

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор
Демко И. В.
Руководитель ординатуры:
к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

«Диагностика и лечение дефицита тестостерона у мужчин»

Выполнила: ординатор
специальности эндокринология
Зайцева Екатерина Игоревна

Красноярск 2020

Содержание

1. Основные определения
2. Этиология
3. Клиническая картина
4. Диагностика
5. Выбор метода лечения
6. Показания и противопоказание к лечению
7. Эффекты и факторы риска лечения
8. Мониторинг состояния пациентов
9. Литература

Основные определения

Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а так же нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций мужской половой системы. Низкий уровень тестостерона может вызывать нарушения полового развития мужского организма, что приводит к аномалиям мужской половой системы. В последующей жизни это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, снижению интенсивности формирования мышечной массы и костной минерализации, нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции. Уровень тестостерона также снижается в процессе старения, и это снижение может быть ассоциировано с некоторыми хроническими заболеваниями. У пациентов с клинической картиной и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом может быть эффективна терапия препаратами тестостерона.

С возрастом у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона (зафиксировано ежегодное снижение уровня циркулирующего тестостерона на 0,4-2,0% начиная с 30 летнего возраста). У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6%. Распространенность гипогонадизма при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50%.

Этиология

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Кроме того, клиническая картина гипогонадизма может развиваться и при нормальном или повышенном уровне тестостерона, но нечувствительности андрогенных рецепторов.

Мужской гипогонадизм можно классифицировать в зависимости от уровня нарушений:

- яички (первичный гипогонадизм);
- гипоталамус и гипофиз (вторичный гипогонадизм);
- гипоталамус/гипофиз и яички (смешанный гипогонадизм), типичен для возрастного гипогонадизма;
- органы-мишени для действия андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

Формы и причины гипогонадизма:

Первичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
С-м Клайнфельтера (XXY-синдром)	Генетический дефект, обуславливающий нарушение синтеза тестостерона
Не опущение или эктопия яичек	Нарушение процесса опущения яичек в 85% случаев является идиопатическим
Орхит	Вирусное или бактериальное воспаление яичек
Приобретенная анорхия	Хирургическое удаление
Повреждения яичек	Травма, опухоль, перекрут, воспаление, облучение
Вторичная тестикулярная дисфункция	Различные лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания, аутоиммунные причины
«Идиопатическая» атрофия яичек	Не установлены
Врожденная анорхия (двухсторонняя встречается с частотой 1:20000 мальчиков, односторонняя – в 4 раза чаще)	Наиболее распространенная причина – амниотические перетяжки
Нарушение полового созревания при кариотипе 46 XY	Нарушение синтеза тестостерона вследствие дефектов ферментных систем, отвечающих за биосинтез стероидов (дефект 17,20-десмолазы, 17 β -гидрокостероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе XY, может быть вызвана мутацией различных генов
Синдром маскулинизации при кариотипе 46 XX (частота 1:10000-20000)	Мужчины имеют генетическую информацию Y-хромосомы после транслокации сегмента ДНК от Y-хромосомы к X-хромосоме в период мейоза родительских гамет
Синдром Нунан (частота от 1:1000 до 1:5000)	Генетическое происхождение
Мутации, инактивирующие рецепторы ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (частота 1:1000000-1:20000)	Отсутствие развития клеток Лейдига вследствие мутации
Вторичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГнРГ, изолированный дефицит ЛГ
Гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией (частота 1:10000)	Генетический детерминированный дефицит ГнРГ с аносмией
Синдром Прадера-Вилли (синдром Прадера-Лабхарта-Вилли) (частота 1:10000)	Врожденное нарушение секреции ГнРГ
Вторичный дефицит ГнРГ	Лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания
Опухоли гипофиза, гипопитуитаризм	Гормонально активные и «неактивные» аденомы гипофиза, метастазы в гипофиз, опухоли кармана Ратке, радиотерапия, травма, инфекции, гемохроматоз, сосудистая недостаточность, врожденный дефект, инфильтративные заболевания, в частности гистиоцитоз X
Гиперпролактинемия	Пролактинсекретирующая аденома гипофиза (пролактинома) или прием определенных лекарственных препаратов
Врожденная гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (частота 1:12500)	Заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, в большинстве случаев обусловлено мутациями гена DAX1
Смешанный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Возрастной гипогонадизм	Уменьшение числа клеток Лейдига и их чувствительности к гонадотропинам, уменьшение выброса ЛГ, увеличение активности ароматазы,

Первичную и вторичную формы гипогонадизма следует отличать друг от друга (по уровням ЛГ), поскольку это имеет значение для диагностики и лечения пациента с точки зрения реабилитации репродуктивной функции (возможна при вторичном гипогонадизме).

Кроме представленных выше форм гипогонадизма, в настоящее время обсуждается существование различных фенотипов нечувствительности к андрогенам, обусловленной

главным образом мутациями генов андрогенных рецепторов (синдром тестикулярной феминизации, синдром Рейфенштейна, дефект 5 α -редуктазы).

Клиническая картина

Клинические последствия гипогонадизма зависят от возраста возникновения и тяжести гипогонадизма.

Для препубертатного гипогонадизма характерны следующие особенности: высокий рост (при сохранной секреции СТГ) или карликовость (при дефиците СТГ), евнухоидные пропорции тела (длинные конечности, укороченное туловище), слабо развитая скелетная мускулатура, распределение жира по женскому типу, истинная гинекомастия, бледность кожных покровов, отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах, высокий тембр голоса, микропенис (половой член длиной до 5 см), мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости, яички до 2 мл или их отсутствие в мошонке, синдром «непробуждённого» либидо.

В зависимости от основной причины постпубертатного гипогонадизма, снижение функции гонад может быть постепенным и частичным. Клиническая картина может быть вариабельной, признаки и симптомы могут быть скрыты вследствие физиологической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает со снижением плазменного уровня тестостерона. Большинство из этих симптомов имеют многофакторную этиологию и могут определяться у мужчин с абсолютно нормальным уровнем тестостерона.

Таким образом, симптомы гипогонадизма являются неспецифическими, поэтому для подтверждения клинического диагноза обязательно выполнение гормонального исследования. Оценка уровня тестостерона рекомендована мужчинам со следующими заболеваниями и состояниями:

- Новообразования гипофиза, состояния после облучения области турецкого седла, другие заболевания гипоталамуса и турецкого седла
- Гипоплазия яичек
- Терминальная стадия болезни почек с выполнением гемодиализа
- Лечение препаратами, вызывающими супрессию уровня тестостерона, например, кортикостероидами и опиатами
- Хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести
- Сексуальная дисфункция
- Бесплодие
- Остеопороз или переломы костей при незначительных травмах
- ВИЧ-инфекция с саркопенией
- Сахарный диабет 2 типа
- Ожирение
- Гинекомастия
- Хронические сердечно-сосудистые заболевания

- Дислипидемии
- Метаболический синдром

Диагностика

Гипогонадизм диагностируется при наличии клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов, и выявления стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) надежным методом (например, методом усиленной хемилюминесценции) (уровень доказательности 2, степень доказательности А). Симптомы дефицита тестостерона не являются специфическими и варьируют у разных индивидуумов. Однако стоит отметить, что более ранними симптомами могут являться снижение либидо, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, потеря жизненной энергии.

Клинические симптомы, выявляемые у мужчин с гипогонадизмом, представлены в таблице:

Задержка полового созревания
Небольшой размер яичек
Мужское бесплодие
Слабовыраженное оволосение тела
Гинекомастия
Уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы
Висцеральное ожирение
Снижение минеральной плотности костей (остеопороз), переломы при небольшой травме
Снижение либидо и сексуальной активности
Эректильная дисфункция
Уменьшение выраженности ночных эрекций
Приливы
Изменения настроения, утомляемость и раздражительность
Нарушения сна
Метаболический синдром
Снижение когнитивных способностей

Большинство из этих симптомов являются неспецифическими, и при клинической диагностике гипогонадизма следует ориентироваться на три основных признака:

- снижение либидо и сексуальной активности,
- снижение числа утренних эрекций,
- снижение адекватных эрекций.

Симптомы нарушений половой функции, как при наличии дефицита тестостерона, так и без такового, могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями или приемом лекарственных препаратов (например, *спиронолактона*, *ципротерона*, *неселективных бета-адреноблокаторов*).

Стоит отметить, что в процессе диагностики, дифференциальной диагностики, а также оценки безопасности терапии тестостерон-дефицитных состояний, при необходимости должны включаться такие специалисты как кардиологи, урологи, терапевты и др.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови.

При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень *глобулина, связывающего половые стероиды*, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого по данным различных источников составляет 225-250 пмоль/л, но большинством исследователей предлагается величина 243 пмоль/л.

Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 часами утра.

Для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления субклинического гипогонадизма необходимо определение сывороточного уровня ЛГ. Анализ на сывороточный уровень ЛГ, как и тестостерона, должен выполняться двукратно.

Начало гипогонадизма может быть скрытым и не всегда характеризоваться снижением уровня тестостерона. У мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ - это может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма.

У этих мужчин потенциально возможно появление симптомов гипогонадизма в будущем, поэтому они требуют наблюдения, и при клинической манифестации гипогонадизма пациентам показана заместительная терапия препаратами тестостерона.

Определение пролактина в сыворотке крови показано при подозрении на вторичный гипогонадизм, вызванный опухолью гипофиза (например, пролактиномой).

Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление симптомов гипогонадизма. Опубликованные вопросники (AMS, ADAM) ненадежны и характеризуются низкой специфичностью, поэтому они не всегда эффективны в отношении выявления заболевания. Тем не менее, эти вопросники могут быть полезны для мониторинга клинического ответа на терапию тестостероном.

При препубертатном гипогонадизме (определяется как гипогонадизм у человека, возникший до периода полового созревания) наблюдается отсутствие минимального полового развития и вторичных половых признаков, возможно евнухоидное телосложение и высокий тембр голоса.

Постпубертатный гипогонадизм определяется как дефицит тестостерона, обычно сопровождающийся соответствующими симптомами, у мужчины, прошедшего нормальное половое созревание, приведшее к развитию нормальных вторичных половых признаков мужского пола. Вызывает потерю андрогензависимых функций организма и появление симптомов, которые могут иметь другую этиологию, кроме снижения уровня тестостерона. При обследовании пациента важно выявить и/или исключить системные заболевания, признаки нарушений питания, а также острые заболевания, которые могут вызывать потерю андрогензависимых функций организма и появление симптомов гипогонадизма. Эти заболевания должны быть выявлены с назначением соответствующего лечения.

Нарушение функции щитовидной железы необходимо исключать у всех больных с гипогонадизмом, поскольку симптомы гипотиреоза могут частично совпадать с

симптомами гипогонадизма. При сборе анамнеза следует также задать вопросы относительно *фармакологической терапии кортикостероидами, зависимости от наркотических веществ, предшествующего использования препаратов тестостерона, анаболических стероидов.*

Физикальное обследование должно включать в себя оценку индекса массы тела, длины окружности талии, роста волос на теле, наличия гинекомастии и размера яичек (измерение с помощью орхидометра или УЗИ), а также обследование полового члена и предстательной железы.

Выбор методов лечения

Целью лечения является облегчить симптомы гипогонадизма путём восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений. Выбор метода лечения определяется формой заболевания, факторами риска и репродуктивными планами пациента.

Необходимо помнить о возможном транзиторном снижении уровня тестостерона, например, на фоне острых или декомпенсации хронических заболеваний, которое должно быть исключено при тщательном клиническом обследовании и повторном измерении уровня гормонов.

В случаях вторичного обратимого гипогонадизма, например, у молодых людей с алиментарным ожирением (или декомпенсацией углеводного обмена), терапия тестостероном не показана, так как физиологическое восстановление уровня тестостерона возможно путем снижения массы тела и лечения основного заболевания, так как именно оно является причиной гипогонадизма.

Однако при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания, возможно назначение коротко действующих препаратов тестостерона.

В таких случаях проведение андрогенной терапии проводится с подбором индивидуальной дозы тестостерона, что позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза.

В случаях необратимого гипогонадизма, выбор метода андрогенной терапии основывается на желании пациента, факторах риска и возможности проведения репродуктивной реабилитации. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода лечения. Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза путем отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, при репродуктивной реабилитации пациента следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами (препараты хорионического гонадотропина человека, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) или антиэстрогенами.

Коррекция дозы препаратов должна проводиться индивидуально. Информации о терапевтических и неблагоприятных эффектах долгосрочной терапии гонадотропинами или антиэстрогенами в настоящее время недостаточно, и этот вид лечения не может быть рекомендован для пожизненного использования. Таким образом, долгосрочное лечение мужского гипогонадизма препаратами гонадотропинов или антиэстрогенов не рекомендуется, за исключением пациентов, для которых важен вопрос нормализации

фертильности. В случаях необратимого гипогонадизма, когда нет необходимости в сохранении репродуктивной функции, рекомендуется тестостеронзаместительная терапия, которая является безопасной и эффективной.

Существующие препараты отличаются по пути введения и фармакокинетическим особенностям, решение о выборе конкретного препарата должно приниматься врачом и пациентом совместно.

На начальном этапе лечения следует отдать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиваться во время терапии.

Форма	Применение	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат	Внутрь; 2-6 капсул через каждые 6 часов	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона. Необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	В/м, каждые 2-4 недели	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона
Тестостерона ундеканат	В/м, каждые 10-14 недель	Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций	тестостерона Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1-2 недель после инъекции.
Трансдермальный тестостерон в виде геля	Гель для ежедневного применения	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний. Можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте применения, Потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнерш или детей, находящихся в тесном контакте

В период тестостерон-заместительной терапии рекомендуется осуществлять периодический мониторинг сывороточной концентрации тестостерона с целью минимизации побочных эффектов, связанных с лечением.

Показания и противопоказания к лечению

Терапия препаратами тестостерона направлена на восстановление уровня тестостерона до физиологического диапазона у мужчин, имеющих стабильно низкий сывороточный уровень тестостерона и ассоциированные симптомы дефицита андрогенов.

Целью лечения является улучшение качества жизни, самочувствия, сексуальной функции, мышечной силы и минеральной плотности костей.

Основные показания к терапии препаратами тестостерона:

Задержка полового созревания (за исключением случаев восстановления фертильности)
Синдром Кляйнфельтера с гипогонадизмом
Сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона
Низкая костная масса (остеопения, остеопороз) при гипогонадизме
Дефицит мышечной массы при гипогонадизме
Мужчины со стабильными, преимущественно множественными симптомами гипогонадизма
Гипопитуитаризм
Дисгенезия яичек в сочетании с гипогонадизмом

Основные противопоказания к терапии препаратами тестостерона:

Рак предстательной железы
Рак грудной железы у мужчин
Тяжелая форма ночного апноэ (для инъекционных эфиров тестостерона)
Необходимость репродуктивной реабилитации
Гематокрит >54%
Тяжелые симптомы инфравезикальной обструкции (более 20 баллов по шкале IPSS), обусловленные
доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Эффекты и факторы риска лечения

Тестостерон-заместительная терапия способствует развитию ряда благоприятных эффектов в отношении телосложения, метаболического контроля, психологических и сексуальных показателей.

В ходе рандомизированных исследований была установлена корреляция между восстановлением физиологического уровня тестостерона и мышечной массой, силой и объемом четырехглавой мышцы бедра. Аналогичные положительные результаты были получены в ходе мета-анализа, проведенного с целью оценки роли экзогенного тестостерона в отношении минеральной плотности костей: очевидно, что терапия тестостероном приводит к повышению минеральной плотности поясничных позвонков и снижению уровня маркеров костной резорбции (уровень 1б, степень А). Терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом также влияет на телосложение, приводя к последующему уменьшению жировой массы и увеличению безжировой массы тела (уровень 1а, степень А).

В ряде исследований применения тестостерона было установлено снижение содержания висцерального жира, что сопровождалось уменьшением окружности талии. Тестостерон-заместительная терапия оказывала благоприятное влияние на углеводный и липидный спектр крови, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин, имеющих гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска (уровень 2а, степень В).

Таким образом, у мужчин с гипогонадизмом тестостерон- заместительная терапия оказывает благоприятное влияние на снижение жировой массы тела, улучшение гликемического и липидного профиля, однако не следует рассматривать эту терапию как основное средство коррекции ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

В нескольких ретроспективных исследованиях был зафиксирован благоприятный эффект в отношении либидо, эрекции и эякуляции (уровень 2а, степень А). Международное многоцентровое проспективное исследование с участием 1493 мужчин показало, что тестостерон-заместительная терапия достоверно улучшает либидо, эректильную функцию и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа . Отсутствие улучшения половой функции после адекватного курса терапии требует обследования для выявления других причин эректильной дисфункции и снижения либидо (уровень 2а, степень В). Проведенный мета-анализ показал достоверный положительный эффект терапии тестостероном у пациентов с депрессией, по сравнению с плацебо (уровень 1а, степень А) . Но благоприятное действие на когнитивные функции, согласно результатам исследований, было менее выраженным . Следовательно, целесообразность проведения терапии тестостероном можно обсуждать после исключения других причин когнитивных нарушений . Таким образом, тестостерон-заместительная андрогенная терапия заместительная терапия тестостероном абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и следующими состояниями:

- Ослабление либидо и эрекции
- Снижение мышечной массы и силы
- Снижение МПК поясничных позвонков

Факторы риска при терапии препаратами тестостерона.

Часто врачи неохотно предлагают терапию тестостероном, особенно мужчинам пожилого возраста, в связи с потенциальным риском данного вида лечения. Чаще всего сомнения связаны с возможными последствиями для тканей предстательной и грудной железы, сердечно-сосудистой системы, а также ночным апноэ.

Рак грудной железы у мужчин является редким заболеванием, его частота составляет менее 1% всех случаев рака у мужчин. Мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной железы, терапия препаратами тестостерона противопоказана. Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами.

Рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Тестостерон может влиять на рост злокачественных опухолей предстательной железы. В ходе исследований было установлено, что гипогонадизм сопровождается низкой частотой развития рака предстательной железы, однако если он все же возникает у мужчин с гипогонадизмом, то отличается более агрессивными характеристиками, в том числе более высокой суммой Глисона.

Терапия тестостероном не приводит к гистологическим изменениям предстательной железы или к значительному повышению содержания тестостерона и дигидротестостерона в предстательной железе. Терапия тестостероном не повышает риск развития рака предстательной железы (уровень 2, степень В).

Мужчинам с раком предстательной железы терапия препаратами тестостерона противопоказана.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что до и во время терапии тестостероном настоятельно рекомендуется выполнять анализ на ПСА и исследование предстательной железы у мужчин старше 35 лет. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что экзогенно вводимый тестостерон увеличивает риск доброкачественной гиперплазии простаты, либо способствует ухудшению симптомов нижних мочевых путей.

В ограниченном числе исследований сообщалось, что терапия тестостероном положительно влияет на эти симптомы у мужчин с гипогонадизмом и доброкачественной гиперплазией простаты.

Сердечно-сосудистые заболевания. Терапия препаратами тестостерона не связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений *de novo*.

По данным мета-анализа плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований эффектов тестостерона при сердечно-сосудистой патологии с участием почти 5500 пациентов, терапия тестостероном не сопровождалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (уровень 1, степень А). При этом надежные проспективные контролируемые исследования по оценке эффектов терапии тестостероном на смертность отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при лечении мужчин с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку распространенным побочным эффектом терапии тестостероном является увеличение количества эритроцитов в крови.

Измерение уровня гемоглобина и гематокрита рекомендуется выполнять до начала лечения и периодически повторять его в последующем.

Мета-анализ показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита на фоне лечения тестостероном, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах не сообщалось. Тем не менее, пациенты с полицитемией и серьезной застойной сердечной недостаточностью (класс III-IV по NYHA) относятся к группе риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому терапия препаратами тестостерона у них должна быть прекращена до момента разрешения застойной сердечной недостаточности (уровень 3, степень В).

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и ограничением физической активности, в связи с этим при назначении лечения пациентам пожилого, и особенно, старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, препаратами выбора должны являться короткодействующие препараты тестостерона. Кроме того, пациенты группы сердечно-сосудистого риска должны наблюдаться особенно тщательно первые три месяца от начала терапии.

Ночное апноэ. Данные, свидетельствующие о влиянии терапии гелевыми формами тестостерона на ночное апноэ, отсутствуют. Также отсутствуют данные о том, что это лечение может приводить к дебюту или усугублению апноэ.

Тем не менее, развитие гипергемоглобинемии с уровнем гемоглобина >180 г/л у таких пациентов требует отмены или перерыва в терапии тестостероном (уровень 3, степень А). Таким образом, всем пациентам до начала лечения препаратами тестостерона следует выполнить общий анализ крови, провести обследование грудных желез, предстательной железы и, по показаниям, сердечно-сосудистой системы.

Мониторинг состояния пациентов

Первичной целью тестостерон-заместительной терапии является ослабление выраженности клинических симптомов дефицита тестостерона. Таким образом, обязательной частью каждого визита к врачу должен быть тщательный мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона.

Положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем и органов происходит в разное время. Уменьшение массы жировой ткани и увеличение тощей массы тела и силы мышц отмечается в течение 12-16 недель после начала лечения и стабилизируется к 6-12 месяцам, но может продолжать улучшаться в течение ряда лет.

Влияние на углеводный обмен становится очевидным только спустя 3-12 месяцев. Влияние на качество жизни и депрессивное настроение может достигать определяемого уровня в течение первого месяца лечения, однако для максимального эффекта может потребоваться больше времени.

Влияние лечения тестостероном на интерес к сексуальной жизни может проявляться уже через 3 недели лечения, стойкий эффект (фаза плато) достигается на 6 неделе.

Для положительной динамики эректильной и эякуляторной функции может потребоваться до 6 месяцев; остеопороза, мышечной силы – до года.

Таким образом, ответ на лечение должен оцениваться спустя 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения, а в последующем – ежегодно.

Исследуемые показатели	Исходно	3–6 мес.	12 мес.	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	+	+	+	6–12 мес.
ЛГ	+			
Гематокрит/гемоглобин	+	+	+	6–12 мес.
ПСА	+	+	+	6–12 мес.
ПРИ	+	+	+	12 мес.
ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ПСА – простатспецифический антиген.				

Уровень тестостерона. Данных об определении оптимального сывороточного уровня тестостерона на фоне заместительной терапии в настоящее время недостаточно. Мнения экспертов свидетельствуют о том, что на фоне лечения сывороточный уровень тестостерона должен восстанавливаться до средне-нормальных значений, этого обычно достаточно для нивелирования различных проявлений андрогенного дефицита (уровень 2, степень В). Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона также зависит от используемой лекарственной формы.

Маркеры безопасности. Пациентам, получающим препараты тестостерона, показано периодическое гематологическое обследование (до назначения лечения, затем через 3, 6 и 12 месяцев терапии, далее ежегодно). Хотя до сих пор неизвестно, какое предельное значение гематокрита является клинически допустимым, может потребоваться коррекция дозы для поддержания значения гематокрита на уровне не более 54%.

Следует иметь в виду, что изолированное повышение гематокрита может быть следствием недостаточного потребления жидкости. Только при повторных значениях гематокрита >54% следует проводить коррекцию терапии.

Состояние предстательной железы должно оцениваться путем исследования простаты и по показателю ПСА (у мужчин старше 35 лет) до начала лечения тестостероном.

Контроль уровня ПСА должен выполняться спустя 3, 6 и 12 месяцев, а в последующем – ежегодно (уровень 2, степень В).

В первые 2-6 месяцев лечения препаратами тестостерона часто наблюдается увеличение уровня ПСА и объема предстательной железы. Степень увеличения уровня ПСА может быть выше при значимом дефиците тестостерона. Во время лечения применять дополнительные методы исследования предстательной железы (биопсия) следует при выявлении новых пальпируемых образований в простате при пальцевом ректальном исследовании или при вызывающем беспокойство повышении уровня ПСА (на 1 нг/мл от исходного значения) (уровень 2b, степень А). При отрицательных результатах биопсии простаты может проводиться терапия тестостероном (уровень 2a, степень В).

Терапия тестостероном не является показанием для рутинного скринингового исследования на предмет выявления потенциальных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Мужчины, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, до начала лечения должны быть обследованы кардиологом, а в период терапии должен проводиться тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы .

Литература

1. Дедов И.И., Эндокринология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. «Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин.» И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов
3. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под общ. ред. Нишлага Э., Бере Г.М. — М.: 2005. — 554 с
4. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6. - №3 – С. 39-42.
5. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов