

Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект

Акад. РАН И.И. ДЕДОВ, акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, д.м.н. Р.В. РОЖИВАНОВ, проф. Д.Г. КУРБАТОВ

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

Гипогонадизм у мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками (подробно описаны далее), может наблюдаться при патологических изменениях яичек и/или гипофиза, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, а также у мужчин с идиопатическими, метаболическими или ятрогенными нарушениями, приводящими к дефициту андрогенов. Эти рекомендации не охватывают всего диапазона патологий, обуславливающих развитие гипогонадизма (дефицита тестостерона), а фокусируются на его клинических вариантах, которые составляют большую часть случаев гипогонадизма, наблюдающихся у мужчин.

Ключевые слова: гипогонадизм, мужчины, дефицит тестостерона, тестостерон.

The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project

I.I. DEDOV, G.A. MEL'NICHENKO, R.V. ROZHIVANOV, D.G. KURBATOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Male hypogonadism is a condition in which the body doesn't produce enough testosterone which results in its low serum level in combination with characteristic clinical symptoms and/or signs (see the description below) that can be observed in the patients presenting with pathological changes in testicles and/or hypophysis, such as Klinefelter's syndrome, and in men with idiopathic metabolic or iatrogenic disorders leading to androgen deficiency. The present recommendations does not cover the entire set of pathological conditions responsible for the development of hypogonadism (deficit of testosterone); rather, they are focused on its clinical variants that account for the majority of the cases of male hypogonadism.

Keywords: hypogonadism, men, deficit of testosterone, testosterone.

doi: 10.14341/probl201561560-71

Авторы и рецензенты представляют собой междисциплинарную группу экспертов, состоящую из эндокринологов, андрологов, урологов. Проект рекомендаций публикуется впервые. Клинические рекомендации содержат самые надежные доказательства, доступные экспертам на момент создания. Проект рекомендаций предлагается к дискуссии и утверждению на Всероссийском эндокринологическом конгрессе в 2016 г. Однако рекомендации не могут заменить клинический опыт. Принимать решение о начале лечения, выбирать метод терапии или препарат для конкретных пациентов необходимо с учетом их индивидуальных особенностей. При разработке проекта данных рекомендаций междисциплинарная группа экспертов и рецензентов не получала каких-либо гонораров или вознаграждений.

В качестве рецензентов проекта рекомендаций выступили:

1. Бабенко А.Ю. (Санкт-Петербург) — д.м.н., доц. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.

2. Валеева Ф.В. (Казань) — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО «Казанский госу-

дарственный медицинский университет» Минздрава России.

3. Гамидов С.И. (Москва) — д.м.н., зав. отд. урологии и андрологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

4. Живов А.В. (Москва) — к.м.н., доц. каф. урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

5. Зилов А.В. (Москва) — к.м.н., доц. каф. эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

6. Золотоев В.И. (Воронеж) — д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ

Сведения об авторах:

Дедов Иван Иванович — д.м.н., проф., акад. РАН, дир. ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва;

Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., проф., акад. РАН, дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва;

Роживанов Роман Викторович — ответ. автор, д.м.н., в.н.с. отд. урологии и андрологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва, e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Курбатов Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., проф., зав. отд. урологии и андрологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

7. Киселева Т.П. (Екатеринбург) — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

8. Коган М.И. (Ростов-на-дону) — д.м.н., проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

9. Мкртумян А.М. (Москва) — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

10. Петунина Н.А. (Москва) — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

11. Франк М.А. (Екатеринбург) — д.м.н., зав. урологическим отделением МАУЗ «Городская клиническая больница №40».

Идентификация данных

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до января 2015 г. Группа экспертов выполнила обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

1. Определение

Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем

тестостерона, а также 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 [1]. 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 [2]. У пациентов с клинической картиной и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом может быть эффективна терапия препаратами тестостерона.

2. Эпидемиология

С возрастом у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона (зафиксировано ежегодное снижение уровня циркулирующего тестостерона на 0,4—2,0% начиная с 30-летнего возраста) [3, 4]. У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6% [5]. Распространенность гипогонадизма при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50% [6].

3. Этиология

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропинпродуцирующей

Уровни доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
1a	Доказательства получены на основании данных метаанализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены на основании данных одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены на основании данных хорошо спланированных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования или клинические случаи
4	Доказательства получены на основании данных отчетов экспертного комитета, а также мнений и клинического опыта уважаемых авторитетов
Степень доказательности	Тип рекомендации
A	Основана на качественных доказательных клинических исследованиях, включающих в себя как минимум одно рандомизированное исследование, в которых высказываются конкретные рекомендации
B	Основана на результатах хорошо спланированных, но не рандомизированных, клинических исследований
C	Рекомендации даны несмотря на отсутствие прямой прикладной связи с клиническими исследованиями хорошего качества

Примечание. Разработано Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes в ноябре 1998. Обновлено Jeremy Howick в марте 2009. Доступно по ссылке <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Таблица 1. 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 1:20 000 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 -гидроксистероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе XY, может быть вызвана мутацией различных генов
Синдром маскулинизации при кариотипе 46 XX (частота 1:10 000—20 000)	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 1:1 000 000-1:20 000)	Отсутствие развития клеток Лейдига вследствие мутации
Вторичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГнРГ, изолированный дефицит ЛГ
Гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией (частота 1:10 000)	Генетический детерминированный дефицит ГнРГ с аносмией
Синдром Прадера—Вилли (синдром Прадера—Лабхарта—Вилли) (частота 1:10 000)	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 1:12 500)	Заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, в большинстве случаев обусловлено мутациями гена DAX1

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 [7—16].

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 представлены в табл. 1.

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 андрогенных рецепторов (синдром тестикулярной феминизации, синдром Рейфенштейна, дефект 5 α -редуктазы) [17].

4. Диагностика

Гипогонадизм диагностируется при наличии клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов, и выявления стойкого снижения

Таблица 2. Симптомы, выявляемые у мужчин с гипогонадизмом

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

уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) надежным методом (например, методом усиленной хемилюминесценции; уровень доказательности 2, степень доказательности А) [5, 18–21].

Симптомы

Симптомы дефицита тестостерона не являются специфическими и варьируют у разных индивидуумов [22]. 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 **табл. 2**.

Большинство из этих симптомов являются неспецифическими, и при клинической диагностике гипогонадизма следует ориентироваться на три основных признака [22–25]:

- 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 β-адреноблокаторов; уровень 2а, степень А).

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.

Лабораторные признаки

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови (уровень 2b, степень А) [22].

При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды (уровень 2b, степень А), 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 [22, 26, 27].

Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 ч утра (уровень 2а, степень А) [28].

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 [29]. 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) [30, 31] (уровень 2, степень А).

Сбор анамнеза

Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление симптомов гипогонадизма, указанных в **табл. 2** (уровень 2, степень А). 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 мониторингования клинического ответа на терапию тестостероном [32–35].

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 [1].

Постпубертатный гипогонадизм определяется как дефицит тестостерона, обычно сопровождаю-

щийся соответствующими симптомами у мужчины, прошедшего нормальное половое созревание, приведшее к развитию нормальных вторичных половых признаков мужского пола. Постпубертатный гипогонадизм 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 (уровень 2, степень А) [36—38]. 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 [39, 40].

При сборе анамнеза следует также задать вопросы относительно фармакологической терапии кортикостероидами, зависимости от наркотических веществ, предшествующего использования препаратов тестостерона, анаболических стероидов [41—44].

Физикальное обследование

Физикальное обследование должно включать 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 [18].

5. Клинические последствия гипогонадизма

Клинические последствия гипогонадизма зависят от возраста возникновения и тяжести гипогонадизма [22].

Препубертатный гипогонадизм

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 «непробужденного» либидо [1, 45].

Постпубертатный гипогонадизм

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 физио-

логической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает со снижением плазменного уровня тестостерона [22, 32, 46]. 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 (уровень 2, степень А).

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 значительных травмах;
- ВИЧ-инфекция с саркопенией;
- сахарный диабет 2-го типа;
- ожирение;
- гинекомастия;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания;
- дислипидемии;
- метаболический синдром.

6. Выбор методов лечения

Цель лечения — облегчить симптомы гипогонадизма путем 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 [26].

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 ос-

Таблица 3. Используемые препараты тестостерона

Форма	Применение	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканоат	Внутрь; 2–6 капсул через каждые 6 ч	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 нед	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона
Тестостерона ундеканоат	В/м, каждые 10–14 нед	Равновесная концентрация тестостерона после 3–5 инъекций	Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1–2 нед 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 партнеров или детей, находящихся в тесном контакте

нового заболевания, так как именно оно является причиной гипогонадизма. Однако при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания, возможно назначение коротко действующих препаратов тестостерона [47,48].

В случаях необратимого гипогонадизма, выбор метода андрогенной терапии основывается на желании пациента, факторах риска и возможности проведения репродуктивной реабилитации [49]. 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 [49–52]. 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 (уровень 1b, степень A).

Существующие препараты отличаются по пути введения и фармакокинетическим особенностям, решение о выборе конкретного препарата должно приниматься врачом и пациентом совместно [53–57].

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 [56–58]. Используемые препараты тестостерона представлены в **табл. 3**.

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

7. 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. Цель лечения — улучшение качества жизни, самочувствия, сексуальной функции, мышечной силы и минеральной плотности костей. В **табл. 4** указаны основные показания к терапии препаратами тестостерона. В **табл. 5** перечислены основные противопоказания к терапии препаратами тестостерона.

8. Благоприятные эффекты лечения

Тестостеронзаместительная терапия способствует развитию ряда благоприятных эффектов в отношении телосложения, метаболического контроля, психологических и сексуальных показателей [22].

В ходе рандомизированных исследований была установлена корреляция между восстановлением физиологического уровня тестостерона и мышечной массой, силой и объемом четырехглавой мышцы бедра [59–62].

Аналогичные положительные результаты были получены в ходе метаанализа, проведенного с целью оценки роли экзогенного тестостерона в отношении минеральной плотности костей: очевидно, что терапия тестостероном приводит к повышению минеральной плотности поясничных позвонков и сни-

Таблица 4. 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

Таблица 5. 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 более 54%
Тяжелые симптомы инфравезикальной обструкции (более 20 баллов по шкале IPSS), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

жению уровня маркеров костной резорбции (уровень 1б, степень А) [62–64].

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) [62].

В ряде исследований [65, 66] применения тестостерона было установлено снижение содержания висцерального жира, что сопровождалось уменьшением окружности талии. Тестостеронзаместительная 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) [67, 68].

Таким образом, у мужчин с гипогонадизмом тестостеронзаместительная 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) [69–71]. Международное многоцентровое про-

спективное исследование с участием 1493 мужчин показало, что тестостеронзаместительная терапия достоверно улучшает либидо, эректильную функцию и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа [72]. Отсутствие улучшения половой функции после адекватного курса терапии требует обследования для выявления других причин эректильной дисфункции и снижения либидо (уровень 2а, степень В).

Проведенный метаанализ показал достоверный положительный эффект терапии тестостероном у пациентов с депрессией по сравнению с плацебо (уровень 1а, степень А) [73]. Но благоприятное действие на когнитивные функции, согласно результатам исследований, было менее выраженным [74, 75]. Следовательно, целесообразность проведения терапии тестостероном можно обсуждать после исключения других причин когнитивных нарушений [76].

Таким образом, тестостеронзаместительная андрогенная терапия абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и следующими состояниями:

- ослабление либидо и эрекции;
- снижение мышечной массы и силы;
- снижение МПК поясничных позвонков.

9. 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 с ночным апноэ.

Рак грудной железы у мужчин

Рак грудной железы у мужчин является редким заболеванием, его частота составляет менее 1% всех случаев рака у мужчин [77]. **Мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной железы, терапия препаратами тестостерона противопоказана.** Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами [78].

Рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Тестостерон может влиять на рост злокачественных опухолей предстательной железы [1]. 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 [79]. Терапия тестостероном не приводит к гистологическим изменениям предстательной железы или к значительному повышению содержания тестостерона и дигидротестостерона в предстательной железе [80, 81]. Терапия тестостероном не повышает риск развития рака предстательной железы (уровень 2, степень В) [82, 83].

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 [54].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что экзогенно вводимый тестостерон увеличивает риск доброкачественной гиперплазии предстательной железы, либо способствует ухудшению симптомов нижних мочевых путей [62, 84]. В ограниченном числе исследований сообщалось, что терапия тестостероном положительно влияет на эти симптомы у мужчин с гипогонадизмом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы [85, 86].

Сердечно-сосудистые заболевания

Терапия препаратами тестостерона не связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений *de novo* [87]. По данным метаанализа 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) [88]. 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 [54]. Измерение уровня гемоглобина и гематокрита рекомендуется выполнять до начала лечения и периодически повторять его в последующем. Метаанализ показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита на фоне лечения тестостероном, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах не сообщалось [83]. 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 [89].

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 [90]. Тем не менее развитие гипергемоглобинемии с уровнем гемоглобина более 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.

10. Мониторинг состояния пациентов, получающих тестостеронзаместительную терапию

Первичной целью тестостеронзаместительной 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 нед после начала лечения и стабилизируется к 6–12-м месяцам, но может продолжаться улучшаться в течение ряда лет [62]. Влияние на углеводный обмен становится очевидным только спустя 3–12 мес.

Влияние на качество жизни и депрессивное настроение может достигать определяемого уровня в течение 1-го месяца лечения, однако для максимального эффекта может потребоваться больше времени [62].

Влияние лечения тестостероном на интерес к сексуальной жизни может проявляться уже через 3 нед лечения, стойкий эффект (фаза плато) достигается на 6-й неделе. Для положительной динамики эректильной и эякуляторной функции может потребоваться до 6 мес; остеопороза, мышечной силы — до 1 года [62].

Таким образом, ответ на лечение должен оцениваться спустя 3, 6 и 12 мес после начала лечения, а в последующем — ежегодно (табл. 6).

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 средненормальных значений, этого обычно достаточно для нивелирования различных проявлений андрогенного дефицита (уровень 2, степень В) [22]. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона также зависит от используемой лекарственной формы.

Маркеры безопасности

Пациентам, получающим препараты тестостерона, показано периодическое гематологическое

Таблица 6. Мониторинг безопасности при тестостеронзаместительной терапии

Исследуемый показатель	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

Примечание. ПРИ — пальцевое ректальное исследование; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПСА — простатспецифический антиген.

обследование (до назначения лечения, затем через 3, 6 и 12 мес терапии, далее ежегодно) [62]. 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 более 54% следует проводить коррекцию терапии [91].

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 мес, а в последующем — ежегодно (уровень 2, степень В). В первые 2—6 мес лечения препаратами тестостерона часто наблюдается увеличение уровня ПСА и объема предстательной железы. Степень увеличения уровня ПСА может быть выше при значимом дефиците тестостерона [92]. 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 ис-

ходного значения; уровень 2b, степень А) [93]. 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 [83, 94]. Мужчины, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, до начала лечения должны быть обследованы кардиологом, а в период терапии должен проводиться тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы [89].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Все члены рабочей группы, занимавшейся разработкой и рецензированием проекта рекомендаций по мужскому гипогонадизму, представили заявления о раскрытии всех взаимоотношений, которые могли бы послужить потенциальным источником конфликта интересов. Этот проект рекомендаций был разработан без какой-либо финансовой поддержки. Внешние источники финансирования и поддержки отсутствовали. Гонорары или другие компенсации не выплачивались. Авторы несут ответственность за содержание и написание данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. “Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы”. Под общ. ред. Нишлага Э., Бере Г.М. М. 2005;554 [Nishlaga E, Bere GM. eds. *Andrology. Men's health and reproductive system dysfunction*. Moscow. 2005;554/ (In Russ.)].
2. Trinick TR, feneley MR, Welford H, Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *The aging male*. 2015;14(1):10-15. doi: 10.3109/13685538.2010.511325.
3. Kaufman jm, vermeulen a. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr rev*. 2005;26(6):833-876. doi: 10.1210/er.2004-0013.
4. Wu fcw, 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;93(7):2737-2745. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
5. 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;93(10):3870-3877. doi: 10.1210/jc.2008-0021.
6. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. “Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением”. // *Ожирение и метаболизм*. 2009;6:3:39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5243.
7. Behre HM, Nieschlag E, Partsch C-J, et al. *Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland*. 2010;169-192. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8_12.
8. Pitteloud n, durrani s, raivio t, sykietis gp. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front horm res*. 2010;39:142-153. doi: 10.1159/000312700.
9. Tuttmann f, gromoll j. Novel genetic aspects of klinefelter's syndrome. *Mol hum reprod*. 2010;16(6):386-395. doi: 10.1093/molehr/gaq019.
10. 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;34(5pt2):e351-e357. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01123.x.

11. Wang c, nieschlag e, swerdloff r, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU and ASA recommendations. *Eur urol*. 2009;55(1):121-130. doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.033.
12. Buchter D, Behre H, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile gnRh or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *European Journal of Endocrinology*. 1998;139(3):298-303. doi: 10.1530/eje.0.1390298.
13. Sykiotis GP, Hoang X-H, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):3019-3027. doi: 10.1210/jc.2009-2582.
14. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4241-4247. doi: 10.1210/jc.2007-1245.
15. 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 Endocr Metab*. 2002;87(2):589-598. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
16. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;20(4):561-576. doi: 10.1016/j.beem.2006.09.003.
17. Singh R, Singh L, thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian Journal of Andrology*. 2007;9(2):147-179. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x.
18. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
19. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocr Metab*. 2007;92(2):405-413. doi: 10.1210/jc.2006-1864.
20. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95(10):4542-4548. doi: 10.1210/jc.2010-1314.
21. 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 Endocr Metab*. 2011;96(8):2430-2439. doi: 10.1210/jc.2010-3012.
22. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. *Eau 2014 guideline on male hypogonadism*. Isbn: 978-90-79754-83-0. European association of urology; 2014. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/16_male_hypogonadism_lr%20ii.pdf [last accessed 8 dec 2014].
23. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: 10.1056/nejmoa0911101.
24. Lejeune H, Huyghe E, Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme. *Prog Urol*. 2013;23(9):621-628. doi: 10.1016/j.purol.2013.01.019.
25. Lunenfeld B, Arver S, Moncada I, et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *The Aging Male*. 2015;15(4):187-197. doi: 10.3109/13685538.2012.729110.
26. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 suppl):14-22.
27. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocr Metab*. 1999;84(10):3666-3672. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079.
28. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of shbg in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(6):710-717. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01772.x.
29. Tajar A, Mcbeth J, Lee DM, et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older european men. *Pain*. 2011;152(7):1495-1501. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.048.
30. Araujo AB, O'donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the massachusetts male aging study. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(12):5920-5926. doi: 10.1210/jc.2003-031719.
31. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 suppl):28-31.
32. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(11):4335-4343. doi: 10.1210/jc.2006-0401.
33. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The aging males' symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004;46(1):80-87. doi: 10.1016/j.eururo.2004.01.009.
34. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV, et al. The «aging males' symptoms» Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male*. 2012;15(4):253-257. doi: 10.3109/13685538.2012.729232.
35. Lee C-P, Jiang J-R, Chen Y, et al. The «aging males' symptoms» (AMS) Scale assesses depression and anxiety. *The Aging Male*. 2015;16(3):97-101. doi: 10.3109/13685538.2013.807428.
36. Nakamura M, Fujimura T, Nagata M, et al. Association between lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction assessed using the core lower urinary tract symptom score and international index of erectile function-5 questionnaires. *The Aging Male*. 2015;15(2):111-114. doi: 10.3109/13685538.2011.646342.
37. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(1):104-120. doi: 10.3275/8061.
38. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin d status: the european male ageing study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;166(1):77-85. doi: 10.1530/eje-11-0743.
39. Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the testim registry in the us (trius). *The Aging Male*. 2015;15(1):14-21. doi: 10.3109/13685538.2011.606513.
40. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocr Metab*. 2012;97(5):1554-1562.

- doi: 10.1210/jc.2011-3020.
41. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5-11.
doi: 10.1089/thy.2010.0092.
 42. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ*. 2010;341(aug31 1):c4462-c4462.
doi: 10.1136/bmj.c4462.
 43. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(2):221-238.
doi: 10.1016/j.beem.2010.08.013.
 44. Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:109-123.
doi: 10.1016/s0306-4530(02)00130-0.
 45. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2):209-218.
doi: 10.1007/s11102-008-0106-6.
 46. Роживанов Р.В. "Синдром гипогонадизма у мужчин". // *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(2):24-31. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. *Obesity and Metabolism*. 2014;11(2):30-34. (In Russ.)].
doi: 10.14341/omet2014230-34.
 47. Дедов И.И., Калинин С.Ю. "Возрастной андрогенный дефицит у мужчин". М.: Практическая медицина. 2006. [Dedov II, Kalinchenko SYu. *Andropause in men*. Moscow: prakticheskaya meditsyna. 2006. (In Russ.)].
 48. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. "Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин". // *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(4):38-41. [Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Parfenova NS, Savel'eva LV. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu ozhireniyay metabolicheskogo sindroma u muzhchin. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):38-41. (In Russ.)].
doi: 10.14341/2071-8713-4877.
 49. Роживанов Р.В. "Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии". В кн.: *Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок*. Под ред. акад. РАН и РАМН Дедова И.И., акад. РАМН Мельниченко Г.А. М. 2013;615-625. [Rozhivanov RV. *Effective therapy and errors in treatment of endocrine disorders in andrology*. In: Dedov II, Melnichenko GA (eds.). *Endocrinology. Pharmacotherapy without errors*. М. 2013;615-625. (In Russ.)].
 50. Роживанов Р.В. "Эндокринные нарушения половой функции у мужчин". В кн.: *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ*. Под ред. ака. РАН и РАМН Дедова И.И., акад. РАМН Мельниченко Г.А. Второе издание, исправленное и дополненное. М. 2013;754-775. [Rozhivanov RV. *Endocrine disorders of sexual function in men*. In: Dedov II, Mel'nochenko GA (eds.). *Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders*. 2nd ed. М. 2013;754-775. (In Russ.)].
 51. 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;23(2):149-162.
doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02607.x.
 52. Warne DW, Decosterd G, Okada H, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92(2):594-604.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1720.
 53. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1664-1668.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.042.
 54. Moon DG, Park MG, Lee SW, et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(6):2253-2260.
doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x.
 55. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60(11):1451-1457.
doi: 10.1093/gerona/60.11.1451.
 56. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*. 2010;31(5):457-465.
doi: 10.2164/jandrol.109.009597.
 57. Basaria S, Lakshman KM. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412.
doi: 10.2147/cia.s4466.
 58. Swerdloff RS, Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 suppl):112-116.
 59. 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;14(9):2257-2260.
doi: 10.1158/1055-9965.epi-04-0715.
 60. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):e1172-e1181.
 61. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-927.
doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
 62. 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;56(11):1991-1999.
doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01927.x.
 63. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):675-685.
doi: 10.1530/eje-11-0221.
 64. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(6):2011-2016.
doi: 10.1210/jc.2006-0036.
 65. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):280-293.
doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
 66. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Syst Biol Reprod Med*. 2007;53(6):353-357.
doi: 10.1080/01485010701730880.
 67. Haider A, Gooren LJG, Padungtod P, Saad F. 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*. 2009;118(03):167-171. doi: 10.1055/s-0029-1202774.
68. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166.
 69. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabesity": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:683515. doi: 10.1155/2014/683515.
 70. Moon du g, park mg, lee sw, et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (nebido(r)) in testosterone deficiency syndrome in korean: a multicenter prospective study. *J sex med*. 2010;7(6):2253-2260. Doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x.
 71. Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med*. 2006;3(4):727-735. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00267.x.
 72. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med*. 2010;7(7):2572-2582. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x.
 73. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. Ipas: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med*. 2013;10(2):579-588. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x.
 74. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(4):289-305. doi: 10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc.
 75. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med*. 2010;7(7):2572-2582. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x.
 76. Zitzmann M, Weckesser M, Schober O, Nieschlag E. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(5):302-304. doi: 10.1055/s-2001-16351.
 77. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Disch Arztebl Int*. 2011;108(44):743-750. doi: 10.3238/arztebl.2011.0743.
 78. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep*. 2010;24(5):1115-1120.
 79. Medras M, Filus A, Jozkow P, et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(3):263-265. doi: 10.1007/s10549-005-9074-y.
 80. 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;108(3):418-424. doi: 10.1002/ijc.11572.
 81. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):9-23. doi: 10.1038/ijir.2008.31.
 82. 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;296(19):2351-2361. doi: 10.1001/jama.296.19.2351.
 83. Endogenous H, Prostate Cancer Collaborative G, Roddam AW, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170-183. doi: 10.1093/jnci/djm323.
 84. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-2575. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
 85. Pearl JA, Berhanu D, Francois N, et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2013;190(5):1828-1833. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.111.
 86. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male*. 2011;14(1):53-58. doi: 10.3109/13685538.2010.518178.
 87. Yassin DJ, El Douaihy Y, Yassin AA, et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. *World J Urol*. 2014;32(4):1049-1054. doi: 10.1007/s00345-013-1187-z.
 88. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):29-39. doi: 10.1016/s0025-6196(11)60964-6.
 89. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-1351. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.
 90. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-122. doi: 10.1056/nejmoa1000485.
 91. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*. 2007;4(5):1241-1246. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00553.x.
 92. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(2):174-195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
 93. Morgentaler A, Benesh JA, Denes BS, et al. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. *J Sex Med*. 2014;11(11):2818-2825. doi: 10.1111/jsm.12657.
 94. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350(5):482-492. doi: 10.1056/nejmra022251.
 95. 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;82(1):29-39. doi: 10.1016/s0025-6196(11)60964-6.