Приложение к Приказу

 Министерства здравоохранения

 Приднестровской Молдавской Республики

 от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2023 года №\_\_\_\_\_

Клинические рекомендации

**«Гипогонадизм у мужчин»**

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10):** E29.1; Е 23.0; Е 34.5

**Возрастная категория:** Взрослые

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2023 год (пересмотр каждые 5 лет)

Оглавление

[Список сокращений 2](#_Toc139021554)

[Термины и определения 2](#_Toc139021555)

[1. Краткая информация 2](#_Toc139021556)

[**1.1 Определение 2**](#_Toc139021557)

[**1.2 Этиология и патогенез 3**](#_Toc139021558)

[**1.3 Эпидемиология 4**](#_Toc139021559)

[**1.4 Кодирование по МКБ-10 5**](#_Toc139021560)

[**1.5 Классификация 5**](#_Toc139021561)

[**1.6 Клиническая картина 6**](#_Toc139021562)

[2. Диагностика 7](#_Toc139021563)

[**2.1 Жалобы и анамнез 7**](#_Toc139021564)

[**2.2 Физикальное обследование 9**](#_Toc139021565)

[**2.3 Лабораторная диагностика 9**](#_Toc139021566)

[**2.4 Инструментальная диагностика 10**](#_Toc139021567)

[**2.5 Иная диагностика 10**](#_Toc139021568)

[3. Лечение 10](#_Toc139021569)

[**3.1 Консервативное лечение 10**](#_Toc139021570)

[**3.2 Хирургическое лечение 17**](#_Toc139021571)

[**3.3 Иное лечение 17**](#_Toc139021572)

[4. Реабилитация 17](#_Toc139021573)

[6. Организация медицинской помощи 18](#_Toc139021574)

[7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома 19](#_Toc139021575)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 21](#_Toc139021576)

[Список литературы 22](#_Toc139021577)

[Приложение А1.](#_Toc139021578) [Состав рабочей группы 32](#_Toc139021579)

[Приложение А2.](#_Toc139021580) [Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 33](#_Toc139021581)

[Приложение Б.](#_Toc139021582) [Алгоритмы действия врача 35](#_Toc139021583)

[Приложение В.](#_Toc139021584) [Информация для пациента 36](#_Toc139021585)

# **Список сокращени****й**

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простатспецифический антиген

СТГ – соматотропный гормон

ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия

# **Термины и определения**

**Гипогонадизм** *–* 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.

**Тестостерон** – основной мужской [половой гормон](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D1%8B), [андроген](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D1%8B), синтезирующийся из [холестерина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD) [клетками. Лейдига](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0_%D0%9B%D0%B5%D0%B9%D0%B4%D0%B8%D0%B3%D0%B0) [семенников](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8) у мужчин, а также в небольших количествах [яичниками](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AF%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8) у [женщин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD%D0%B0) и [корой надпочечников](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D0%B4%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8#%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE_%D0%BD%D0%B0%D0%B4%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B2) и у мужчин, и у женщин и отвечающий за [вирилизацию](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) у мальчиков и андрогенизацию у девочек.

**Нейрогипофиз** – задняя доля гипофиза, в которой депонируются и секретируются гормоны гипоталамуса - вазопрессин и окситоцин.

**Гипоталамус** – небольшая область в [промежуточном мозге](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B6%D1%83%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BC%D0%BE%D0%B7%D0%B3), включающая в себя большое число групп клеток, которые регулируют [нейроэндокринную](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D1%8D%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F) деятельность мозга и [гомеостаз](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B7) организма.

**Фертильность** – способность половозрелого организма производить жизнеспособное [потомство](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BC%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE&action=edit&redlink=1).

# **1. Краткая информация**

## **1.1 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 [2-6]. У пациентов с клинической картиной и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом может быть эффективна терапия препаратами тестостерона.

## **1.2 Этиология и патогенез**

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 [7-16].

Формы и причины гипогонадизма представлены в таблице 1:

**Таблица 1**

**Формы и причины гипогонадизма**

|  |  |
| --- | --- |
| **Первичный гипогонадизм** | **Причины дефицита тестостерона**  |
| С-м Клайнфельтера (ХХУ-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, 17p-гидрокистероиддегидрогеназы) |
| 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 ГнРГс 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 Х |
| 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 |
| **Смешаный гипогонадизм** | **Причины дефицита тестостерона** |
| Возрастной гипогонадизм | Уменьшение числа клеток Лейдига и их чувствительности к гонадотропинам, уменьшение выброса ЛГ, увеличение активности ароматазы. |

## **1.3 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].

## **1.4 Кодирование по МКБ-10**

**E29.1 –** гипофункция яичек (первичный гипогонадизм);

**Е 23.0 –** гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный гипогонадизм);

**Е 34.5 –** синдром андрогенной резистентности

## **1.5 Классификация**

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).

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 Рейфенстейна, дефект 5а-редуктазы).

- 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. [17-21]

## **1.6 Клиническая картина**

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

*Препубертатаный 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 «непробуждённого» либидо [1].

*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 физиологической 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.

* Симптомы гипогонадизма являются неспецифическими, поэтому для подтверждения клинического диагноза обязательно выполнение гормонального исследовании.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

*Комментарий:**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.*

# **2. 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) [5,18,21].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –2)** [5,18-21].

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Cимптомы 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.

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).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2а)**

*Комментарии:**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.*

* Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление симптомов гипогонадизма, указанных в таблице 2.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

*Комментарии:**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 мониторирования клинического ответа на терапию тестостероном.*

* 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 убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

*Комментарии:**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.*

Таблица 2

|  |
| --- |
| 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  |

 **Симптомы, выявляемые у мужчин с гипогонадизмом**

## **2.2 Физикальное обследование**

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 [18].

## **2.3 Лабораторная диагностика**

* Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови [22].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2b)**

*Комментарии:**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. [22-27]*

* Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 часами утра [28].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2а).**

*Комментарии:**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.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

*Комментарии:**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.*

## **2.4 Инструментальная диагностика**

* По данным рентгенологического исследования оценивается костный возраст. Для определения минеральной насыщенности костей проводится [денситометрия](http://www.krasotaimedicina.ru/treatment/X-ray-endocrinology/densitometry). При [рентгенографии](http://www.krasotaimedicina.ru/treatment/X-ray-endocrinology/) турецкого седла определяются его размеры и наличие опухоли. Оценка костного возраста позволяет по срокам окостенения лучезапястного сустава и кисти достаточно точно определить начало полового созревания. Начало полового созревания связывают с формированием сесамовидной кости в I пястно-фаланговом суставе (примерно в 13,5—14 лет). О полной половой зрелости свидетельствует появление анатомических [синостозов](http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/traumatology/synostosis). Этот признак дает возможность разграничить допубертатный возраст от пубертатного. Оценивая костный возраст, нужно учитывать возможность более раннего (для пациентов из южных районов) и позднего (для пациентов из северных районов) окостенения, а также то, что нарушение остеогенеза может быть обусловлено и другими факторами. При допубертатном гипогонадизме отмечается отставание на несколько лет «костного» возраста от паспортного.

Нарушение развития и созревания костей может свидетельствовать и о других заболеваниях органов эндокринной системы, поэтому данный метод исследования может использоваться для постановки диагноза "гипогонадизм" только в сочетании с другими методами диагностики.

* При крипторхизме наиболее информативным методом исследования является ультразвуковое сканирование органов малого таза, позволяющее определить расположение яичек [30-39].

## **2.5 Иная диагностика**

Не применяется.

# **3. Лечение**

## **3.1 Консервативное лечение**

* 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 тестостерон-заместительная терапия, которая является безопасной и эффективной.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1б).**

*Комментарии:**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. [40-45]*

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 [47,48]. 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 [49].

В случаях необратимого гипогонадизма, выбор метода андрогенной терапии основывается на желании пациента, факторах риска и возможности проведения репродуктивной реабилитации [50]. 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 [50-53]. 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.

Существующие препараты отличаются по пути введения и фармакокинетическим особенностям, решение о выборе конкретного препарата должно приниматься врачом и пациентом совместно [54-58].

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 развиться во время терапии [57-59].

Используемые препараты тестостерона представлены в таблице 3:

Таблица 3

**Используемые препараты тестостерона**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Форма  | Применение  | Преимущества  | Недостатки  |
| Тестостерона ундеканоат\*\* | Внутрь; по 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 ундеканоат\*\* | В/м, каждые 10-14 недель  | Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций  | Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны Супрафизиологические пики тестостерона втечение 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.

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 >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)  |

**Тестостерон-заместительная** 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 [60-63].

* Терапия тестостероном приводит к повышению минеральной плотности поясничных позвонков и снижению уровня маркеров костной резорбции [63-65].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1б).**

* Терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом также влияет на телосложение, приводя к последующему уменьшению жировой массы и увеличению безжировой массы тела [63].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).**

*Комментарии:**В ряде исследований применения тестостерона было установлено снижение содержания висцерального жира, что сопровождалось уменьшением окружности талии [66,67].*

* 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 [68,69].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).**

*Комментарии:**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 [70-72].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2а)**

*Комментарии:**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 [73].*

* Отсутствие улучшения половой функции после адекватного курса терапии требует обследования для выявления других причин эректильной дисфункции и снижения либидо.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).**

*Комментарии:**Проведенный мета-анализ показал достоверный положительный эффект терапии тестостероном у пациентов с депрессией, по сравнению с плацебо [74]. Но благоприятное действие на когнитивные функции, согласно результатам исследований, было менее выраженным [72,75]. Следовательно, целесообразность проведения терапии тестостероном можно обсуждать после исключения других причин когнитивных нарушений [76].*

* Таким образом, тестостерон-заместительная андрогенная терапия тестостероном абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и следующими состояниями:

 - ослабление либидо и эрекции;

- снижение мышечной массы и силы;

 - снижение МПК поясничных позвонков.

* Терапия тестостероном не повышает риск развития рака предстательной железы.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

*Комментарии:**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 [55].*

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.

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 [78,79]. Терапия тестостероном не приводит к гистологическим изменениям предстательной железы или к значительному повышению содержания тестостерона и дигидротестостерона в предстательной железе [80,81].

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 [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].

* Терапия тестостероном не сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).**

*Комментарии:**Терапия препаратами тестостерона не связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений denovo. 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 [55]. 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 [82,83].*

* 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 убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Комментарии:**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 [57-59,84-89].*

* Развитие гипергемоглобинемии с уровнем гемоглобина >180 г/л у таких пациентов требует отмены или перерыва в терапии тестостероном.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).**

*Комментарии:**Всем пациентам до начала лечения препаратами тестостерона следует выполнить общий анализ крови, провести обследование грудных желез, предстательной железы и, по показаниям, сердечно-сосудистой системы.*

Первичной целью тестостерон-заместительной терапии является ослабление выраженности клинических симптомов дефицита тестостерона.

## **3.2 Хирургическое лечение**

Хирургических методов лечения данного заболевания не разработано.

## **3.3 Иное лечение**

Не используется.

# **4. Реабилитация**

Реабилитационных мероприятий для данного заболевания не разработано.

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Диспансерное наблюдение пациентов осуществляется врачом эндокринологом с привлечением при необходимости других узких специалистов (таблица 7).

Таблица 7

**Диспансеризация пациентов с гипогонадизмом**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Частота наблюдения | Осмотр врачами других специальностей | Наименование и частота лабораторных и других диагностических исследований | Основные лечебно-оздоровительные мероприятия | Критерии эффективности диспансеризации |
| 1 раз в год, при необходимости чаще | Уролог - по показаниям | Рентгенография кистей - 1-2 раза в год, до закрытия зон роста, рентгенография турецкого седла - 1 раз в 1-2 года | Гонадотропины, андрогены | Клиническая компенсация |

# **6. Организация медицинской помощи**

Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с гипогонадизмом в амбулаторных условиях осуществляется врачами эндокринологами центральных районных больниц, эндокринологами консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница», детскими эндокринологами государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка» и государственного учреждения «Бендерский центр матери и ребенка» Параллельно пациенты проходят обследование и лечение под наблюдением невролога, нейрохирурга, онколога.

Оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется врачами эндокринологами на базе государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница» и центральный районных больниц.

Законодательно-правовыми актами и нормативными документами, регламентирующими оказание специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией на амбулаторном и стационарном этапах, являются:

- Закон Приднестровской Молдавской республики от 16.01.1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97–1);

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 27.06.2014 года № 178 «Об особенностях направления на лечение, консультации или обследование граждан Приднестровской Молдавской Республики за пределами Республики и оплаты связанных с этим расходов» (САЗ 14-27);

- Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 21 ноября 2005 года № 551 «О мерах по дальнейшему развитию эндокринологической помощи населению»;

- Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46);

 - Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 13 июня 2005 года № 288 «О совершенствовании организации амбулаторно-поликлинической службы в лечебно-профилактических учреждениях Республики»; - Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 12 августа 2020 года № 695 «Об утверждении Правил приема пациентов в государственных лечебно-профилактических учреждениях стационарного типа» (регистрационный № 9825 от 19 ноября 2020 года) (САЗ 20-47).

# **7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

Обязательной частью каждого визита к врачу должен быть тщательный мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона (таблица 6).

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 [63].

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 [63].

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

Таблица 8

**Мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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.  |

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 [22]. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона также зависит от используемой лекарственной формы.

Пациентам, получающим препараты тестостерона, показано периодическое гематологическое обследование (до назначения лечения, затем через 3, 6 и 12 месяцев терапии, далее ежегодно) [63]. 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 [90,91].

* Контроль уровня ПСА должен выполняться спустя 3, 6 и 12 месяцев, а в последующем – ежегодно.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

*Комментарии:**Состояние предстательной железы должно оцениваться путем исследования простаты и по показателю ПСА (у мужчин старше 35 лет) до начала лечения тестостероном. 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 [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 исходного значения) [93]. При отрицательных результатах биопсии простаты может проводиться терапия тестостероном.*

*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].*

# **Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | **Критерий** | **Уровень****достоверности****доказательств** | **Уровень****убедительности****рекомендаций** |
| 1 | Определение гормонального исследования | 2 | А |
| 2 | Исключение других заболеваний | 2 | А |
| 3 | Определение тестостерона  | 2 | А |
| 4 | Определение пролактина при подозрении на вторичный гипогонадизмвторичный  | 2 | А |
| 5 | Назначение тестостерон-заместительной терапии | 1 | А |
| 6 | Контроль уровня ПСА спустя 3, 6 и 12 месяцев, а в последующем – ежегодно.  |  2 | В |

# **Список литературы**

1.Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под общ. ред. Нишлага Э., Бере Г.М. — М.: 2005. — 554 с. [Nishlaga E., Bere GM, eds. *Andrology. Men's health and reproductive system dysfunction.* Moscow; 2005. 554 p. (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. – Т. 6. - №3 – С. 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 thPituitary Gland. 2010:169-192. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8\_12.

8.Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex Genetics in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism.*Front Horm Res.* 2010;39:142-153. doi: 10.1159/000312700.

9.Tuttelmann 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, EAA, 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 É, 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):28-3

32.Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specif ic 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.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.

36.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.

37.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.

38.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

39.Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin EndocMetab.* 2012;97(5):1554-1562. doi: 10.1210/jc.2011-3020.

40.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.

41.Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341(aug31 1):c4462-c4462. doi: 10.1136/bmj.c4462.

42.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.

43.Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, et al. What are the effect of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:109-123.doi: 10.1016/s0306- 4530(02)00130-0.

44. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary.* 2008;11(2):209-218. doi:10.1007/ s11102- 008-0106-6.

45.Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2014. - Т. 11. - №2 - С. 24-31. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. *Obesity and metabolism.* 2014;11(2):30-34. (in Russ. doi 10.14341/omet2014230-34.

46.Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.:Практическая медицина, 2006. [Dedov II, Kalinchenko SY. *Andropause in men* Moscow: Prakticheskaya Meditsyna; 2006. (in Russ.)]

47.Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин. // *Ожирение и метаболизм.* - 2009. – Т. 6. - №4 – С. 38-41. [Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Parfenova NS, Savel'eva LV.Kompleksnyy podkhod k lecheniyu ozhireniyai metabolicheskogo sindroma u muzhchin. *Obesity and metabolism.* 2009;6(4):38-41. (in Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4877.

48.Роживанов Р.В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии / в кн. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок // под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г. А. Москва, 2013.- с. 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. Moscow; 2013. P. 615-625. (in Russ.)]

49.Pechersky A. Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men. Cent European J Urol. 2014;67:397-404. do 10.5173/ceju.2014.04.art16.

50.Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. / под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г.А. Второе издание, исправленное и дополненное. - Москва, 2013.- с.

754-775. [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. Moscow; 2013. s. 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 Meta-Analysis 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 Meta-Analysis 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. IPASS: 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.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.

76.Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(44):743-750. doi: 10.3238/arztebl.2011.0743.

77.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.

78.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.

79.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.

80.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.

81.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.

82.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.

83.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.

84.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.

85.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.

86.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.

87.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.

88.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: 10.1517/14740338.2014.950653.89.Basaria S, Coviello AD, 89.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.

90.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.

91.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.

92.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.

93.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.

94.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.

# **Приложение А1**

**Состав рабочей группы**

**Председатель:**

Бурлак С.А. – главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, заведующий эндокринологическим отделением государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»

**Члены:**

Жеребцова Н.З. – врач - эндокринолог эндокринологического отделения государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Губина Т.И. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Дутка И.М. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Лягу А.А. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Сидченко Е.С. – ассистент кафедры терапии №2 медицинского факультета «Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провелэксперт по клиническому направлению «Эндокринология» Окушко Р.В. – кандидат медицинских наук, директор Государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж им. Л. А. Тарасевича»

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

# **Приложение А2**

# **Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

В основе данных клинических рекомендаций положены клинические рекомендации всероссийской общественной организации «Российской ассоциации эндокринологов», адаптированные экспертной группой ведущих специалистов эндокринологов Приднестровской Молдавской Республики.

Настоящие клинические документы несут рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления. Виды и объемы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законами о республиканском бюджете, при наличии источников финансирования, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объем диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач, в соответствии с требованиями к объему исследований при определенных заболеваниях, состояниях, с учетом возможностей лечебно-профилактической организации по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в пять лет или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Рекомендации к схемам применения и дозам лекарственных препаратов, прописаны в тексте данных клинических рекомендаций.

Настоящие клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативных правовых актов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года
№ 29-З «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);
2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);
3. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 6 мая 2021 года № 363 «Об утверждении Порядка разработки и применения клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи» (регистрационный № 10285 от 3 июня 2021 года) (САЗ 21-22).

# **Приложение Б**

# **Алгоритмы действия врача**



# **Приложение В**

# **Информация для пациента**

**Что такое гипогонадизм?**

Гипогонадизм – это заболевание, при котором снижена выработка мужских половых гормонов – андрогенов. Как правило, оно выражается не только в недоразвитии внутренних или наружных половых органов, но и вторичных половых признаков.

**Каковы симптомы гипогонадизма?**

Клинические проявления гипогонадизма зависят от возраста, в котором появилось заболевание, и степени андрогенной недостаточности. Нарушение продукции андрогенов во внутриутробном периоде может приводить к развитию двуполых наружных половых органов.

Признаков дефицита андрогенов множество. В частности, к ним относятся различные расстройства сексуальной функции: снижение либидо, эректильная дисфункция, расстройства оргазма и эякуляции, снижение фертильности эякулята.

Проявлениями заболевания могут быть вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства. Это внезапное покраснение (гиперемия) лица, шеи, верхней части туловища, а также чувство жара ("приливы"), колебания уровня артериального давления, головокружение и ощущения нехватки воздуха. А из психоэмоциональных проявлений - это повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабления памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности. Сопровождать заболевание могут такие соматические проявлении, как уменьшение мышечной массы и силы, увеличение жировой ткани, гинекомастия, уменьшение количества волос на лице и теле, истончение и атрофия кожи.

При некоторых формах гипогонадизма возможны проявления, характерные исключительно для данной патологии. Они зависят от возраста, в котором возникло заболевание и степени андрогенной недостаточности. Если поражение яичек произошло до полового созревания, то у больного развивается типичный евнухоидный синдром. Это высокий непропорциональный рост с удлинением конечностей, недоразвитием грудной клетки и плечевого пояса. Слабо развита скелетная мускулатура, подкожная жировая клетчатка распределена по женскому типу. Кожные покровы бледные, а вторичные половые признаки развиты слабо. Оволосение на лице и теле отсутствуют, гортань недоразвита, голос высокий.

Половые органы недоразвиты: малый размер полового члена, нет складок на мошонке, предстательная железа даже не определяется с помощью пальпации.

При вторичном гипогонадизме, кроме симптомов андрогенной недостаточности, часто наблюдается ожирение и недостаточность функций других желез внутренней секреции – щитовидной и коры надпочечников. Практически отсутствуют половое влечение и потенция.

Если нарушение функции яичек произошло после полового созревания, то симптомы заболевания выражены меньше, поскольку половые органы и костно-мышечный скелет уже сформировался. Но характерным признаком остается уменьшение яичек, снижение оволосения лица и тела, истончение кожи и утрата ее эластичности, развитие ожирения по женскому типу, нарушение половых функций, [бесплодие](http://doctorpiter.ru/articles/2654/), вегетативно-сосудистые расстройства.

Важным признаком гипогонадизма является мужское бесплодие, статистика говорит о том, что в почти 50 % случаев мужского бесплодия его причиной является именно гипогонадизм.

**Каковы причины гипогонадизма?**

Частыми причинами гипогонадизма являются: врожденное недоразвитие половых желез, их токсическое, инфекционное, лучевое поражение, а также нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Гипогонадизм бывает первичным и вторичным, болезнь имеет также гипер- и гипогонадотропные формы заболевания. Первичный гипогонадизм вызван дефектом самих яичек, то есть нарушением функции тестикулярной ткани, причиной которой явились хромосомные нарушения. В результате этого выработка андрогенов затрудняется или ее нет вовсе, что приводит к недоразвитию половых органов. Возникновение вторичного гипогонадизма обусловлено нарушением структуры гипофиза, снижением его гонадотропной функции или поражением гипоталамических центров, регулирующих деятельность гипофиза. Первичный гипогонадизм обычно развивается в раннем детском возрасте и сопровождается задержкой психического развития, а вторичный - психическими расстройствами. Как первичный, так и вторичный гипогонадизм могут быть врожденными и приобретенными.

Гипергонадотропный характеризуется повышенной секрецией тропных гормонов гипофиза, а гипогонадотропный – пониженной.

К причинам развития гипогонадизма относят недостаточность андрогенов, вызванную снижением количества вырабатываемых гормонов или нарушением их биосинтеза из-за патологии самих яичек. Это происходит в результате врожденного недоразвития половых желез, связанного с генетическими дефектами, например, дисгенезии (нарушение тканевой структуры) семенных канальцев, дисгенезии или аплазии яичек (анорхизм, монорхизм). Возникновению врожденной патологии способствует прием лекарств во время беременности. К гипогонадному состоянию также может привести нарушение опущения яичек.

Другой распространенной причиной, способствующей снижению выработки андрогенов, является токсическое воздействие химиотерапии, пестицидов, [алкоголя](http://doctorpiter.ru/articles/3075/), лекарственных средств (тетрациклинов и больших доз гормональных препаратов). К этому же результату могут привести тяжелые инфекционные заболевания - эпидемический паротит, коревой орхит, эпидидимит, деферентит, везикулит, а также лучевое поражение, возникшее в результате рентгеновского облучения или лучевой терапии. Различные повреждения яичек – травмы, перекрут семенного канатика, варикоцеле, заворот яичек – также играют не последнюю роль в уменьшении выработки тестостерона.

К вторичному гипогонадизму приводят воспалительные процессы, опухоли и сосудистые нарушения.

**Как диагностируют гипогонадизм?**

Диагностика гипогонадизма основана на общем осмотре пациента, поскольку о заболевании, прежде всего, свидетельствуют размеры и степень развития яичек, мошонки, полового члена, характер вторичного оволосения на лице и теле, состояние кожи, соотношение мышечной и жировой ткани, пропорции скелета, наличие и степень гинекомастии.

После осмотра врач назначает лабораторное исследование для подтверждения наличия гипогонадизма и выявления его причины. Оно состоит в проведении гормонального [анализа крови на тестостерон](http://doctorpiter.ru/diagnostics/82/), секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Измерение тестостерона рекомендуется делать в утренние часы, так как у здорового человека секреция тестостерона имеет выраженный ритм с максимальными уровнями гормона в ранние утренние часы, и минимальными - в послеобеденное время – с 15 до 17 часов.

Иногда для уточнения диагноза требуется определение других гормонов гипофиза (пролактин, ТТГ), половых гормонов и их предшественников (эстрадиол, дегидроэпиандростерон), генетический анализ (кариотипирование, обнаружение мутаций), анализ спермограммы, МРТ головного мозга.

Полная диагностика заболевания включает в себя и проведение [рентгенологического исследования](http://doctorpiter.ru/diagnostics/47/), особенно при гипогонадизме, развившемся до периода полового созревания.

**Как лечат гипогонадизм?**

Гипогонадизм – хроническое заболевание, которое полностью вылечить не удается, но возможно уменьшить симптомы андрогенной недостаточности. Лечение направлено на устранение причин, вызывавших заболевание. Оно назначается строго индивидуально.

Основная цель лечения - профилактика в отставании полового развития и бесплодия, если заболевание развилось, когда половое созревание уже завершено. Бесплодие, возникшее на фоне врожденного гипогонадизма или в период до завершения полового созревания, неизлечимо.

Выбор терапии зависит от клинической картины заболевания и степени выраженности его симптомов. Большое значение имеет наличие сопутствующей патологии, времени возникновения болезни и возраста, когда был поставлен диагноз.

Лечение взрослых пациентов состоит в коррекции недостаточности андрогенов и половой дисфункции. Длительная и постоянная терапия позволяет возобновить рост вторичных половых признаков и восстановить выработку андрогенов.