

Рекомендации по мужскому гипогонадизму

G.R. Dohle (председатель), S. Arver, C. Bettocchi, S. Kliesch,
M. Punab, W. de Ronde

Перевод : К.А. Ширанов
Научное редактирование: М.Е. Чалый

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Литература	4
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	4
2.1.	Получение данных	4
2.2.	Уровень доказательности и степень рекомендаций	4
2.3.	История публикаций	5
2.4.	Литература	5
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
3.1.	Введение	6
3.2.	Роль тестостерона в мужском репродуктивном здоровье	6
3.3.	Физиология	6
3.4.	Рецептор к андрогенам	7
3.5.	Литература	8
4.	ЭТИОЛОГИЯ (ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ФОРМЫ И ВОЗРАСТНОЙ ГИПОГОНАДИЗМ)	8
4.1.	Введение	8
4.2.	Мужской гипогонадизм при нарушении на уровне гипоталамуса/гипофиза (вторичный гипогонадизм)	9
4.3.	Мужской гипогонадизм при поражении на уровне яичек (первичный гипогонадизм)	9
4.4.	Мужской гипогонадизм из-за смешанной дисфункции гипоталамуса/гипофиза и гонад	11
4.5.	Мужской гипогонадизм из-за нарушений в органах-мишенях андрогенов	11
4.6.	Литература	11
5.	ДИАГНОСТИКА	12
5.1.	Введение	12
5.2.	Клинические симптомы	13
5.3.	Сбор анамнеза и опросники	13
5.4.	Физикальное обследование	14
5.5.	Литература	14
6.	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГОНАДИЗМА	15
6.1.	Введение	15
6.2.	Андрогенная недостаточность у плода	16
6.3.	Начало андрогенного дефицита в препубертатном периоде	16
6.4.	Возрастной гипогонадизм	16
6.5.	Литература	17
7.	ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ	17
8.	ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ	18
8.1.	Литература	19
9.	ВЫБОР ТЕРАПИИ	20
9.1.	Введение	20
9.2.	Формы препаратов	20

9.2.1.	Тестостерона ундеcanoат	20
9.2.2.	Тестостерона ципионат и энантат	21
9.2.3.	Трансдермальный тестостерон	21
9.2.4.	Сублингвальный и буккальный тестостерон	21
9.2.5.	Подкожные депо	21
9.3.	Гипогонадизм и нарушение фертильности	21
9.4.	Литература	22
10.	ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	22
10.1.	Введение	22
10.2.	Рак грудной железы	22
10.3.	Рак простаты	23
10.4.	Сердечно-сосудистые заболевания	23
10.5.	Обструктивное ночное апноэ	23
10.6.	Литература	24
11.	МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ	25
11.1.	Введение	25
11.2.	Уровень тестостерона	25
11.3.	Плотность костной ткани	25
11.4.	Гематокрит	25
11.5.	Безопасность простаты	25
11.6.	Сердечно-сосудистая система	26
11.7.	Литература	26

1. ВВЕДЕНИЕ

Мужской гипогонадизм — клинический синдром, вызванный недостаточностью андрогенов, который может оказывать отрицательное влияние на различные функции и качество жизни [1].

Андрогены играют ключевую роль в развитии и поддержании мужской репродуктивной и сексуальной функции. Низкий уровень циркулирующих андрогенов нарушает формирование половых признаков, приводя к врожденным аномалиям развития мужской репродуктивной системы. На более поздних этапах он может вызывать снижение фертильности, сексуальную дисфункцию, нарушение роста мышц и минерализации костей, расстройства метаболизма жиров и когнитивные нарушения. Снижение уровня тестостерона происходит в процессе старения: признаки и симптомы, связанные с этим снижением, могут рассматриваться как нормальный процесс старения. Однако низкий уровень тестостерона также связан с рядом хронических заболеваний, и у больных с наличием симптомов эффективна заместительная терапия.

Данная книга представляет собой рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по диагностике и лечению мужского гипогонадизма. Цель публикации — предоставить практические рекомендации по тактике ведения мужчин с первично низким уровнем тестостерона и возрастным его снижением, а также по лечению пациентов с низким уровнем тестостерона и гормональной недостаточностью, вызванной другими заболеваниями.

1.1. Литература

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.

2. МЕТОДОЛОГИЯ

В состав рабочей группы EAU по мужскому гипогонадизму вошла многопрофильная группа экспертов, включая урологов, специализирующихся в лечении бесплодия, эндокринологов и андрологов. Информация, представленная в настоящих рекомендациях, нуждается в постоянной переоценке членами рабочей группы EAU. Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. При принятии клинического решения необходимо также учитывать личные ценности, предпочтения больного и индивидуальные обстоятельства.

2.1. Получение данных

Представленные рекомендации основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами рабочей группы. Поиск оригинальных и обзорных статей проводился в базе данных Medline, Embase, Cochrane. Использовался контролируемый словарь базы данных Medical Subject Headings (MeSH) по протоколу «свободный текст». Вводили фразу «мужской гипогонадизм» в сочетании с терминами «диагностика», «эпидемиология», «обследование», «лечение», «нарушение сперматогенеза», «эпидемиология», «исследования», «лечение», «тестостерон», «андрогены» и «гипогонадизм».

В данный пересмотр включены все статьи, опубликованные за период до января 2012 г. Группа экспертов изучила эти материалы и выбрала статьи с наиболее высоким уровнем доказательности в соответствии с уровнями доказательности Оксфордского центра доказательной медицины.

2.2. Уровень доказательности и степень рекомендаций

Литература в тексте градировалась в соответствии с уровнем научных данных (табл. 2.1), а степень рекомендаций (табл. 2.2) — в соответствии с уровнями доказательности Оксфордского центра доказательной медицины [1]. Степень рекомендаций указана для обеспечения ясности между подлежащими доказательствами и указанными рекомендациями (см. табл. 2.2) [2].

Таблица 2.1. Классификация уровней доказательности* (начало)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате мета-анализа рандомизированных исследований

Таблица 2.1. Классификация уровней доказательности* (окончание)

1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов

* Исправлено из Sackett et al. [1].

Следует отметить, что при определении степени рекомендации нет прямой связи между уровнем доказательности данных и степенью рекомендации. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не всегда ранжируются как степень рекомендаций А в случае, если имеются недостатки в методологии или разногласия между опубликованными результатами нескольких исследований. Напротив, отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации уровня А, если имеется богатый клинический опыт и достигнут консенсус. Кроме того, могут быть исключительные ситуации, когда нельзя провести подтверждающие исследования, возможно, по этическим или другим причинам, и в этом случае точные рекомендации считаются полезными для читателя. В таких случаях рекомендации отмечены в тексте, как «обновлено после достижения консенсуса». При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, которые лежат в их основе, хотя и является важным фактором, но его необходимо сбалансировать с преимуществами и недостатками, полезностью и предпочтениями и стоимостью [2–4].

Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям не проводит оценку стоимости и не может учитывать локальные/национальные предпочтения в систематическом порядке. Но как только эти данные станут доступными, рабочая группа экспертов включит данную информацию в рекомендации.

Таблица 2.2. Степень рекомендаций*

Степень	Основание рекомендаций
А	Требует не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
В	Требует наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
С	Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

*Исправлено из Sackett et al. [1].

2.3. История публикаций

Настоящие рекомендации по мужскому гипогонадизму представляют собой новый документ, который перед публикацией прошел процесс слепого рецензирования. Стандартный подход к публикациям ЕАУ включает ежегодный литературный поиск, по результатам которого определяется необходимость обновления. Также доступен краткий вариант рекомендаций, представляющий основные данные. Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в Интернете: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

2.4. Литература

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2014]

2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun;328(7454):1490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May;336(7652):1049-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/>

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

3.1. Введение

Распространенность андрогенной недостаточности увеличивается с возрастом. Ежегодное снижение уровня тестостерона составляет 0,4–2,0% [1, 2]. У мужчин среднего возраста распространенность достигает 6% [3]. Гипогонадизм чаще встречается у пожилых мужчин, мужчин с ожирением, сопутствующими заболеваниями и при плохом состоянии здоровья.

3.2. Роль тестостерона в мужском репродуктивном здоровье

Андрогены, которые вырабатываются яичками и надпочечниками, играют важную роль в мужской репродуктивной системе и для сексуальной функции. Андрогены крайне необходимы для развития органов репродуктивной системы, таких как придатки, семявыносящий проток, семенные пузырьки, простата и половой член. Кроме того, андрогены необходимы для начала пубертатного периода, развития мужской фертильности, мужской сексуальной функции, мышечной массы, строения тела, минерализации костей, метаболизма жировой ткани и когнитивных функций [4].

3.3. Физиология

Развитие мужских половых органов начинается между 7-й и 12-й неделями гестации. Недифференцированные гонады развиваются в фетальные яички посредством экспрессии пол-определяющего участка гена Y (SRY), генного комплекса, расположенного на коротком плече Y-хромосомы [5]. Фетальные яички вырабатывают два гормона: тестостерон и антимюллеровский гормон.

Тестостерон необходим для развития вольфова протока, дающего начало придатку, семявыносящему протоку и семенным пузырькам. Активность антимюллеровского гормона приводит к регрессии мюллерова протока (рис. 3.1). Под влиянием интратестикулярного тестостерона за внутриутробный период число гоноцитов на один каналец увеличивается в 3 раза [6].

Кроме того, тестостерон необходим для развития простаты, полового члена и мошонки. В этих органах тестостерон под действием фермента 5- α редуктазы превращается в более мощный метаболит, дигидротестостерон (ДГТ) [7]. Данного фермента нет в яичках, что объясняет отсутствие влияния на сперматогенез ингибиторов 5- α редуктазы. Тестостерон и ДГТ необходимы для роста полового члена за счет активации рецептора к андрогенам, который исчезает в половом члене после пубертатного возраста, тем самым препятствуя дальнейшему его увеличению [8].

Интратестикулярный тестостерон необходим для поддержания сперматогенеза и ингибирования апоптоза герминогенных клеток [9]. Уровень тестостерона в семяпродуцирующих канальцах яичка в 25–100 раз выше, чем в крови. Подавление гонадотропинов (посредством избыточного приема тестостерона) приводит к снижению числа сперматозоидов в эякуляте и уменьшению сперматогенеза [10]. Полное ингибирование интратестикулярного тестостерона приводит к полному прекращению мейоза выше уровня сперматид [11, 12]. Тестостерон не действует напрямую на половые клетки, его функция опосредована клетками Сертоли, экспрессирующими рецептор к андрогенам, и влиянием на микроокружение в семяпродуцирующих канальцах [12].

Тестостерон также может метаболизироваться в эстрадиол под действием фермента ароматазы, локализованного в жировой ткани, простате и костях. Эстрадиол необходим для минерализации костей, в том числе и у мужчин [13].

Выработка тестостерона контролируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза. Сразу же после рождения уровень тестостерона достигает показателей взрослых и сохраняется в течение нескольких месяцев. После этого и до пубертатного периода уровень тестостерона низкий, что препятствует вирилизации. Пубертатный период начинается с выработки гонадотропинов, вы-

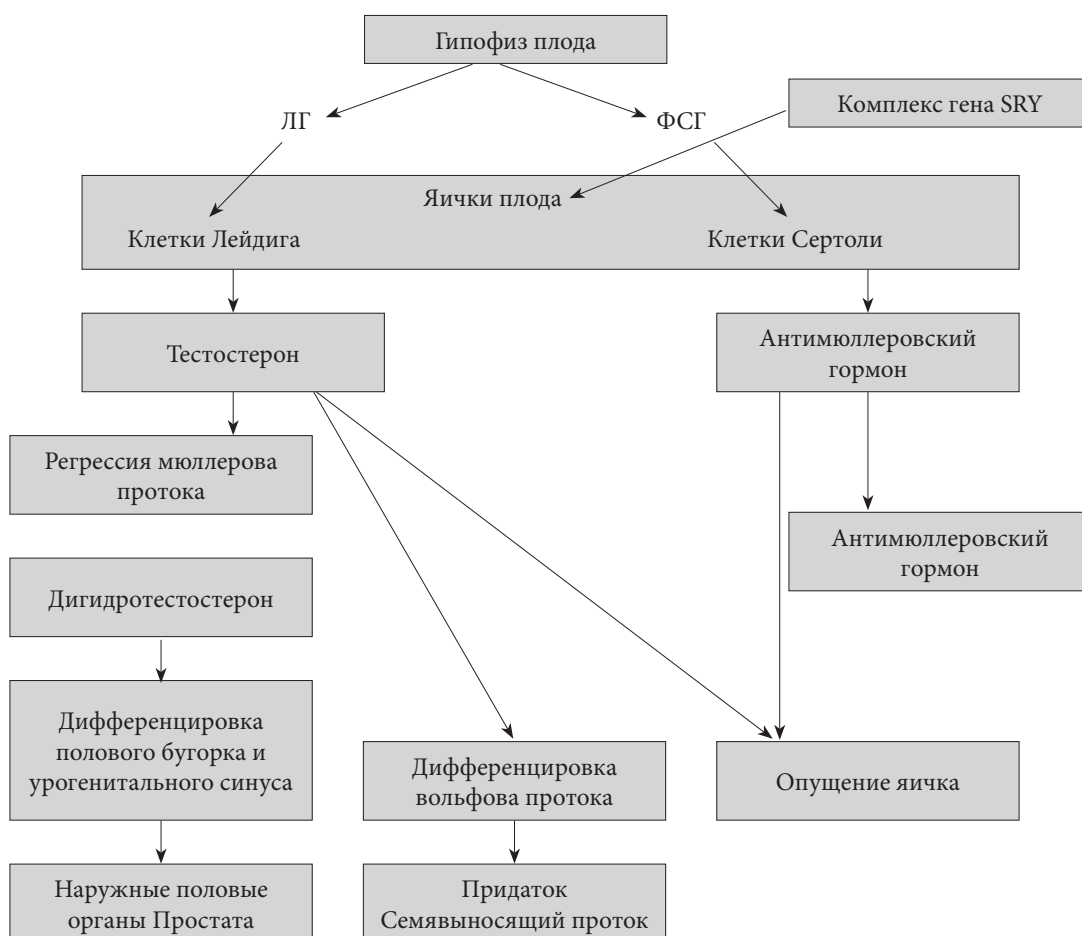
званной секрецией ЛГРГ в гипоталамусе, что приводит к синтезу тестостерона, появлению мужских половых признаков и сперматогенеза [14]. На рис. 3.1 показано развитие мужской репродуктивной системы.

3.4. Рецептор к андрогенам

Тестостерон оказывает свое влияние через рецептор к андрогенам, расположенный в цитоплазме и ядре клеток-мишеней. В течение фетального периода тестостерон увеличивает число рецепторов к андрогенам путем увеличения числа клеток с рецепторами и числа рецепторов на каждой клетке [8, 13].

Ген рецептора к андрогенам расположен на X-хромосоме (Xq 11-12): его дефекты и мутации могут привести к нарушению полового развития, с возможной феминизацией или низкой вирилизацией. Менее тяжелые мутации гена могут вызывать легкие формы резистентности к андрогенам и мужское бесплодие [15]. В экзоне 1 гена трансактивация домена включает тринуклеотидную последовательность [цитозин-аденин-гуанин (CAG-последовательность)] различной длины. Длина последовательности CAG в экзоне 1 гена рецептора к андрогенам может влиять на чувствительность к андрогенам [15]. Длина последовательности CAG обратно коррелирует с уровнем общего и биодоступного тестостерона у пожилых мужчин. Более короткая последовательность связана с повышенным риском заболеваний простаты, а длинная — с уменьшением влияния тестостерона в ряде тканей-мишеней [16]. Число последовательностей CAG может определять фенотипическое влияние андрогенов даже при нормальном уровне тестостерона [17].

Вывод
Тестостерон необходим для нормального развития мужчины.



ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; SRY — половой регион Y-хромосомы (sex region of the Y chromosome).

Рис. 3.1. Развитие мужской репродуктивной системы.

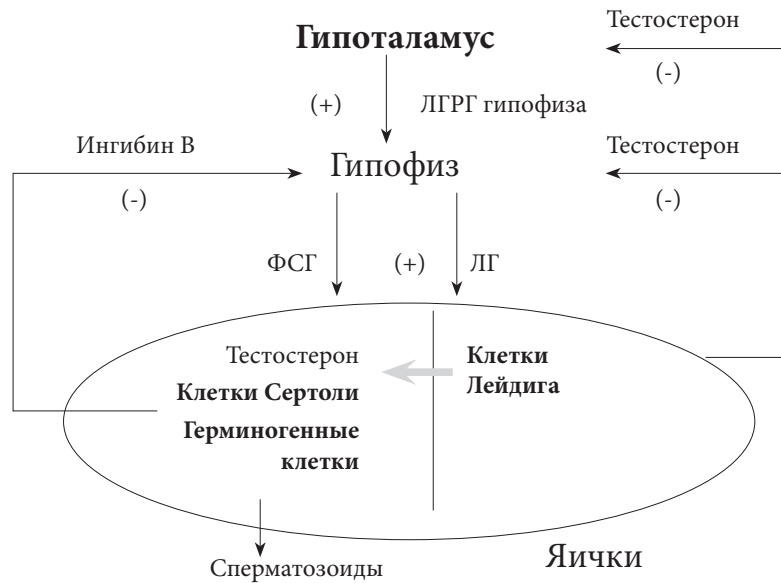
3.5. Литература

1. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005 Oct;26(6):833-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
2. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2737-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
3. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Oct;93(10):3870-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
4. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
5. Parker KL, Schimmer BP, Schedl A. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci* 1999 Jun;55(6-7):831-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366>
6. Brinkmann AO. Molecular mechanisms of androgen action - a historical perspective. *Methods Mol Biol* 2011;776:3-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517>
7. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Apr;25(2):221-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397195>
8. Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol* 1994 Oct;105(1):21-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714>
9. Singh J, O'Neill C, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology* 1995 Dec;136(12):5311-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276>
10. Sun YT, Irby DC, Robertson DM, et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1989 Aug;125(2):1000-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373>
11. Weinbauer GF, Nieschlag E. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod* 1993 Nov;8 Suppl 2:45-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968>
12. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002 Mar-Apr;23(2): 149-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805>
13. de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* 2011 Jun 21;9:93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046>
14. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001 Jun;179(1-2): 105-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
15. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007 Mar;4(3):161-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661>
16. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007 Mar;9(2):147-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
17. Canale D, Caglièresi C, Moschini C, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):356-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826>

4. ЭТИОЛОГИЯ (ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ФОРМЫ И ВОЗРАСТНОЙ ГИПОГОНАДИЗМ)

4.1. Введение

Гипогонадизм развивается из-за тестикулярной недостаточности либо при нарушении на одном или нескольких уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (рис. 4.1).



ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон; ЛГРГ — релизинг-гормон лютеинизирующего гормона; ЛГ — лютеинизирующий

Рис. 4.1. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Мужской гипогонадизм можно классифицировать в соответствии с уровнем нарушений:

- гипоталамус и гипофиз (вторичный гипогонадизм);
- яички (первичный гипогонадизм);
- гипоталамус/гипофиз и гонады (возрастной гипогонадизм);
- органы-мишени андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

4.2. Мужской гипогонадизм при нарушении на уровне гипоталамуса/гипофиза (вторичный гипогонадизм)

Центральные поражения гипоталамуса или гипофиза приводят к вторичной тестикулярной недостаточности. Выявление вторичного гипогонадизма имеет важное клиническое значение, поскольку он может быть следствием патологии гипофиза (включая пролактиномы) и приводить к бесплодию, для лечения которого в большинстве случаев достаточно провести гормональную стимуляцию.

Наиболее важные формы вторичного гипогонадизма включают:

- *гиперпролактинемия (ГП)*, вызванную пролактин-секретирующими опухолями гипофиза (пролактиномы) (микропролактиномы размером < 10 мм в диаметре или макропролактиномы) либо лекарственно-индуцированную (антагонисты дофамина, включая фенотиазиды, имипрамин и метоклопрамид). Дополнительные причины могут включать хроническую почечную недостаточность или гипотиреозидизм;
- *изолированный гипогонадотропный гипогонадизм* (раньше назывался идиопатическим);
- *синдром Каллмана* (гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией, генетически определенный, распространенность 1 на 10 000 мужчин).

Эти заболевания характеризуются нарушением гипоталамической секреции и действия ЛГРГ, с общей патофизиологической основой состояний, приводящих к нарушению секреции ЛГ и ФСГ в гипофизе. Дополнительное врожденное нарушение миграции и закладки ЛГРГ-секретирующих нейронов приводит к развитию синдрома Каллмана [1, 2].

Наиболее важный признак для дифференциальной диагностики — конституциональная задержка пубертатного возраста, и это наиболее частая причина задержки пубертатного развития (pubertas tarda), распространенность которой составляет 1 случай на 40 мужчин. Она имеет ауто-сомно-доминантный характер наследования и связана с задержкой повышения импульсной секреции ЛГРГ [3]. Другие редкие формы вторичного гипогонадизма представлены в табл. 4.1.

4.3. Мужской гипогонадизм при поражении на уровне яичек (первичный гипогонадизм)

Первичная тестикулярная недостаточность проявляется низким уровнем тестостерона, нарушением сперматогенеза и повышением уровня гонадотропинов. Наиболее важными клиническими

формами первичного гипогонадизма считаются синдром Кляйнфельтера (1 случай на 500 мужчин) и опухоли яичек (12 случаев на 100 000 мужчин).

- *Синдром Кляйнфельтера* поражает 0,2% мужской популяции. Это наиболее частая форма мужского гипогонадизма и наиболее часто встречающаяся форма нарушения числа хромосом, с генотипом 47,XXY в 90% случаев [4]. Синдром связан с отсутствием расхождения стволовых клеток отца и матери во время мейотического деления [5].
- *Опухоли яичка* — наиболее распространенный тип рака у молодых мужчин репродуктивного возраста. Факторы риска включают герминогенный рак на контралатеральной стороне, крипторхизм, дисгенезию гонад, бесплодие и семейную форму герминогенного рака. После лечения у 25% пациентов развивается недостаточность тестостерона [6–8].
Другие причины первичной тестикулярной недостаточности представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.1. Формы вторичного гипогонадизма (начало)

Заболевание	Причина недостаточности
Гиперпролактинемия	Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза (пролактиномы) или лекарственно-индуцированная опухоль
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (раньше назывался идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом)	Недостаточность ЛГРГ
Синдром Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией, распространенность 1 на 10 000)	Недостаточность ЛГРГ и аносмия, генетически определенный синдром
Вторичная недостаточность ЛГРГ	Препараты, токсины, системные заболевания
Гипопитуитаризм	Лучевая терапия, травма, инфекция, гемохроматоз и сосудистая недостаточность либо врожденный
Аденомы гипофиза	Гормон-секретирующие аденомы; гормон-неактивные аденомы гипофиза; метастазы опухолей гипофиза или гипофизарного тракта
Синдром Прадера–Вилли (раньше назывался синдромом Прадера–Лабхарта–Вилли; распространенность 1 на 10 000)	Врожденное нарушение секреции ЛГРГ
Врожденная гиперплазия надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом (распространенность 1 на 12 500)	Рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, в большинстве случаев связано с мутацией гена DAX1
Синдром Паскуалини	Изолированная недостаточность ЛГ
Крипторхизм или эктопия яичек	Нарушение опущения яичек, в 85% случаев идиопатическое
Орхит	Вирусный или неспецифический орхит
Приобретенный анорхизм	Травмы, опухоли, перекрут, воспаление, ятрогенный, хирургическое удаление
Вторичная тестикулярная дисфункция	Препараты, токсины, системные заболевания
Тестикулярная (идиопатическая) атрофия	Мужское бесплодие (идиопатическое или вторичное)
Врожденный анорхизм (двусторонний в 1 случае на 20 000 мальчиков, односторонний — в 4 раза чаще)	Наиболее частая причина — перекрут во внутриутробном возрасте
46,XY нарушения сексуального развития (раньше назывался мужским псевдогермафродитизмом)	Нарушение секреции тестостерона из-за дефектов ферментов, входящих в биосинтез стероидов (дефект 17,20-десмолазы, дефект 17 α -гидроксистероид дегидрогеназы).
Дисгенезия гонад (синдром «недифференцированных гонад»)	XУ дисгенезия гонад может быть вызвана мутациями различных генов

Таблица 4.1. Формы вторичного гипогонадизма (окончание)

46,XX мужской синдром (распространенность 1 на 10 000–20 000)	Мужчины с наличием генетической информации с Y-хромосомы после транслокации участка ДНК с Y-хромосомы на X-хромосому во время мейоза у отца
47,XYU синдром (распространенность 1 на 2000)	Вызван отсутствием расхождения во время мейоза у отца
Синдром Нунан (распространенность 1 на 1000–5000)	Генетическое происхождение
Мутации, приводящие к инактивации рецепторов к ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (распространенность 1 на 1 000 000–2 000 000)	Клетки Лейдига неспособны развиваться из-за мутации [19]

4.4. Мужской гипогонадизм из-за смешанной дисфункции гипоталамуса/гипофиза и гонад
Комбинированная первичная и вторичная тестикулярная недостаточность проявляется низким уровнем тестостерона, нарушением сперматогенеза и различным уровнем гонадотропинов. Он, в свою очередь, зависит от преобладания первичной или вторичной формы. Этот вариант несколько лет назад относили к возрастному гипогонадизму [9, 10].

4.5. Мужской гипогонадизм из-за нарушений в органах-мишенях андрогенов

Эти формы представляют собой первичные редкие дефекты и подробно не обсуждаются в настоящих рекомендациях. Они включают дефекты рецептора андрогенов с синдромом полной, частичной и минимальной андрогенной нечувствительности; синдром Рейфенштейна; бульбо-спинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), а также недостаточность 5-а редуктазы (для обзора см. Nieschlag et al., 2010) [11].

Классификация гипогонадизма играет важную роль для лечения. У пациентов с вторичным гипогонадизмом в большинстве случаев гормональная стимуляция ХГЧ или ФСГ или в качестве альтернативы ЛГРГ позволяет восстановить фертильность [12, 13]. В то же время варианты восстановления фертильности при первичном гипогонадизме ограничены. Тщательное обследование позволяет выявить опухоли гипофиза, яичек или системные заболевания.

У мужчин пожилого возраста встречаются комбинированные формы первичного и вторичного гипогонадизма, с одновременным возрастным снижением уровня тестостерона, возникающим из-за патологии яичек и нарушения функции гипоталамо-гипофизарной оси. У значительного числа мужчин в возрасте более 60 лет уровень тестостерона меньше нижней границы нормы у мужчин молодого возраста [14–18]. Рекомендации по гипогонадизму представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3. Дифференциация форм гипогонадизма

Рекомендации	УД	СР
Необходимо дифференцировать две формы гипогонадизма, поскольку это имеет большое значение для обследования и лечения пациентов и позволяет выявить сопутствующие заболевания и бесплодие	1b	B

4.6. Литература

- Behre HM, Nieschlag E, Partsch CJ, et al. Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. Berlin: Springer, 2010:169-92.
- Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. Front Horm Res 2010;39:142-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
- Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance pattern. J Clin Endocrinol Metab 2002 Dec;87(12):5581-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356>
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab 2003 Feb;88(2):622-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191>

5. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010 Jun;16(6):386-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>
6. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003 Sep;44(3):322-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930>
7. Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr;158(4):561-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>
8. Pühse G, Secker A, Kemper S, et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 2011 Oct;34(5 Pt 2):e351-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302>
9. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al.; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1):1-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102>
10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al.; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):121-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
11. Nieschlag E, Behre HM, Wieacker P, et al. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Berlin: Springer, 2010:193-238.
12. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotrophic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998 Sep;139(3):298-303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439>
13. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic Hypogonadotrophic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jun;95(6):3019-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682>
14. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4241-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698901>
15. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Nov;73(5):1016-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719016>
16. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):589-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836290>
17. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):724-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158037>
18. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older man are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2737-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
19. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 Dec;20(4):561-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Введение

Диагноз гипогонадизма устанавливается на основании наличия признаков и симптомов, связанных с андрогенной недостаточностью, и определении низкого уровня тестостерона (не менее двух раз) достоверным методом [1–5].

5.2. Клинические симптомы

Низкий уровень циркулирующих андрогенов может проявляться различными признаками и симптомами, что продемонстрировано в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Клинические симптомы и признаки андрогенной недостаточности

Задержка пубертатного развития
Маленькие яички
Мужской фактор бесплодия
Уменьшение роста волос на теле
Гинекомастия
Снижение мышечной массы и силы
Висцеральное ожирение
Снижение минеральной плотности костей (остеопороз) с повышенной склонностью к переломам
Уменьшение сексуального влечения и активности
Эректильная дисфункция
Уменьшение ночных эрекций
Приливы
Изменение настроения, усталость и злость
Нарушения сна
Метаболический синдром
Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа
Снижение когнитивных функций

Наиболее распространенными симптомами возрастного гипогонадизма считаются снижение сексуального влечения и сексуальной активности, эректильная дисфункция и приливы [1].

Признаки и симптомы андрогенной недостаточности варьируют в зависимости от возраста начала, длительности и тяжести дефицита тестостерона. В трех крупных эпидемиологических исследованиях недавно получены референтные пределы для нижней границы нормального уровня тестостерона (2,5%), с порогом 12,1 нмоль/л для общего тестостерона и 243 пмоль/л для свободного тестостерона. Эти показатели позволяют дифференцировать нормальный уровень и уровень, свидетельствующий о гипогонадизме (2,5%) [6].

У мужчин в возрасте 40–79 лет порог уровня общего тестостерона для снижения частоты мыслей о сексе составляет 8 нмоль/л, эректильной дисфункции — 8,5 нмоль/л, снижения частоты утренних эрекций — 11 нмоль/л, уменьшения энергии — 13 нмоль/л [8]. Наиболее сильный прогностический фактор гипогонадизма в этой возрастной группе — комбинация трех симптомов (уменьшение мыслей о сексе, ослабление утренних эрекций и эректильная дисфункция) и уровня общего тестостерона < 8 нмоль/л или его уровня в пределах 8–11 нмоль/л при уровне свободного тестостерона < 220 пмоль/л. Эти данные основаны на утреннем анализе крови, в котором с наибольшей точностью определяются самые высокие показатели [9].

Гипогонадизм может иметь стертую картину, и он не всегда связан с низким уровнем тестостерона. Например, у мужчин с первичным повреждением яичек часто определяется нормальный уровень тестостерона, но уровень ЛГ повышен: это можно рассматривать как субклиническую или компенсированную форму гипогонадизма. Клинические проявления изолированного повышения уровня ЛГ до конца непонятны, но вероятно, что у этих мужчин могут быть признаки или симптомы гипогонадизма либо гипогонадизм разовьется у них в будущем.

Для различия между первичными и вторичными формами гипогонадизма и определения возрастного гипогонадизма требуется определение уровня ЛГ. При этом как уровень ЛГ, так и уровень тестостерона необходимо определять дважды.

5.3. Сбор анамнеза и опросники

Во время сбора анамнеза необходимо оценивать наличие симптомов гипогонадизма, представленные в табл. 5.1. Раннее начало гипогонадизма приводит к отсутствию или минимальному пубертатному развитию, отсутствию развития вторичных половых признаков, возможным евнухоидным пропорциям тела и высокому голосу. Эти признаки и симптомы с большой вероятностью свидетельствуют о гипогонадизме. Постпубертатное развитие гипогонадизма приводит к потере андро-

ген-зависимых функций и симптомам, которые могут иметь другую этиологию, помимо низкого уровня тестостерона. Опубликованные опросники недостоверны и обладают низкой специфичностью, и хотя их чувствительность высокая, они не позволяют эффективно выявлять гипогонадизм [10–13]. Важно оценивать и исключать системные заболевания, признаки нарушенного питания и всасывания, а также длительное течение острого заболевания. При сборе анамнеза также следует обращать внимание на лечение глюкокортикоидами, прием наркотиков, алкоголя, тестостерона или анаболических стероидов.

5.4. Физикальное обследование

Необходимо провести оценку индекса массы тела (ИМТ), отношения талии к бедру (или сагиттальный диаметр живота), оволосение тела, отсутствие роста волос по мужскому типу, наличие гинекомастии и размер яичек (измеряется орхидометром или на УЗИ) и структурное обследование полового члена, наряду с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) простаты. Выводы и рекомендации по диагностике представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2. Диагностика гипогонадизма

Выводы		
Диагностика мужского гипогонадизма основана на признаках и симптомах андрогенной недостаточности в сочетании со стабильно низким уровнем тестостерона		
Рекомендации	УД	СР
Диагноз недостаточности тестостерона устанавливается только мужчинам с сохраняющимися симптомами гипогонадизма (табл. 5.1) [1–7]	3	С
Необходимо повторить два раза оценку общего уровня тестостерона достоверным методом у мужчин с: <ul style="list-style-type: none"> • уровнем общего тестостерона, близким к нижней границе нормы (8–12 нмоль/л); для более достоверной оценки необходимо также определить уровень свободного тестостерона; • подозрением или подтвержденным изменением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); также необходимо определять уровень свободного тестостерона [6, 8] 	1	А
Доступные в настоящее время диагностические инструменты (опросники) не позволяют достоверно выявлять пациентов [10], поскольку они не валидированы	3	С
При наличии заболеваний или приеме препаратов, при которых часто встречается недостаточность тестостерона, рекомендуется определять уровень тестостерона у пациентов, которым может быть показано лечение. Причины могут быть следующие: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли гипофиза после лучевой терапии области турецкого седла и другие заболевания в области гипоталамуса и турецкого седла; • терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа; • прием препаратов, которые вызывают снижение уровня тестостерона, например глюкокортикоидов и опиатов; • хроническая обструктивная болезнь легких умеренной/тяжелой степени; • бесплодие; • остеопороз или повышенная хрупкость костей; • ВИЧ-инфекция с саркопенией; • сахарный диабет 2-го типа [14–18] 	2	В
Необходимо определять уровень ЛГ для дифференцировки первичного, вторичного и возрастного гипогонадизма		

5.5. Литература

1. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Oct;93(10):3870-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jun;95(6):2536-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>

3. Wang C, Catlin DH, Demers LM, et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):534-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758>
4. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2): 405-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633>
5. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Oct;95(10):4542-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540>
6. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, 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):2430-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255>
7. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010 Jul 8;363(2):123-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
8. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009 Jun;74(6): 498-503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438>
9. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Jun;56(6):1278-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562>
10. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000 Sep;49(9):1239-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912>
11. Buvat, J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1764-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596>
12. Moore C, Huebler D, Zimmerman T, et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004 Jul;46(1):80-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551>
13. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Dec;53(6): 703-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092>
14. Dobs AS, Few WL 3rd, Blackman MR, et al. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov;81(11):4108-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923868>
15. Arver S, Sinha-Hikim I, Beall G, et al. Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. *J Androl* 1999 Sep-Oct;20(5): 611-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520573>
16. Reid IR. Serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1987 Apr;106(4):639-40. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826973>
17. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov;89(11):5462-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498>
18. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Dec;81(12):4358-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8954042>

6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГОНАДИЗМА

6.1. Введение

Клинические проявления гипогонадизма определяются возрастом начала и его тяжестью.

6.2. Андрогенная недостаточность у плода

В течение первых 14 нед гестации наличие тестостерона имеет критическое значение для нормальной вирилизации наружных мужских половых органов. Андрогенный дефицит или резистентность к андрогенам из-за недостаточности рецепторов в этот период может привести к нарушению развития половых органов, начиная от гипоспадии до формирования женских наружных половых органов с внутрибрюшным расположением яичек. Нарушение полового развития часто выявляется в раннем возрасте из-за внешне измененных половых органов. Однако в раннем детском возрасте нарушения могут не диагностироваться у больных по обе стороны фенотипического спектра, и они проявляются в пубертатном периоде в виде задержки развития фенотипически у мальчиков или первичной аменореи у девочек ХУ.

6.3. Начало андрогенного дефицита в препубертатном периоде

В начале пубертатного возраста увеличение уровня гонадотропинов приводит к увеличению объема яичек, активации сперматогенеза и секреции тестостерона. Увеличение уровня тестостерона во время пубертатного возраста, в свою очередь, приводит к развитию вторичных половых признаков, включая огрубение голоса, появление волос на теле, роста волос в областях, специфичных для мужчины, волос на лице, увеличение размера полового члена, увеличение мышечной массы, размера и массы костей, индукцию скачка роста и окончательное закрытие эпифиза. Кроме того, тестостерон оказывает психосексуальное влияние, включая повышение либидо.

Задержка пубертатного развития определяется как отсутствие увеличения яичек в возрасте 14 лет. Поскольку это «статистическое» определение, основанное на референтных пределах для начала пубертатного возраста в нормальной популяции, задержка пубертатного развития не всегда отражает наличие заболевания. В случаях тяжелой андрогенной недостаточности клиническая картина препубертатного гипогонадизма очевидна (табл. 6.1), так же как диагностика и лечение. Основными проблемами для подростков с предполагаемым идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом считаются дифференцировка заболевания от конституциональной задержки пубертатного возраста и определение периода, когда начинать гормон-заместительную терапию. В более легких случаях андрогенной недостаточности, например у пациентов с синдромом Кляйнфельтера, пубертатное развитие может быть неполным или отсроченным, проявляясь более стойкой фенотипической картиной. У этих пациентов диагностировать гипогонадизм позволяют несколько ключевых моментов, включая небольшой размер яичек (наличие в анамнезе крипторхизма), гинекомастию, низкое оволосение тела, евнухоидное строение, низкую массу костей и субфертильность [1].

Таблица 6.1. Признаки и симптомы гипогонадизма препубертатного возраста

Маленькие яички
Крипторхизм
Гинекомастия
Высокий голос
Незакрытый эпифиз
Линейный рост в подростковом возрасте
Евнухоидное строение тела
Ограниченный волосяной покров на теле/лице
Бесплодие
Низкая масса костей
Саркопения
Снижение сексуальной активности/влечения

6.4. Возрастной гипогонадизм

Возрастной гипогонадизм определяется как гипогонадизм у мужчин с нормальным пубертатным развитием и правильно сформированными вторичными половыми признаками.

В зависимости от причины гипогонадизма снижение функции гонад может быть постепенным или частичным. Клиническая картина бывает разной, признаки и симптомы заболевания могут скрываться физиологическими фенотипическими особенностями. Симптомы возрастного гипогонадизма включают потерю либидо, эректильную дисфункцию, саркопению, низкую массу костей, депрессивные мысли, слабость, потерю энергии, уменьшение роста волос на теле, приливы и сниже-

ние фертильности (табл. 6.2). Большинство из этих симптомов по своей этиологии мультифакторны и могут появляться при физиологическом старении у мужчин с нормальным уровнем тестостерона [2]. В результате этого признаки и симптомы возрастного гипогонадизма могут быть неспецифическими и поэтому при подозрении на гипогонадизм необходимо проводить анализ уровня гормонов. Для большинства из представленных симптомов вероятность их наличия возрастает при уменьшении уровня тестостерона. В большинстве исследований показан пороговый уровень, ниже которого начинает возрастать частота симптомов [3, 4]. Этот пороговый уровень находится около нижней границы нормы уровня тестостерона у молодого мужчины, но между пациентами могут быть значительные вариации, и даже у одного больного для различных органов-мишеней пороговый уровень может отличаться. Рекомендации по скринингу представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.2. Признаки и симптомы возрастного гипогонадизма

Потеря либидо
Эректильная дисфункция
Саркопения
Низкая масса костей
Депрессивные мысли
Слабость
Уменьшение роста волос
Приливы
Потеря энергии

Таблица 6.3. Скрининг

Рекомендации	УД	СР
Скрининг на недостаточность тестостерона рекомендуется только у взрослых мужчин с длительными и в особенности несколькими признаками и симптомами, приведенными в табл. 6.2	3	С
Необходимо проводить скрининг взрослым мужчинам с диагностированным тяжелым гипогонадизмом на сопутствующий остеопороз	2	В

6.5. Литература

1. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004 Jul;364(9430): 273-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
2. Kaufman J, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev 2005 Oct;26(6):833-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
3. Wu FC, Tajar A, Beynon M, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010 Jul;363(2):123-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
4. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab 2006 Nov;91(11):4335-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>

7. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Цель заместительной терапии тестостероном — восстановить уровень тестостерона до физиологических пределов у мужчин со стабильно низким уровнем и симптомами андрогенного дефицита. В цели входит улучшение качества жизни, ощущение хорошего самочувствия, сексуальной функции, мышечной силы и минеральной плотности костей. В табл. 7.1 представлены основные показания для тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). В табл. 7.2 отражены основные противопоказания к ТЗТ.

Таблица 7.1. Показания к тестостерон-заместительной терапии

Задержка пубертатного развития (идиопатическая, синдром Каллмана)
Синдром Кляйнфельтера с гипогонадизмом
Сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона
Уменьшение массы костей при гипогонадизме
Взрослый мужчина с постоянными и множественными признаками и симптомами гипогонадизма (приведены в табл. 6.2)
Гипопитуитаризм
Дисгенезия яичек и гипогонадизм

Табл. 7.2. Противопоказания к тестостерон-заместительной терапии

Рак простаты
Уровень ПСА >4 нг/мл
Рак грудной железы
Ночное апноэ тяжелой степени
Мужское бесплодие
Показатель гематокрита >50%
Симптомы нарушенного мочеиспускания тяжелой степени, связанные с доброкачественной гиперплазией простаты

8. ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ

Тестостеронзамещающая терапия (ТЗТ) обладает несколькими преимуществами в отношении строения тела, метаболического контроля и психологических и сексуальных параметров. В рандомизированных исследованиях показана корреляция между восстановлением уровня тестостерона до физиологической нормы и увеличением мышечной массы и силы, определяемой как сила давления ног и объем четырехглавой мышцы бедра [1–4]. Аналогичные положительные результаты получены в мета-анализе, в котором оценивали роль экзогенного тестостерона в увеличении минеральной плотности костей: очевидно, что ТЗТ улучшает плотность в области поясничного отдела позвоночника, приводя к снижению маркеров резорбции костей. В доступных исследованиях не показано схожего влияния на шейку бедра [4–6]. У мужчин с гипогонадизмом ТЗТ влияет на строение тела, со снижением массы жировой ткани и увеличением мышечной массы [4]. В нескольких исследованиях на основании опыта применения тестостерона ундеканата выявлено статистически значимое уменьшение жировой массы на туловище и талии, с явным снижением окружности талии [7, 8]. В этих же исследованиях применение тестостерона ундеканата коррелировало со снижением массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и липидного профиля после 3 мес терапии. ТЗТ обладает положительным влиянием на контроль над уровнем гликемии и липидов, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин с гипогонадизмом и нарушением толерантности к глюкозе и изменением липидного профиля, с последующим снижением сердечно-сосудистого риска [9]. Влияние на либидо, эректильную функцию и эякуляцию описано в нескольких ретроспективных исследованиях и сериях наблюдений.

В многоцентровом проспективном исследовании Moon и соавт. [10] через 6 нед после начала терапии обнаружили статистически значимое снижение показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) по домену сексуального влечения, удовлетворения половой жизнью и общего удовлетворения. ТЗТ также показала многообещающие результаты в нескольких сериях наблюдений в отношении удовлетворительных половых актов не менее чем через 3 мес после начала лечения у мужчин с гипогонадизмом, страдающих от веноокклюзивной эректильной дисфункции [4, 11]. В рандомизированном исследовании выявлено статистически значимое уменьшение депрессивных симптомов у мужчин, получавших тестостерона ундеканат, а в исследованиях более низкого качества показано улучшение когнитивных показателей [12, 13]. Выводы и рекомендации о ТЗТ представлены в табл. 8.1 и 8.2.

Таблица 8.1. Применение ТЗТ

Выводы	УД
У мужчин с гипогонадизмом, получающих ТЗТ, наблюдается уменьшение ИМТ, окружности талии, улучшение контроля над гликемией и липидного профиля	2а

Таблица 8.2. Показания к ТЗТ

Рекомендации	УД	СР
Снижение мышечной массы и силы	1b	A
Уменьшение минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника	1a	A
Снижение либидо и эректильной функции	3	B

8.1. Литература

- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 Dec;281(6):E1172-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431>
- Caminiti G, Volterrani M, Iellano F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep;54(10):919-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802>
- Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, et al. Changes in muscle mass, muscle strength and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008 Nov;56(11):1991-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988>
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocr* 2011 Nov;165(5):675-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
- Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun;91(6):2011-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668>
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Sep;63(3):280-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815>
- Saad F, Gooren L, Haider A, et al. An exploratory study of the effect of 12 months administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007 Nov-Dec;53(6):353-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357966>
- Haider A, Gooren LJ, Padungton P, et al. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Mar;118(3):167-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19472103>
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):899-906.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728551>
- Moon du G, Park MG, Lee SW, et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med* 2010 Jun;7(6):2253-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345732>
- Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case report. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):727-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839330>
- Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in men with metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010 Jul;7(7):2572-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974>
- Zitzmann M, Weckesser M, Schonher O, et al. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(5):302-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11507655>

9. ВЫБОР ТЕРАПИИ

9.1. Введение

Цель ТЗТ — восстановить уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом до физиологических пределов [1]. Во время ТЗТ рекомендуется периодически оценивать уровень гормонов и их метаболитов для предотвращения побочных эффектов [1]. Доступно несколько форм дозирования, которые отличаются по пути введения и фармакокинетике, выбор должен проводиться совместно пациентом и врачом [2]. Препараты короткого действия могут быть предпочтительными в начальной фазе лечения, поскольку позволяют наблюдать развитие побочных эффектов и при необходимости приостановить терапию [3].

ТЗТ — безопасная и эффективная терапия, которую можно проводить в виде пероральных препаратов, внутримышечных инъекций и трансдермального геля или пластырей (табл. 9.1) [4].

Таблица 9.1. Препараты тестостерона для заместительной терапии

Препарат	Форма дозирования	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеcanoат	Перорально; 2–6 капсул каждые 6 ч	Всасывается через лимфатическую систему с уменьшением прохождения через печень	Различные уровни тестостерона выше и ниже средних показателей [1]. При приеме жирной пищи необходимо принимать несколько доз в сутки
Тестостерона ципионат	Внутримышечно; по одной инъекции каждые 2–3 нед	Препарат короткого действия, который позволяет отменить лечение при развитии побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона [5, 6]
Тестостерона энантат	Внутримышечно; по одной инъекции каждые 2–3 нед	Препарат короткого действия, который позволяет отменить лечение при развитии побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона [5,6]
Тестостерона ундеcanoат	Внутримышечно; по одной инъекции каждые 10–14 нед	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Препарат длительного действия, который не позволяет прекратить лечение при развитии побочных эффектов [7]
Трансдермальный тестостерон	Гель или кожный пластырь; ежедневное применение	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Раздражение кожи в месте аппликации и риск попадания к партнеру [8, 9]
Сублингвальный тестостерон	Сублингвально; ежедневное применение	Быстрое всасывание и достижение физиологического уровня тестостерона	Местное раздражение [10, 11]
Бuccальный тестостерон	Бuccальные таблетки; две дозы в сутки	Быстрое всасывание и достижение физиологического уровня тестостерона	Раздражение и боли на месте аппликации [10, 11]
Подкожные депо	Подкожные импланты каждые 5–7 мес	Препарат длительного действия со стабильным уровнем тестостерона	Риск инфекции и удаления имплантов [1, 12, 13]

9.2. Формы препаратов

9.2.1. Тестостерона ундеcanoат

Тестостерона ундеcanoат — наиболее часто применяемый и безопасный пероральный препарат. Он редко приводит к подъему уровня тестостерона выше средних показателей и поэтому редко вызывает побочные эффекты [1]. При пероральном приеме всасывание зависит от употребления жирной пищи.

Тестостерона ундеcanoат также доступен в виде препарата длительного действия для внутримышечного введения (с интервалом до 3 мес). Длительный период действия обеспечивает поддержание достаточного уровня тестостерона в течении всего времени, но относительно долгий период полувыведения может вызвать проблемы при развитии осложнений [5].

9.2.2. Тестостерона ципионат и энантат

Тестостерона ципионат и энантат доступны в виде внутримышечной формы дозирования короткого действия (с интервалом 2–3 нед) и представляют собой безопасные препараты с подтвержденной эффективностью. Тем не менее эти формы могут вызывать колебания уровня тестостерона от высокого до субнормального, и поэтому могут наблюдаться периоды хорошего самочувствия и неудовлетворительного клинического ответа [6, 7].

9.2.3. Трансдермальный тестостерон

Трансдермальные препараты тестостерона доступны в виде кожных пластырей или геля. Они позволяют поддерживать стабильный уровень тестостерона в пределах нормы в течение 24 ч (суточный интервал). Частые побочные эффекты включают раздражение кожи на месте аппликации (пластыри) и риск попадания к партнеру при несоблюдении мер предосторожности (гель) [8, 9].

9.2.4. Сублингвальный и буккальный тестостерон

Сублингвальный и буккальный тестостерон — эффективные формы с хорошей переносимостью, которые дают быстрое и стабильное достижение физиологического уровня тестостерона при ежедневном применении [10, 11].

9.2.5. Подкожные депо

Подкожные депо препарата необходимо имплантировать каждые 5–6 мес; они обладают длительным периодом действия без значимых колебаний уровня тестостерона. Риски, связанные с этой формой, связаны с инфекциями, частота которых может достигать 10% [1, 12, 13].

9.3. Гипогонадизм и нарушение фертильности

Экзогенный тестостерон уменьшает выработку эндогенного тестостерона по механизму обратной отрицательной связи через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. При сочетании гипогонадизма и бесплодия необходимо рассмотреть назначение ХГЧ.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига. Показания к его применению должны ограничиваться только пациентами с вторичным гипогонадизмом. Нормального физиологического уровня можно достичь при использовании стандартной дозы 1500-5000 МЕ, вводимой внутримышечно или подкожно 2 раза в неделю. У пациентов с вторичным гипогонадизмом для индукции сперматогенеза введение ХГЧ сочетается с ФСГ (обычно 150 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно).

У пациентов с вторичным гипогонадизмом и бесплодием, а также в некоторых случаях первичного гипогонадизма можно использовать препараты ХГЧ для стимуляции выработки эндогенного тестостерона на период лечения бесплодия. Коррекцию дозы проводят индивидуально для предотвращения подавления секреции ФСГ. Терапия ХГЧ дороже, чем препараты тестостерона. К настоящему времени получено недостаточно данных по терапевтическим и побочным эффектам длительной терапии ХГЧ. В этой связи данный тип лечения не рекомендуется для лечения мужского гипогонадизма, за исключением пациентов, которым требуется лечение по поводу бесплодия. Рекомендации по выбору препарата представлены в табл. 9.2.

Таблица 9.2. Выбор формы препарата

Рекомендации	УД	СР
Необходимо полностью информировать больного об ожидаемых преимуществах и побочных эффектах каждого из препаратов. Выбор формы дозирования должен осуществляться совместно информированным пациентом и врачом	1a	A
В начале терапии препараты короткого действия могут быть предпочтительнее препаратов-депо длительного действия	3	B
Препараты ХГЧ рекомендуются только для пациентов с гипогонадизмом в качестве одновременного лечения бесплодия	1b	B

9.4. Литература

1. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Jun;5(3):427-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
2. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2005 Nov;60(11):1451-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
3. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Sep;14(9):2257-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>
4. Zitzman M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Oct;92(10):3844-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635942>
5. Wang C, Harnett M, Dobs A, et al. Pharmacokinetics and safety of long acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: An 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010 Sep- Oct;31(5):457-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964>
6. Bashin S, Bremner WJ. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan;82(1):3-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221>
7. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):655-62. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
8. Lakshaman KM, Bassaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009;4:397-412.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909>
9. Swerdloff RS, Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl):112-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369>
10. Salhenian B, Wang C, Alexander G, et al. Pharmacokinetics, bioefficacy and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Dec;80(12):3567-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530600>
11. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M, et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug;89(8):3821-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292312>
12. Jockenhovel F, Vogel E, Kreutzer M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1996 Jul;45(1):61-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140>
13. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Oct;55(4):531-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837>

10. ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

10.1. Введение

Врачи часто сомневаются в назначении ТЗТ, особенно у мужчин пожилого возраста, из-за возможных рисков этой формой терапии [1]. Наиболее частые сомнения связаны с возможными последствиями для простаты и грудной железы, сердечно-сосудистой системы и синдрома ночного апноэ.

10.2. Рак грудной железы

Рак грудной железы — редкое заболевание, распространенность менее 1% всех злокачественных опухолей у мужчин [2]. Встречаемость выше у пациентов с синдромом Кляйнфельтера. ТЗТ противопоказана мужчи-

нам с наличием рака грудной железы в анамнезе [3]. Корреляция между ТЗТ и развитием рака грудной железы убедительно не доказана, хотя опубликовано несколько исследований с небольшим числом пациентов [4].

10.3. Рак простаты

Тестостерон может влиять на рост рака простаты. В исследованиях показано, что гипогонадизм связан с более низкой частотой рака простаты, но при развитии у мужчин с гипогонадизмом рак простаты обычно диагностируется на запущенных стадиях и с более высоким индексом Глисона [5, 6]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований поддерживают гипотезу о том, что ТЗТ не приводит ни к изменению гистологического строения простаты, ни к статистически значимому повышению уровня интрапростатического тестостерона или ДГТ [7, 8]. В последних исследованиях обнаружено, что ТЗТ не повышает риск развития рака простаты [7–10], но результаты отдаленного наблюдения пока недоступны. В мета-анализе показано увеличение (статистически незначимое) частоты явлений со стороны простаты у мужчин среднего и пожилого возраста, получающих ТЗТ [11]. Учитывая эти данные, настоятельно рекомендуется определять уровень ПСА и проводить пальцевое ректальное исследование до и во время терапии [11].

ТЗТ строго противопоказана мужчинам с раком простаты. В настоящее время продолжается дискуссия по проведению ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и раком простаты в анамнезе при отсутствии признаков активного процесса. К настоящему времени проводились только исследования с небольшим числом пациентов и относительно коротким периодом наблюдения, и в них не показано увеличения риска рецидива рака простаты. На момент составления настоящих рекомендаций не проводилось рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований, которые бы подтверждали отдаленную безопасность лечения в данной группе больных [12]. При наличии симптомов андрогенной недостаточности у мужчин после хирургического лечения рака простаты, у которых нет признаков активного процесса (определяемого уровня ПСА, изменений при пальцевом ректальном исследовании, данных о метастазах в кости/висцеральные органы), можно с осторожностью назначать ТЗТ, хотя этот подход по-прежнему считается «по показаниям, не указанным в аннотации» [13, 14]. ТЗТ можно проводить только пациентам с низким риском рецидива рака простаты (индекс Глисона до операции <8 нг/мл, стадия T1–2, уровень ПСА <10 нг/мл). Терапию следует начинать не ранее чем через 1 год после операции при отсутствии биохимического рецидива [13–15]. Больным раком простаты низкого риска, которым проводилась брахитерапия и наружная лучевая терапия, при наличии гипогонадизма также можно с осторожностью назначать ТЗТ с проведением тщательного наблюдения на предмет рецидива рака простаты [14–16].

10.4. Сердечно-сосудистые заболевания

ТЗТ не коррелирует с развитием новых сердечно-сосудистых явлений [17, 18]. Тем не менее ее следует проводить с осторожностью у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку увеличение числа эритроцитов — частый побочный эффект приема тестостерона. Перед началом ТЗТ рекомендуется проводить определение уровня гемоглобина и гематокрита с последующей периодической оценкой [9, 11, 19]. У пациентов с эритроцитозом и хронической сердечной недостаточностью тяжелой степени (III–IV класс NYHA) есть риск нарушения функции сердечно-сосудистой системы, и ТЗТ необходимо прекратить до разрешения хронической сердечной недостаточности [9]. Сердечно-сосудистые нежелательные явления чаще наблюдаются у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью [19].

10.5. Обструктивное ночное апноэ

К настоящему времени не получено убедительных данных о корреляции ТЗТ и обструктивного ночного апноэ. Также нет данных о том, что ТЗТ может привести к развитию или ухудшению обструктивного апноэ [20]. Выводы и рекомендации по ТЗТ представлены в табл. 10.1 и 10.2.

Таблица 10.1. Корреляция ТЗТ

Выводы	УД
В клинических случаях и небольших когортных исследованиях показана корреляция между ТЗТ и развитием рака грудной железы, но к настоящему времени отсутствуют убедительные данные в поддержку этой корреляции	3
Результаты рандомизированных контролируемых исследований поддерживают гипотезу о том, что ТЗТ не приводит к изменению гистологического строения простаты	1b
ТЗТ не коррелирует с развитием сердечно-сосудистых осложнений	1a
К настоящему времени не получено данных о корреляции между ТЗТ и обструктивным ночным апноэ	3

Таблица 10.2. Проведение ТЗТ

Рекомендации	УД	СР
Перед началом терапии необходимо провести гематологическое и сердечно-сосудистое обследование, оценку грудной железы и выявить заболевания простаты	1a	A
Во время ТЗТ рекомендуется проводить оценку гематокрита и гемоглобина, уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование, а также осмотр грудной железы	1a	A
У пациентов, оперированных по поводу локализованного рака простаты, ТЗТ можно начинать не ранее чем через 1 год наблюдения при отсутствии биохимического рецидива	4	B

10.6. Литература

1. Raynaud JP. Testosterone deficiency syndrome: Treatment and cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009 Jan;114(1-2):96-105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429438>
2. JohansenTaber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep* 2010 Nov;24(5):1115-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100>
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):121-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
4. Medras M, Filus A, Jozkow P, et al. Breast cancer and long term hormonal treatment of male Hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Apr;96(3):263-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796>
5. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk; a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004 Jan;108(3):418-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709>
6. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jan;15(1):86-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592>
7. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
8. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19): 2351-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
9. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998 Feb;159(2):441-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259>
10. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jun;95(6):2560-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
11. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2005 Nov;60(11):1451-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
12. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Jun;5(3):427-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
13. Morgentaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol* 2010 Oct;184(4):1257-60. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723918>
14. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2009 March;181(3):972-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150547>

15. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004 Sept;172(3):920-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
16. Sarodsy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007 Feb;109(3):536-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
17. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007 Jan;82(1):29-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
18. Shabsigh R, Katz M, Yan G, et al. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2005 Dec;96(12B):67M-72M.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387571>
19. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse event associated with testosterone administration. *New Engl J Med* 2010 Jul;363(2):109-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
20. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007 Sep;4(5):1241-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445>

11. МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

11.1. Введение

Необходимо проводить регулярное наблюдение пациентов, получающих ТЗТ, поскольку на ее фоне могут развиваться андроген-зависимые симптомы и состояния. Побочные эффекты ТЗТ ограничены, но их частота и клиническая значимость пока не установлены.

Первичная цель ТЗТ — разрешить клинические симптомы недостаточности тестостерона. При каждом посещении важной частью обследования считается тщательная динамическая оценка изменений клинических проявлений. Влияние ТЗТ на сексуальный интерес может проявляться через 3 нед после начала лечения, с достижением плато через 6 нед [1]. Для улучшения эректильной функции и эякуляции может потребоваться до 6 мес [1]. Влияние на качество жизни и депрессивное настроение становится ощутимым в течение 1-го месяца, но для получения максимального эффекта требуется больше времени [1].

11.2. Уровень тестостерона

К настоящему времени получено недостаточно данных, чтобы определить оптимальный уровень тестостерона в крови при ТЗТ. Эксперты предполагают, что ТЗТ должна восстанавливать уровень тестостерона до средненормальных возрастных показателей, поскольку обычно этого достаточно для купирования различных симптомов гормональной недостаточности. Оптимальная схема оценки уровня тестостерона также зависит от применяемого препарата (УД 4; степень рекомендаций С).

11.3. Плотность костной ткани

Только у мужчин с пониженной минеральной плотностью костной ткани до начала ТЗТ необходимо проводить ее оценку. После 6 мес терапии наблюдается повышение минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника и оно может сохраняться в течение более 3 лет [1].

11.4. Гематокрит

Важно применять только небольшую компрессию вен при заборе крови для оценки гематокрита или брать кровь без компрессии [2]. Повышение гематокрита — наиболее частый побочный эффект ТЗТ. Клиническая значимость высокого гематокрита не определена, но он может коррелировать с повышенной вязкостью крови и склонностью к тромбозам [3]. Влияние на эритропоэз определяется лабораторно, начиная с 3 мес, с максимальным эффектом через 12 мес [1].

11.5. Безопасность простаты

ТЗТ приводит к увеличению уровню ПСА и объема простаты с наступлением плато через 12 мес [1]. Прошлые опасения об увеличении риска рака простаты опровергнуты рядом мета-анализов [4–7]. В то же время опубликовано недостаточно отдаленных данных, чтобы сделать вывод, что ТЗТ безопасна в отношении рака простаты.

11.6. Сердечно-сосудистая система

ТЗТ не коррелирует с развитием каких-либо сердечно-сосудистых явлений, поэтому специального обследования по этому поводу не требуется [7, 8]. Опубликованы результаты одного исследования [9], в котором показано, что ТЗТ у мужчин пожилого возраста с высокой распространенностью хронических заболеваний может увеличить риск сердечно-сосудистых явлений. Таким больным требуется индивидуальная схема наблюдения (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Оценка эффекта ТЗТ

Рекомендации	УД	СР
Эффективность лечения необходимо оценивать через 3, 6 и 12 мес после начала терапии, далее ежегодно.	4	С
У мужчин со сниженной минеральной плотностью костей ее измерение необходимо проводить через 6 и 12 мес после начала терапии, далее ежегодно.	4	С
Уровень гематокрита необходимо оценивать через 3, 6 и 12 мес после начала терапии, далее ежегодно. При повышении гематокрита более нормы необходимо уменьшить дозу тестостерона или прекратить терапию	4	С
Состояние простаты необходимо оценивать при пальцевом ректальном исследовании и по уровню ПСА до начала ТЗТ. Уровень ПСА определяют через 3, 6 и 12 мес после начала терапии, далее ежегодно	4	С
Мужчинам, получающим ТЗТ, не показан рутинный скрининг сердечно-сосудистых нежелательных явлений	1b	А
Мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо направлять к кардиологу перед началом ТЗТ, и им необходима тщательная динамическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии	3	С

11.7. Литература

1. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol 2011 Nov;165(5):675-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
2. McMullin MF, Bareford D, Campbell P; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005 Jul;130(2):174-95. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446>
3. Palacios A, Campfield LA, McClure RD, et al. Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. Fertil Steril 1983 Jul;40(1):100-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6862037>
4. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. Int J Impot Res 2009 Jan;21(1):9-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
5. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA 2006 Nov;296(19):2351-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
6. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A BiolSci Med Sci 2005 Nov;60(11):1451-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
7. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab Jun 2010;95(6):2560-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
8. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc 2007 Jan;82(1):29-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
9. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse event associated with testosterone administration. New Engl J Med 2010 Jul;363(2):109-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по мужскому гипогонадизму предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (EAU). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

