностике конкретного вида гипогонадизма проводят определение в сыворотке крови содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), что позволяет диагностировать гипогонадотропный, гипергонадотропный или нормогонадотропный гипогонадизм. Это важно для оценки потенциальной обратимости

гипогонадизма и репродуктивной реабилитации пациента. Кроме того, если выявлено отсутствие секреции гонадотропинов, то это требует визуализации гипофиза для исключения другой патологии (например, опухоли). Гипогонадотропный и гипергонадотропный виды гипогонадизма являются необратимыми. При пубертатном гипогонадотропном гипогонадизме возможно проведение функциональной пробы с агонистами гонадолиберина для его дифференциальной диагностики от задержки полового развития, но у взрослых мужчин проведение этой пробы не является клинически целесообразным, так как никак не изменит тактику ведения пациентов. Нормогонадотропный гипогонадизм может являться как обратимым, так и необратимым, поэтому при нормогонадотропном гипогонадизме возможно проведение функциональной пробы с антиэстрогенами (например, кломифен 50 мг по 1 таб. утром перорально 10 дней, на 11-й день определение уровня общего тестостерона). Положительный результат этой пробы (нормализация уровня общего тестостерона) свидетельствует о потенциальной обратимости гипогонадизма, но не гарантирует этого и требует динамического наблюдения с коррекцией образа жизни при необходимости. Отрицательный результат пробы (уровень общего тестостерона остается патологическим) свидетельствует о необратимости гипогонадизма. Оценка обратимости гипогонадизма желательна при актуальности сохранения репродуктивной функции, если же мужчина не планирует иметь детей и не готов менять образ жизни ради попытки восстановления собственной выработки тестостерона, то от проведения этой пробы можно отказаться.

5.2. Необходимость скрининга гипогонадизма

В ряде случаев, пациент с гипогонадизмом по личным причинам (главным образом психологическим) умалчивает о присутствующих у него симптомах. При этом установлено, что при метаболических расстройствах распространенность гипогонадизма может превышать две трети случаев. Поэтому в амбулаторной практике рекомендуется ежегодно исследовать уровень тестостерона у мужчин с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа (скрининг), вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона.

5.3. Диагностика состояний, не являющихся гипогонадизмом, но для которых характерно нарушение андрогенного статуса

К таким состояниям, которые в прошлом включались в понятие гипогонадизм, относятся проблема повышенного ГСПГ и патология андрогенного рецептора. ГСПГ вырабатывается печенью, и при некоторых заболеваниях и патологических состояниях, а также с возрастом, его уровень может увеличиться. Это приводит к избыточному связыванию ГСПГ свободного биологически активного тестостерона и может сопровождаться клинической картиной андрогенного дефицита. При этом ни гонадотропная функция гипофиза, ни выработка тестостерона яичками не нарушается. Более того, в ряде случаев наблюдается даже повышенный уровень общего тестостерона при нормальном уровне ЛГ. В таких случаях, строго говоря, речь идет не о диагностике гипогонадизма, а о выявлении причин повышенного ГСПГ. Основными причинами, приводящими к гиперпродукции ГСПГ, являются: тиреотоксикоз, цирроз печени, гепатит, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, снижение уровня гормона роста, опухоли, вырабатывающие эстрогены, снижение уровня инсулина, в том числе в результате низкокалорийной диеты, а также прием эндокринных дисрапторов с эстрогенной активностью.

При патологии андрогенного рецептора выработка тестостерона не нарушается, однако из-за того, что он не связывается с рецептором, не проявляется его биологическое действие, и у мужчины развивается клиническая картина характерная для гипогонадизма. При этом уровни тестостерона и ЛГ нормальные или даже повышенные, и уровень ГСПГ соответствует норме или снижен. Это проявление следует отличать от ситуации, когда у мужчины без клинической картины гипогонадизма выявляется повышенный ЛГ и нормальный уровень тестостерона или повышенный ЛГ и высокий уровень тестостерона. В первом случае следует подозревать начало патогенеза гипергонадотропного гипогонадизма, который пока компенсируется повышенной секрецией ЛГ, что требует наблюдения в динамике. Во втором случае следует исключить гонадотропиному. При сочетании клинической картины гипогонадизма с повышенными/нормальными уровнями ЛГ и тестостерона, патологию андрогенного рецептора можно подтвердить путем анализа гена андрогенного рецептора на нуклеотидные повторы. Ген андрогенного рецептора расположен на длинном плече X-хромосомы и состоит из восьми экзонов, первый из которых представлен последовательностью повторов трех нуклеотидов – цитозин, аденин, гуанин (CAG). Данный триплет осуществляет кодировку аминокислоты глутамина, от количества которой в белке зависит прочность связи тестостерона с рецептором. Установлено, что чем меньше число тринуклеотидных повторов CAG в гене андрогенного рецептора, тем выше чувствительность к андрогенам за счет более прочной связи тестостерона и рецептора. И напротив, большое число триплетов CAG характерно для низкой чувствительности к андрогенам за счет слабой связи стероидного гормона и рецептора. В европейской популяции для мужчин характерно количество CAG-повторов от 9 до 37. Высокая чувствительность андрогенного рецептора характерна для короткой цепи повторов (CAG менее 19), средняя чувствительность рецептора – для цепи повторов средней длины (CAG 19–24) и низкая чувствительность – для длинной цепи повторов (CAG более 24).

В таблице 1 представлены основные лабораторно-диагностические критерии разных видов гипогонадизма и состояний нарушенного андрогенного статуса.

Таблица 1. Лабораторно-диагностические критерии разных видов гипогонадизма и состояний нарушенного андрогенного статуса

Состояние	Общий тестостерон	ЛГ	ГСПГ	Проба с кломифеном	Чувствительность андрогенного рецептора
Гипергонадотропный гипогонадизм	Снижен	Повышен	Любой	Не показана	Любая
Факторы риска гипергонадотропного гипогонадизма	Норма	Повышен	Норма или снижен	Не показана	Норма или повышена
Гипогонадотропный гипогонадизм	Снижен	Снижен	Любой	Не показана	Любая
Смешанный нормогонадотропный гипогонадизм	Снижен	Норма	Любой	Отрицательная	Любая
Гипогонадизм с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады	Снижен	Норма	Любой	Положительная	Любая
Гиперсекреция ГСПГ	Норма или повышен	Норма или повышен	Повышен	Не показана	Любая
Патология андрогенного рецептора	Норма или повышен	Норма или повышен	Норма или снижен	Не показана	Снижена

Примечание: при патогенетическом сочетании и взаимовлиянии разных вариантов, указанных в таблице состояний, лабораторные критерии могут изменяться.

6. Лечение гипогонадизма

Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления уровней тестостерона до нормальных физиологических значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода лечения.

6.1. Выбор метода лечения

Выбор метода лечения определяется двумя факторами – обратимостью гипогонадизма и необходимостью репродуктивной реабилитации.

В случаях обратимого (функционального) гипогонадизма с целью восстановления и сохранения собственной выработки тестостерона рекомендуется начать изменение образа жизни и проведение лечения основного заболевания в течение от 6 до 12 месяцев, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма, и в случае его персистенции назначить медикаментозную андрогенную терапию. Согласно данным ряда исследователей сочетание изменения образа жизни и терапии тестостероном у мужчин с симптомами гипогонадизма может привести к лучшим результатам по сравнению только с изменением образа жизни.

В случаях необратимого (органического) гипогонадизма, а также в случаях обратимого гипогонадизма с негативным прогнозом в отношении лечения основного заболевания (например, отсутствие комплаентности в отношении коррекции ожирения или компенсации углеводного обмена) показана одновременная терапия основного заболевания с назначением медикаментозной андрогенной терапии. В случаях, когда на фоне комплексной терапии удается достичь целей по лечению основного заболевания, медикаментозная андрогенная терапия может быть отменена с дальнейшей оценкой уровня общего тестостерона через 6 месяцев с момента отмены андрогенов. Если отмечается персистенция гипогонадизма, андрогенная терапия возобновляется.

Медикаментозная андрогенная терапия при отсутствии необходимости репродуктивной реабилитации проводится препаратами тестостерона, а в случае необходимости репродуктивной реабилитации препаратами гонадотропинов, антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы. Фактически, в последнем случае речь идет о лечении мужского бесплодия в условиях гипогонадизма. И все лечебные подходы определяются клиническими рекомендациями по мужскому бесплодию.

Согласно современным данным, терапия тестостероном противопоказана мужчинам с активным желанием иметь детей, так как подавляет выработку гонадотропинов и секрецию эндогенного тестостерона. Поэтому при назначении той или иной формы тестостерона необходимо учитывать степень влияния на гонадотропины и вероятность восстановления собственной секреции эндогенного тестостерона после отмены. Таким образом, перед назначением терапии тестостероном следует обсудить репродуктивные планы пациента и, при необходимости, предложить криоконсервацию спермы, а также рассмотреть короткодействующие гелевые формы тестостерона.

Если репродуктивная реабилитация не требуется, то используются препараты тестостерона, однако если пациент не хочет иметь детей в настоящий момент, но планирует иметь их в будущем, и гипогонадизм, наблюдаемый у мужчины,

не является гипергонадотропным, то рекомендуется курсовая комбинированная терапия препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина. Препарат тестостерона назначается курсом 6–12 месяцев. Далее назначается курс хорионического гонадотропина длительностью 2–3 мес. Далее курсы повторяются. Доза хорионического гонадотропина подбирается индивидуально, она обычно составляет от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня внутримышечно. Верной дозой хорионического гонадотропина является та, при которой утром натощак, на следующий день после инъекции препарата, уровень общего тестостерона составляет 15–25 нмоль/л.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения гипогонадизма: трансдермальный тестостерон в виде геля, смесь эфиров тестостерона, раствор тестостерона для внутримышечного введения.

Трансдермальный тестостерон в виде геля – препарат первого выбора для лечения гипогонадизма. Этот препарат применяется при любом виде гипогонадизма и является терапией первой линии с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения. Препарат применяется утром ежедневно на кожу. Время оценки уровня тестостерона: на 4-м часе с момента нанесения геля. Оптимальная доза препарата та, при которой уровень общего тестостерона составляет 12,1–25 нмоль/л через 3 месяца после начала терапии. Преимущества препарата: равновесная концентрация тестостерона без колебаний, управляемость дозой с возможностью титрации, благоприятный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и предстательной железы, при необходимости препарат можно быстро отменить. Недостатки: раздражение кожи в месте применения, которое наблюдается в редких случаях.

Смесь эфиров тестостерона рекомендуется мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную терапию, либо в случаях ее неэффективности с целью обеспечения непрерывности лечения. Препарат применяется внутримышечно, каждые 2 – 4 недели. Время оценки уровня тестостерона: через 2 – 4 недели с момента инъекции. Верный интервал тот, при котором уровень общего тестостерона перед введением следующей дозы препарата составляет 11–12 нмоль/л. Преимущества препарата: средняя продолжительность действия. Недостатки: вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов, редко дистанционные масляные эмболы. Тестостерона раствор для внутримышечного введения рекомендуется мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную трансдермальную терапию, либо в случаях ее неэффективности с целью обеспечения непрерывности лечения. Препарат применяется внутримышечно, чаще всего каждые 10–14 недель. Время оценки уровня тестостерона: через 10–14 недель с момента инъекции. Верный интервал тот, при котором уровень общего тестостерона перед введением следующей дозы препарата составляет 11–12 нмоль/л. Преимущества препарата: редкость инъекций. Недостатки: препарат длительного действия, нельзя быстро отменить, описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1–2 недель после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов.

При применении препаратов тестостерона рекомендуется избегать его супрафизиологических уровней в крови и восстанавливать сывороточный уровень общего тестостерона до средне-нормальных значений с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения.

При инициации терапии с целью обеспечения безопасности лечения рекомендуется отдать предпочтение трансдермальным препаратам короткого действия над инъекционными препаратами длительного действия. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления во время терапии. Инъекционная терапия в дебюте лечения рекомендуется к назначению только в случае неэффективности трансдермальной, которая определяется путем оценки уровня общего тестостерона через 3 мес. с момента ее назначения. Под неэффективностью подразумевается отсутствие нормализации уровня тестостерона на фоне применения трансдермального препарата. При необходимости возможна титрация дозы (ее повышение или снижение с «шагом» в 2,5 г геля). Оценка эффективности новой дозы препарата осуществляется через 3 месяца. Если даже при увеличении дозы геля тестостерона до 10 г в сутки уровень общего тестостерона крови не нормализуется, следует признать терапию неэффективной. Если пациента не устраивает трансдермальная ежедневная терапия из-за ее неудобства, то перевод на инъекционную терапию рекомендуется не ранее, чем через год лечения, когда становятся известны потенциальные риски ее применения. Этот перевод не является обязательным, если трансдермальная терапия нормализует уровень тестостерона и ежедневное применение препарата устраивает пациента, в его переводе на инъекционную форму тестостерона нет необходимости.

Андрогенная терапия препаратами тестостерона является пожизненной. Существуют только 2 причины для ее отмены:

- у пациента возникли противопоказания к дальнейшему проведению лечения;
- терапия тестостероном исходно планировалась как временная.

Известно, что назначение трансдермального препарата тестостерона мужчинам с гипогонадизмом, обусловленным нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания, повышает эффективность лечения основного заболевания. Так как этот вид гипогонадизма является потенциально обратимым, то при достижении целей лечения основного заболевания препарат тестостерона может быть отменен. Это позволяет минимизация негативного воздействия на гонадотропную функцию гипофиза трансдермального препарата тестостерона. Кроме того, назначение короткодействующих препаратов тестостерона позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона. Отменять препарат рекомендуется дробно, снижая дозу вдвое каждый месяц использования до полной отмены к концу 3 месяца от ее начала.

6.2. Противопоказания, побочные эффекты и мониторинг безопасности андрогенной медикаментозной терапии

Противопоказания к началу андрогенной медикаментозной терапии:

- уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) более 4 нг/мл,
- уровень гемоглобина более 180 г/л,
- уровень гематокрита более 54%,
- объемные образования грудных желез,
- рак простаты,
- тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Противопоказания к продолжению андрогенной медикаментозной терапии:

- уровень общего ПСА более 4 нг/мл,
- рак грудных желез,
- рак простаты,
- тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Противопоказания к возобновлению андрогенной медикаментозной терапии:

- уровень гемоглобина более 180 г/л,
- уровень гематокрита более 54%,
- рак грудных желез,
- рак простаты,
- тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Таким образом, андрогенная медикаментозная терапия противопоказана во всех случаях рака грудных желез, простаты и тяжелой застойной сердечной недостаточности. Если до начала андрогенной терапии или на ее фоне возникло повышение общего ПСА, то андрогенная терапия не назначается или отменяется до тех пор, пока онкоурологом не исключен рак простаты. Если рак простаты исключен, возможно начать или возобновить андрогенную терапию. Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами. Терапия тестостероном также не повышает риск развития рака предстательной железы. Если скрытый рак не обнаружен до начала терапии тестостероном, лечение может его выявить если отмечается повышение уровня ПСА более 4 нг/мл.

При исходном повышении уровня гематокрита более 54% и/или гемоглобина более 180 г/л андрогенная терапия не назначается и не возобновляется, но если повышение этих маркеров возникло на фоне андрогенной терапии, то требуется не отмена, а коррекция лечения. Если пациент получал инъекционные препараты тестостерона, то они заменяются на трансдермальный. Если мужчина получает трансдермальный препарат тестостерона, то рекомендуется снизить его дозу вдвое.

Если в схему медикаментозной андрогенной терапии входит хорионический гонадотропин, то кроме вышеописанных противопоказаний, противопоказанием к применению гонадотропина являются также опухоли (или подозрение на них – исходно повышен уровень хорионического гонадотропина) яичек и гипофиза (относительное противопоказание, терапия возможна под строгим контролем визуализации гипофиза).

На фоне андрогенной терапии могут отмечаться следующие побочные эффекты:

- появление угревой сыпи (как правило при использовании препаратов, дающих супрафизиологические концентрации тестостерона);
- повышенная жирность кожи (как правило, при использовании препаратов, дающих супрафизиологические концентрации тестостерона);
- гинекомастия (как правило, при использовании препаратов, дающих супрафизиологические концентрации тестостерона);
- выпадение волос на голове (у мужчин с повышенной активностью 5-альфа-редуктазы, склонных к андрогенной алопеции);
- повышение уровня гемоглобина и гематокрита;
- повышение уровня ПСА;
- снижение сперматогенеза;
- боли в мошонки (при использовании гонадотропина).

Первые 5 побочных эффектов встречаются не часто, не требуют отмены андрогенной терапии, но оптимально либо сменить препарат на более физиологичный, либо уменьшить дозу тестостерона. Повышение ПСА часто отмечается на фоне андрогенной терапии, но при его уровне менее 4 нг/мл коррекции не требуется. Снижение сперматогенеза также отмечается часто, но сам выбор терапии зависит от планов по репродуктивной реабилитации, и если их нет, то и снижение сперматогенеза не является проблемой. Боли в мошонке, наблюдающиеся у некоторых пациентов при использовании хорионического гонадотропина, как правило, проходят сами, и лишь в редких случаях требуют уменьшения дозы препарата.

При мониторинге безопасности андрогенной медикаментозной терапии во всех случаях рекомендуется определение уровня гематокрита, гемоглобина, общего ПСА, оценка состояния предстательной железы путем ультразвукового исследования или пальцевого ректального исследования, а также осмотр грудных желез исходно, далее в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно (в случаях отсутствия побочных эффектов и отрицательной динамики). При использовании хорионического гонадотропина в схеме медикаментозной андрогенной терапии исследования дополняются оценкой уровня хорионического гонадотропина и ультразвуковым исследованием яичек исходно, а далее ультразвуковым исследованием в конце курса применения хорионического гонадотропина.

6.3. Оценка эффективности медикаментозной андрогенной терапии

Оценка эффективности проводится в зависимости от выбранного препарата и преследует разные цели. Изначально оценивается лабораторная эффективность, то есть приводит ли назначение препарата к нормализации уровня тестостерона (целевой диапазон 12,1–25 нмоль/л). Инъекционные препараты всегда нормализуют уровень общего тестостерона, и на лабораторном этапе речь идет только о подборе интервала между инъекциями. Лабораторную оценку эффективности трансдермального препарата тестостерона следует проводить через 3 месяца, в тот же срок, когда оцениваются параметры безопасности. Если препарат нормализует уровень тестостерона и правильно подобран интервал между инъекциями, клиническая эффективность оценивается через 3 месяца с момента использования препарата в правильной дозе/интервале. Клиническое влияние препарата на разные симптомы наступает в разные сроки, таблица 2.

Таблица 2. Сроки эффективности андрогенной терапии в отношении разных симптомов

Эффект	Срок наступления
Нормализация полового влечения	1,5 мес.
Повышение сексуальной активности, удовлетворенности половой жизнью	3 мес.
Улучшение эректильной функции	6–12 мес.
Увеличение мышечной силы	12 мес.
Снижение жировой массы	12–24 мес.
Улучшение углеводного обмена	12–24 мес.
Улучшение показателей липидного профиля	12–24 мес.

Если сроки исчерпаны, уровень тестостерона соответствует норме, а симптомы сохраняются, значит они обусловлены не гипогонадизмом. Поэтому в случае коморбидных состояний на фоне гипогонадизма подход к ведению пациента должен быть комплексным.

7. Отдаленные результаты андрогенной терапии

7.1. Отдаленные результаты безопасности

В литературе исследования отдаленной безопасности андрогенной терапии с высокой степенью доказательности ограничены 5 годами. Интерес представляют результаты масштабного многоцентрового (316 клинических центров) рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования TRAVERSE по оценке эффективности и безопасности терапии тестостероном у гипогонадных мужчин с осложненным кардиоваскулярным анамнезом. Первичная и основная цель TRAVERSE заключалась в оценке влияния терапии тестостероном на серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE, major adverse cardiovascular events) – нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин – у гипогонадных мужчин среднего и старшего возраста в группе высокого кардиоваскулярного риска. Всего 5204 мужчины, разделенные на две группы, получали гель тестостерона (1,62%) и плацебо гель с имитацией титрования на протяжении 22 месяцев с дальнейшим наблюдением. По результатам исследования, частота MACE в группе на терапии тестостероном не превышала таковую в группе плацебо, не увеличивая риск серьезных сердечно-сосудистых событий. При этом межгрупповых различий по нежелательным явлениям не наблюдалось. В этом исследовании также был проведен дополнительный анализ ряда факторов. Так, по результатам субисследования, посвященного состоянию предстательной железы, в течение 33 месяцев наблюдения частота возникновения любого рака предстательной железы (РПЖ), в том числе высокой степени злокачественности, а также иных неблагоприятных событий (острая задержка мочи, инвазивные процедуры по поводу доброкачественной гиперплазии простаты) была низкой и существенно не отличалась между группами на терапии тестостероном и плацебо. Оценка ткани простаты в ходе биопсии и оперативных вмешательств проводилась под контролем высокопрофильного специалиста и специализированного комитета по состоянию предстательной железы. В ходе конкретного исследования был проведен тщательный отбор перед включением пациентов и учитывались показатели ПСА (исключены мужчины с ПСА > 3 нг/мл). Существенных различий по уровню ПСА между группами после 12-го месяца терапии не наблюдалось. Также не было отмечено негативного влияния терапии тестостероном на симптомы нижних мочевых путей.

Данные TRAVERSE положительно коррелируют с результатами мультинационального регистрового исследования 999 гипогонадных мужчин (Registry of Hypogonadism in Men, RHYME) и данными систематического обзора и мета-анализа 27 рандомизированных клинических исследований, согласно которым частота встречаемости РПЖ и повышения уровня ПСА не увеличивалась у мужчин на терапии тестостероном. Также следует упомянуть результаты финского рандомизированного исследования по скринингу РПЖ, в котором 2919 гипогонадных мужчин на терапии тестостероном наблюдали в течение 18 лет. При этом повышенного риска РПЖ и смертности от РПЖ на фоне терапии

тестостероном отмечено не было. Наблюдательные исследования с меньшей степенью доказательности, но сроком наблюдения до 20 лет демонстрируют сходные данные.

7.2. Отдаленные результаты эффективности

В литературе исследования отдаленной эффективности андрогенной терапии с высокой степенью доказательности также ограничены относительно небольшой длительностью. В исследовании TRAVERSE было продемонстрировано, что позитивные эффекты в отношении сексуальной активности после 2 лет терапии тестостероном сохранялись. Многоцентровое исследование 123 гипогонадных мужчин (уровень тестостерона $\leq 10,4$ нмоль/л) в возрасте 19–68 лет продемонстрировало, что длительная терапия тестостероном (1% гель тестостерона) ассоциирована с положительным влиянием на сексуальную функцию и настроение, мышечную и жировую массу и минеральную плотность костей у мужчин с гипогонадизмом. Период наблюдения составил 36 месяцев. Было отмечено достоверное улучшение настроения и сексуальной функции (по шкале Ликерта), статистически значимое среднее увеличение мышечной массы на 3 кг, вне зависимости от дозы препарата и возраста респондентов, достоверное снижение жировой массы на 1,3 кг к 30-му месяцу терапии, также вне зависимости от дозы и возраста, статистически значимое увеличение минеральной плотности кости на 3,8% к 30-му месяцу терапии, вне зависимости от дозы и возраста (для оценки применялась рентгеновская денситометрия). Данные позволили сделать вывод, что длительное применение терапии тестостероном (гелевая форма в конкретном исследовании) достоверно связано со снижением жировой массы, увеличением мышечной массы и минеральной плотности костей, а также положительно влияет на сексуальную функцию и настроение, являясь эффективным и безопасным методом коррекции дефицита тестостерона.

В одноцентровом исследовании влияния длительной терапии тестостероном (94,62 месяца, 7,8 лет) на состояние гипогонадных мужчин (средний возраст 57,8 лет) было показано положительное влияние на эректильную функцию, вес и окружность талии, минеральную плотность костной ткани, силу и выносливость, психологические симптомы, качество жизни. Авторы пришли к заключению, что отдаленные результаты терапии тестостероном демонстрируют продолжительное умеренное улучшение по указанным выше показателям с течением времени и, безусловно, длительная терапия тестостероном гипогонадных мужчин оказывает множественный положительный эффект на протяжении жизни.

Ретроспективный анализ 308 гипогонадных мужчин, получавших терапию тестостероном в течение 5 лет, в рутинной клинической практике с оценкой факторов кардиоваскулярного риска и печеночных функций, показал, что длительная терапия тестостероном привела к снижению уровня трансаминаз, гликированного гемоглобина, уровня холестерина и триглицеридов. Авторы сделали заключение, что терапия тестостероном после 5 лет применения демонстрирует долгосрочные благоприятные эффекты в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, печеночного метаболизма, включая углеводный и жировой обмен. Результаты наблюдательного когортного исследования о влиянии длительной терапии тестостероном (до 8 лет) показали, что долгосрочная терапия тестостероном позволяет снизить смертность от кардиоваскулярных событий.

8. Особенности гипогонадизма при разных заболеваниях

8.1. Гипогонадизм и избыточная масса тела/ожирение

Глобальная пандемия ожирения привела к росту распространенности гипогонадизма. Ретроспективное исследование 413 мужчин среднего возраста 46 лет с тяжелой степенью ожирения ($44,7 \pm 8,3$ кг/м²), которым планировалась бариатрическая операция, показало, что индекс массы тела (ИМТ) достоверно связан с гипогонадизмом: чем выше ИМТ, тем выше частота встречаемости гипогонадизма. В рамках скринингового одноцентрового исследования 300 гипогонадных мужчин с избыточной массой тела и ожирением, среднего возраста 45 лет, синдромом гипогонадизма был выявлен у 230 (76,7%) мужчин с ожирением.

Частота гипогонадизма, выявляемого при избытке массы тела составила 63,7% случаев, при ожирении I степени – 74,8%, при ожирении II степени – 88,2% и при ожирении III степени – 88,9%, возрастая по мере увеличения избытка жировой массы.

Результаты наблюдений двух независимых регистровых исследований об оценке влияния длительной терапии тестостероном на вес и окружность талии у гипогонадных мужчин с ожирением разной степени включили 411 гипогонадных (тестостерон $\leq 12,1$ нмоль/л, подтвержденный дважды, симптомами гипогонадизма) мужчин с разной степенью ожирения. Все мужчины получали соответствующую терапию тестостероном с периодом наблюдения в 8 лет. Согласно полученным данным, за время терапии было отмечено статистически достоверное снижение веса во всех 3 группах (I, II, III степени ожирения) от 17% до 24%. Пациенты отметили также улучшение качества жизни по опроснику AMS. Таким образом, терапия тестостероном способствовала достижению устойчивого снижения массы тела у гипогонадных мужчин с ожирением, вне зависимости от его степени выраженности.

Лечение должно быть комплексным: изменение образа жизни совместно с коррекцией гипогонадизма. Учитывая влияние терапии тестостероном на состав тела, в частности увеличение мышечной массы и силы, коррекция гипогонадизма облегчает возможности в отношении необходимой физической нагрузки.

Максимальный эффект влияния на показатели углеводного и липидного обмена при терапии тестостероном развивается после года терапии, поэтому терапия сохраняющегося гипогонадизма должна быть длительной.

Таким образом, терапия тестостероном у гипогонадных мужчин способствует увеличению мышечной массы и снижению жировой. Причем уменьшение массы тела, ИМТ и окружности талии более выражено после 12 месяцев терапии. Безусловно, говоря о функциональном гипогонадизме, следует отметить, что снижение веса и изменение образа жизни должны быть первым подходом для всех гипогонадных мужчин с избыточным весом и ожирением. Однако следует признать, что повышение тестостерона на фоне низкокалорийной диеты и физической активности невелико – 1–2 нмоль/л. Кроме того, 60–86% потерянного веса восстанавливается через 3 года и 75–121% через 5 лет. По сравнению только лишь с изменением образа жизни, гипогонадные мужчины с ожирением на терапии тестостероном получают больший эффект по облегчению симптомов, связанных с дефицитом тестостерона, чем без.

8.2. Гипогонадизм и углеводный обмен

По результатам российского эпидемиологического исследования по оценке распространенности гипогонадизма у мужчин РФ с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, его частота при оценке методом tandemной масс-спектрометрии составила 70,3%.

Проспективное когортное исследование 581 мужчины с СД 2-го типа со средним возрастом 59,5 лет и продолжительностью наблюдения 5,8 лет показало, что у мужчин с низким уровнем тестостерона показатель смертности был значимо выше (17,2%), чем в группе с удовлетворительным уровнем тестостерона (9%). Более того, терапия тестостероном гипогонадных мужчин была ассоциирована со снижением смертности по сравнению с мужчинами без таковой.

Согласно данным проспективного когортного 14-летнего исследования 550 мужчин с СД 2-го типа (средний возраст 59,7 лет), смертность среди мужчин с низким уровнем тестостерона была в 1,5 раза выше, чем у эугонадных мужчин. Это эквивалентно уменьшению ожидаемой продолжительности жизни на 3,2 года. Согласно мнению авторов, мужчины с СД 2-го типа и дефицитом тестостерона должны рассматриваться как пациенты с очень высоким риском смерти. Следовательно, необходимость устранения гипогонадизма сомнений не вызывает.

8.3. Гипогонадизм и неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из самых частых хронических заболеваний печени, ассоциируемых с метаболическим синдромом (МС). Пол является фактором риска НАЖБП – у мужчин частота встречаемости данного заболевания выше, чем у женщин.

Известно, что гипогонадизм, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, МС – «звенья одной цепи». При этом гипогонадизм сам по себе представляет собой независимый фактор риска развития НАЖБП. Ряд наблюдательных исследований продемонстрировал связь дефицита тестостерона и НАЖБП, подтвержденную сонографически и гистологически. Данные исследования более 80 000 мужчин с локализованным раком предстательной железы продемонстрировали, что пациенты на андроген-депривационной терапии имели статистически более высокий риск развития НАЖБП и других заболеваний печени (включая цирроз, некроз). Кроме того, популяционное исследование 1912 мужчин показало, что независимо от употребления алкоголя, мужчины с низким уровнем тестостерона в сыворотке имели статистически значимо более высокий риск стеатоза печени, чем таковые с оптимальным уровнем гормона (данные были скорректированы по возрасту, применению алкоголя, курению, сахарному диабету, физической активности, ИМТ, времени забора образцов крови).

Мета-анализ данных крупных источников (PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, WanFang) в период с первых публикаций до 2021 года, инициированный для оценки связи между уровнем тестостерона, ГСПГ и НАЖБП у мужчин, включил 2995 мужчин среднего возраста 50 лет с НАЖБП из 10 опубликованных поперечных исследований. Полученные результаты продемонстрировали, что низкий уровень общего тестостерона прямо коррелировал с инсулинорезистентностью, СД 2-го типа, МС и НАЖБП. Уровень тестостерона был ассоциирован с тяжестью течения НАЖБП – чем выраженнее гипогонадизм, тем тяжелее проходило течение НАЖБП.

Наблюдательное, проспективное, регистровое исследование 505 пожилых мужчин (средний возраст: 61,4 ± 9,7 лет) с симптомами гипогонадизма (по шкале AMS) с уровнем общего Т 350 нг/дл (12,1 нмоль/л) показало, что у группы респондентов, получавших терапию тестостероном в течение 12 лет, было отмечено снижение индекса стеатоза печени (FLI, Fatty Liver Index), гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, триглицеридов, окружности талии и ИМТ в отличие от контрольной группы без терапии гипогонадизма. Результаты позволили авторам сделать заключение, что долгосрочная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом нивелирует выраженность стеатоза печени и улучшает ее функцию.

8.4. Гипогонадизм и сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция – один из наиболее специфичных симптомов гипогонадизма. Установлено, что до 35% всех мужчин с ЭД имеют дефицит тестостерона.

Регрессионный анализ вероятности появления сексуальных симптомов (ЭД, нарушенных утренних эрекций и низкого либидо) у 4890 мужчин (средний возраст 51 год), обратившихся за медицинской помощью по поводу сексуальной дисфункции в Университет Флоренции, показал, что тяжесть симптомов коррелирует с уровнем тестостерона – чем выраженнее андрогенодефицит, тем «ярче» проявления симптомов. При этом ЭД не является ведущим симптомом и в качестве ранних маркеров гипогонадизма следует рассматривать снижение либидо. В рамках масштабного многоцентрового исследования TRAVERSE была проведена оценка влияния терапии тестостероном на сексуальную функцию более 1000 гипогонадных мужчин в возрасте 45–80 лет со сниженным либидо (балл по опроснику оценки сексуальной функции (шкала влечения, De Rogatis) < 20). Согласно результатам субисследования, среди гипогонадных мужчин среднего и старшего возраста, сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска их возникновения, с низким либидо, терапия тестостероном в течение 2 лет приводила к значимому улучшению сексуальной функции/активности, сексуального желания и была более эффективна по сравнению с плацебо. Улучшения сексуальной активности после 2 лет терапии тестостероном сохранялись в течение года.

Мета-анализ 17 рандомизированных клинических исследований (MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE) за 30 лет (1975–2004), включивший 654 мужчины среднего возраста 58 лет, показал, что у мужчин с гипогонадизмом (тестостерон < 12 нмоль/л) терапия тестостероном привела к значимому увеличению числа ночных эрекций, сексуальных мыслей, удовлетворительных половых актов, улучшению общей мотивации, эректильной функции и общей сексуальной удовлетворенности по сравнению с плацебо.

Коррекция гипогонадизма повышает эффективность препаратов для лечения ЭД. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое (15 центров) исследование по оценке комбинированной терапии (гель тестостерона в сочетании с силденафилом) у 75 мужчин (средний возраст 59 лет) с ЭД и гипогонадизмом, невосприимчивым к монотерапии силденафилом, выявило распространенность гипогонадизма в 59% при ЭД и показало, что пациенты, получавшие тестостерон, имели улучшение по домену эректильной функции по сравнению с теми, кто получал плацебо, достигая статистической значимости на 4-й неделе.

Систематический обзор и мета-анализ баз данных PubMed (1966–2019), Cochrane Library и Embase (1984–2019), включивший 8 исследований и суммарно 913 пациентов со средним периодом наблюдения 10,8 недель продемонстрировал, что эффективность комбинированной терапии у мужчин с ЭД и гипогонадизмом (терапия тестостероном в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ5) превосходила монотерапию иФДЭ-5. При этом частота побочных эффектов и изменение уровней ПСА не различались между группами.

8.5. Гипогонадизм и заболевания предстательной железы

Бактерицидная функция предстательной железы (ПЖ) обеспечивается в процессе естественного метаболизма и энергетического обмена, которые существенно зависят от уровня андрогенной насыщенности мужского организма. Любые нарушения синтеза и эффектов тестостерона, в частности при гипогонадизме, могут быть как причиной, так и следствием воспалительных изменений в тканях ПЖ. У мужчин с андрогенодефицитом воспалительные изменения в тканях ПЖ встречаются в 5 раз чаще. Гипогонадизм усиливает автономную гиперактивность и провоспалительный статус, потенцируя тяжесть симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и изменения в простате. По данным анализа 5688 мужчин старше 40 лет с 2011 по 2013 гг. было выявлено, что сниженный уровень общего тестостерона статистически значимо коррелировал с симптомами, ассоциированными с простатитом. Гипогонадизм приводит к более тяжелому течению и частым рецидивам простатита, усугубляя выраженность симптомов нижних мочевых путей, сексуальной дисфункции, потенцируя нарушения кровотока в тканях простаты и степень бактериальной обсемененности.

Если обратиться к данным по Российской Федерации, то распространенность гипогонадизма у мужчин с простатитом составляет 37,1%. Поэтому поддержание физиологического уровня тестостерона является одним из условий адекватной терапии хронического простатита у гипогонадных мужчин – применение препаратов тестостерона помимо этиотропной терапии способствует снижению частоты рецидивов простатита и достижению ремиссии в 88% случаев.

Открытое многоцентровое наблюдательное исследование по оценке влияния терапии тестостероном на качество жизни пациентов с андрогендефицитом и хроническим простатитом в условиях повседневной практики показало, что применение андрогенной терапии, назначенной по показаниям (наличие синдрома гипогонадизма), является дополнительным эффективным методом улучшения общего состояния больных, поскольку приводит к снижению выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания, других симптомов хронического простатита и тазовой боли, что сопровождается улучшением качества жизни.

Популяционное проспективное исследование 262 мужчин с гипогонадизмом, получавших терапию тестостероном в течение 126 месяцев, показало, что прерывание терапии (связанное с проблемами возмещения расходов у части респондентов) снижало уровень общего тестостерона до гипогонадных значений в группе и приводило к ухудшению показателей остаточного объема мочи и толщины стенки мочевого пузыря. При последующем возобновлении

терапии симптомы были нивелированы. У пациентов, получавших терапию тестостероном без вынужденного перерыва, положительные изменения по отмеченным выше показателям присутствовали на протяжении всего периода терапии. Следует также отметить, что в период прерывания терапии тестостероном у 4 пациентов была диагностирована острая задержка мочи, трое перенесли трансуретральную резекцию простаты из-за прогрессирующих тяжелых обструктивных симптомов. Терапия тестостероном при этом не была связана с клинически значимым повышением уровня ПСА или повышенным риском рака простаты. В другой работе респонденты многоцентрового проспективного сравнительного исследования терапии тестостероном (трансдермальный 1% гель тестостерона) – 500 мужчин старше 50 лет с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевых путей (8–19 баллов по шкале IPSS) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы – были рандомизированы в группу, получавшую монотерапию альфа-адреноблокаторами, и группу на комбинации альфа-адреноблокаторов и терапии тестостероном. Результаты показали, что терапия тестостероном повышает уровень гормона до средне-нормальных значений, корректируя гипогонадизм, а также потенцирует эффект стандартной терапии альфа-адреноблокаторами у пациентов с СНМП и ДГПЖ, а именно, способствует увеличению скорости потока мочи на 5%, сокращению объема остаточной мочи на 35%, улучшению по показателям опросников.

Таким образом, результаты работ отечественных и зарубежных исследователей по этиологии, патогенезу гипогонадизма, а также применению методов его коррекции свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Использование современных лечебных алгоритмов позволяет значительно повысить эффективность терапии и качество жизни мужчины.

Контрольные вопросы

Выберите один правильный ответ.

1. Для гипогонадизма характерно:

- А. Снижение эндокринной функции яичек.
- Б. Повышение эндокринной функции яичек.
- В. Эндокринная функция яичек не меняется.
- Г. Сперматогенная функция яичек не меняется.
- Д. Повышение сперматогенной функции яичек.

Ответ: правильный ответ А.

2. Какой из представленных видов гипогонадизма является врожденным:

- А. Гипогонадизм, обусловленный опухолью гипофиза.
- Б. Гипогонадизм при синдроме Каллмана.
- В. Гипогонадизм при крипторхизме.
- Г. Гипогонадизм при метаболическом синдроме.
- Д. Возрастной гипогонадизм.

Ответ: правильный ответ Б.

3. К какому типу относится гипогонадизм, выявляемый при синдроме Клайнфельтера:

- А. Первичный гипогонадизм.
- Б. Вторичный гипогонадизм.
- В. Смешанный гипогонадизм.
- Г. При этом синдроме гипогонадизм не развивается.
- Д. Может развиваться любой из типов гипогонадизма.

Ответ: правильный ответ А.

4. Какое заболевание в большей степени влияет на распространенность гипогонадизма у мужчин с отсутствием врожденной патологии:

- А. Частые ОРВИ.
- Б. Хронический простатит.
- В. Ожирение.
- Г. Дислипидемия.
- Д. Гинекомастия.

Ответ: правильный ответ В.

5. Распространенность гипогонадизма при некомпенсированном сахарном диабете и/или ожирении составляет:

- А. Менее 5%.
- Б. 10%.
- В. 20%.
- Г. 30%.
- Д. Более 50%.

Ответ: правильный ответ Д.

6. Что из перечисленного характерно именно для препубертатного гипогонадизма:

- А. Снижение либидо.
- Б. Евнухоидные пропорции тела.
- В. Гинекомастия.
- Г. Утомляемость.
- Д. Эректильная дисфункция.

Ответ: правильный ответ Б.

7. Что из перечисленного характерно для постпубертатного гипогонадизма:

- А. Нормальный тургор яичек.
- Б. Нормальное половое оволосение.
- В. Нормальная половая функция.
- Г. Высокая жизненная активность.
- Д. Развитие хронического простатита.

Ответ: правильный ответ Б.

8. При каком из заболеваний активное выявление гипогонадизма является обязательным:

- А. Простатит.
- Б. Сахарный диабет 1-го типа.
- В. Остеопороз.
- Г. Гипотиреоз.
- Д. Варикоцеле.

Ответ: правильный ответ В.

9. Какое из заболеваний необходимо обязательно исключать у всех больных при диагностике гипогонадизма:

- А. Простатит.
- Б. Сахарный диабет 1-го типа.
- В. Гиперпролактинемия.
- Г. Бесплодие.
- Д. Варикоцеле.

Ответ: правильный ответ В.

10. Какое из заболеваний необходимо обязательно исключать у всех больных при диагностике гипогонадизма:

- А. Хламидиоз.
- Б. Дислипидемию.
- В. Гипотиреоз.
- Г. Нарушение толерантности к глюкозе.
- Д. Рак яичек.

Ответ: правильный ответ В.

11. Уровнем общего тестостерона достаточным для подтверждения диагноза мужской гипогонадизм является:

- А. Любой из перечисленных.
- Б. 8,5 нмоль/л.
- В. 9,5 нмоль/л.
- Г. 10,5 нмоль/л.
- Д. 11,5 нмоль/л.

Ответ: правильный ответ А.

12. Забор крови на тестостерон следует проводить:

- А. Можно в любое время.
- Б. Утром с 7 до 11.
- В. Утром с 11 до 12.
- Г. Днем в любое время.
- Д. Вечером.

Ответ: правильный ответ Б.

13. Для первичного гипогонадизма характерно:

- А. Снижение уровня тестостерона, нормальные уровни гонадотропинов.
- Б. Снижение уровня тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.
- В. Снижение уровня тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.
- Г. Снижение уровня тестостерона, уровни гонадотропинов могут быть любыми.
- Д. Нормальный уровень тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.

Ответ: правильный ответ В.

14. Для вторичного гипогонадизма характерно:

- А. Снижение уровня тестостерона, нормальные уровни гонадотропинов.
- Б. Снижение уровня тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.
- В. Снижение уровня тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.
- Г. Снижение уровня тестостерона, уровни гонадотропинов могут быть любыми.
- Д. Нормальный уровень тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.

Ответ: правильный ответ Б.

15. Для смешанного гипогонадизма характерно:

- А. Снижение уровня тестостерона, нормальные уровни гонадотропинов.
- Б. Снижение уровня тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.
- В. Снижение уровня тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.
- Г. Снижение уровня тестостерона, уровни гонадотропинов могут быть любыми.
- Д. Нормальный уровень тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.

Ответ: правильный ответ Г.

16. Для потенциально обратимого гипогонадизма, возникшего на фоне метаболических расстройств у молодых мужчин характерно:

- А. Снижение уровня тестостерона, нормальные уровни гонадотропинов.
- Б. Снижение уровня тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.
- В. Снижение уровня тестостерона, высокие уровни гонадотропинов.
- Г. Снижение уровня тестостерона, уровни гонадотропинов могут быть любыми.
- Д. Нормальный уровень тестостерона, низкие уровни гонадотропинов.

Ответ: правильный ответ А.

17. О чем говорит нормальный уровень тестостерона в сочетании с повышенным ЛГ:

- А. О субклиническом гипогонадизме.
- Б. О нарушении механизмов отрицательной обратной связи.
- В. О ЛГ продуцирующей опухоли гипофиза.
- Г. О риске развития гипогонадизма.
- Д. Об ошибке метода лабораторной диагностики.

Ответ: правильный ответ Г.

18. Показания к лечению синдрома гипогонадизма:

- А. Наличие эректильной дисфункции.
- Б. Сниженное либидо.
- В. Бесплодие.
- Г. Ожирение.
- Д. Наличие синдрома гипогонадизма само по себе достаточное показание к лечению.

Ответ: правильный ответ Д.

19. Препаратами выбора при лечении первичного гипогонадизма являются:

- А. Препараты тестостерона.
- Б. Препараты гонадотропинов.
- В. Антиэстрогены.
- Г. Ингибиторы ФДЭ-5.
- Д. Анаболические стероиды.

Ответ: правильный ответ А.

20. Препаратами выбора при лечении вторичного гипогонадизма для репродуктивной реабилитации, если гонадотропная функция гипофиза сохранена, являются:

- А. Препараты тестостерона.
- Б. Препараты гонадотропинов.
- В. Антиэстрогены.
- Г. Ингибиторы ФДЭ-5.
- Д. Анаболические стероиды.

Ответ: правильный ответ В.

21. Препаратами выбора при лечении вторичного гипогонадизма для репродуктивной реабилитации, если гонадотропная функция гипофиза утрачена, являются:

- А. Препараты тестостерона.
- Б. Препараты гонадотропинов.
- В. Антиэстрогены.
- Г. Ингибиторы ФДЭ-5.
- Д. Анаболические стероиды.

Ответ: правильный ответ Б.

22. Препаратами выбора при лечении гипогонадизма, возникшего на фоне метаболических расстройств у мужчин являются:

- А. Препараты тестостерона.
- Б. Препараты гонадотропинов.
- В. Антиэстрогены.
- Г. Необходимо лечение метаболических расстройств, препараты не показаны.
- Д. Выбор зависит от ожидаемого прогноза и комплаентности пациентов.

Ответ: правильный ответ Д.

23. Какие из представленных препаратов подавляют сперматогенез у мужчин:

- А. Препараты тестостерона.
- Б. Препараты гонадотропинов.
- В. Антиэстрогены.
- Г. Агонисты дофаминовых рецепторов.
- Д. Ингибиторы ФДЭ-5.

Ответ: правильный ответ А.

24. Противопоказанием к использованию препаратов андрогенной терапии у мужчин является:

- А. Повышение гематокрита выше 52%.
- Б. Повышение уровня ПСА более 4 нг/мл.
- В. Гинекомастия.
- Г. Сердечная недостаточность 3 ф. к.
- Д. Ночное апноэ.

Ответ: правильный ответ Б.

25. Терапия синдрома гипогонадизма препаратами тестостерона способствует:

- А. Уменьшению мышечной массы.
- Б. Приапизму.
- В. Уменьшению резистентности к инсулину.
- Г. Улучшению зрения.
- Д. Гиперкоагуляции.

Ответ: правильный ответ В.

26. Совместное использование препаратов тестостерона и ингибиторов ФДЭ-5 при лечении эректильной дисфункции:

- А. Повышает эффективность лечения во всех случаях.
- Б. Повышает эффективность лечения при сочетании эректильной дисфункции и гипогонадизма.
- В. Увеличивает риск развития побочных эффектов.
- Г. Противопоказано при сердечной недостаточности ф. к. 2.
- Д. Противопоказано при простатите.

Ответ: правильный ответ Б.

27. В каком случае лечение препаратами тестостерона нужно отменить или снизить дозу препарата:

- А. Повышение уровня ПСА более 2,5 нг/мл.
- Б. Развитие гинекомастии.
- В. Повышение уровня гемоглобина более 180 г/л.
- Г. Выявление гиперплазии простаты.
- Д. Выявление сахарного диабета.

Ответ: правильный ответ В.

28. После назначения андрогенной терапии первый визит мониторинга осуществляется в срок:

- А. 1 мес.
- Б. 3 мес.
- В. 6 мес.
- Г. 9 мес.
- Д. 12 мес.

Ответ: правильный ответ Б.

29. Какое из приведенных исследований является обязательным при мониторинге пациентов, получающих препараты тестостерона:

- А. Электрокардиограмма.
- Б. Определение уровня ПСА.
- В. Определение уровней печеночных трансаминаз.
- Г. Определение уровней гонадотропинов.
- Д. Определение объема яичек.

Ответ: правильный ответ Б.

30. Где расположен ген андрогенного рецептора:

- А. На длинном плече X-хромосомы.
- Б. На коротком плече X-хромосомы.
- В. На длинном плече Y-хромосомы.
- Г. На коротком плече Y-хромосомы.
- Д. На 21-й хромосоме.

Ответ: правильный ответ А.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М., 2023 – С. 178-179.
2. Винаров А. З., Роживанов Р. В. Влияние терапии трансдермальным препаратом тестостерона на качество жизни мужчин с андрогендефицитом и хроническим простатитом в условиях рутинной клинической практики // Урология. – 2018. – №1. – С. 71-76.
3. Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Колесникова Г. С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. – М.: АдамантЪ, 2014. – 230 с., 978-5-86103-147-9.
4. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология: Руководство для врачей. – М., 2002.
5. Казаков Р. Е., Роживанов Р. В., Ших Е. В. Генетические причины нарушения половой дифференциации у мужчин при нормальном уровне тестостерона: участие андрогенных рецепторов // Андрология и генитальная хирургия. 2019; 20(1): 13-21.
6. Коган М. И., Авадиева Н. Э., Геворкян Л. С., Логинов Ю. А., Метелкин А. М., Митин А. А., Патрикеев А. А. Результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы («ПОТОК»). Урология. 2023; №2: стр. 32-40. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.32-40>.
7. Малышева Н. М., Колесникова Г. С., Иоутси В. А., Ильин А. В., Головкина Н. А., Тюльпаков А. Н. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(10): 592-599.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. / Под ред. академика РАН и РАМН Дедова И. И., академика РАМН Мельниченко Г. А. Второе издание, исправленное и дополненное. – Москва, 2013. – с. 754-775.
9. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Кравцова Н. С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. 2016; 62(1): 35-37.
10. Роживанов Р. В., Чернова М. О., Иоутси В. А., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Роживанова Е. Р., Андреева Е. Н., Мокрышева Н. Г. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2024; 27(2): 120-129.
11. Роживанов Р. В., Морозова Е. В., Иоуси В. А., Анцупова М. А., Савельева Л. В., Роживанова Е. Р., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением // Материалы II Международного конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перегрузка» 10-12 октября 2024 года – М.: 2024. – С. 157-158.

12. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин. Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(2): 111-115.
13. Хрипун И. А., Воробьев С. В. Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного. Проблемы Эндокринологии. 2018; 64(5): 315-320.
14. Чернова М. О., Есауленко Д. И., Роживанова Е. Р., Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26(1): 4-12.
15. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. 2-е издание, переработанное и дополненное // Под ред. академика РАН Дедова И. И., академика РАН Мельниченко Г. А., академика РАН Шестаковой М. В. – М.: Е-ното, 2018. – с. 580-593.
16. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание // Под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. 2-е изд., перераб. и доп. – 2018.- Москва, «Гэотар-Медиа».-С.752-757.
17. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G. K. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts // J Clin Endocrinol Metab 2011 Aug; 96(8): 2430-2439.
18. Bhasin S., Travison T. G., Pencina K. M., O'Leary M., Cunningham G. R., Lincoff A. M., Nissen S. E., Lucia M. S., Preston M. A., Khera M., Khan N., Snabes M. C., Li X., Tangen C. M., Buhr K. A., Thompson I. M. Jr. Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023 Dec 1; 6(12): e2348692.
19. Debruyne F. M., Behre H. M., Roehrborn C. G., Maggi M., Wu F. C., Schröder F. H., Jones T. H., Porst H., Hackett G., Wheaton O. A., Martin-Morales A., Meuleman E., Cunningham G. R., Divan H. A., Rosen R. C. RHYME Investigators. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int. 2017 Feb; 119(2): 216-224. doi: 10.1111/bju.13578.
20. Fillo J., Breza J. Jr., Ondrusova M., Luha J., Ondrus D., Dubravicky J., Breza J., Labas P., Levckikova M. Results of long term testosterone replacement therapy in men with abdominal obesity, erectile dysfunction and testosterone deficiency. Bratisl Lek Listy. 2018; 119(9): 577-580.
21. Gagnon D. R., Zhang T. J., Brand F. N., Kannel W. B. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. Am Heart J. 1994 Mar; 127(3): 674-682.
22. Heinemann L. A. J., Zimmermann T., Vermeulen A., Thiel C. A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. The Aging Male. 1999; 2: 105-114.
23. Kohn T. P., Mata D. A., Ramasamy R., Lipshultz L. I. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Jun; 69(6): 1083-1090.
24. Lee J. H., Lee S. W. Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. J Sex Med. 2016 Jul; 13(7): 1047-1055.



Тираж 1000 шт.

