

Утверждено:
Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов»

_____ Президент академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Синдром гипогонадизма у мужчин

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: E29.1

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**
- **Межрегиональная общественная организация содействия охране здоровья населения «Мужское и репродуктивное здоровье»**

Оглавление	Error! Bookmark not defined.
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	8
2.3 Лабораторные диагностические исследования	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования	10
2.5. Иные диагностические исследования	10
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	11
3.1 Консервативное лечение	11
3.1.1 Немедикаментозная терапия.....	11
3.1.2. Медикаментозная терапия	12
3.2 Хирургическое лечение	15
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	15

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	15
6. Организация оказания медицинской помощи.....	16
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	17
Критерии оценки качества медицинской помощи	18
Список литературы	20
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	27
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	28
Приложение В. Информация для пациента	29
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	30
Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций.....	31

Список сокращений

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ПСА – простат-специфический антиген

Термины и определения

Орхидометр – прибор для измерения объема яичек.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [1,2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Если нарушена функция яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции, то такой гипогонадизм является первичным и гипергонадотропным (избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона). Если нарушена гипоталамо-гипофизарная функция без нарушения функции яичек, то такой гипогонадизм является вторичным и гипогонадотропным (недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона) [3]. Если нарушены как гипоталамо-гипофизарная функция, так и функция яичек и/или наблюдается нечувствительность рецепторного аппарата, то такой гипогонадизм является смешанным [4]. Еще один тип гипогонадизма, связанный с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады», развивается на фоне метаболических нарушений, что предполагает его потенциальную обратимость при их устранении, в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются необратимыми [1, 2].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5% [2]. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа распространенность гипогонадизма повышается до 30% [3,5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E29.1 Гипофункция яичек

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно этиологическому принципу гипогонадизм классифицируется на [6]:

- I. **первичный** (гипергонадотропный)
- II. **вторичный** (гипогонадотропный)
- III. **смешанный**
- IV. **обусловленный нарушением отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады»**

Предложена альтернативная классификация, основанная на выделении органического и функционального гипогонадизма. Органический гипогонадизм характеризуется любой доказанной патологией, затрагивающей гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, и его следует лечить с помощью гонадотропинов или тестостерона. Функциональный гипогонадизм возникает в отсутствии каких-либо признанных органических изменений в оси гипоталамус-гипофиз-гонады и должен лечиться, в первую очередь, путем устранения или улучшения сопутствующих заболеваний [7].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина, признаки и симптомы гипогонадизма могут быть скрыты вследствие физиологической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает по мере снижения плазменного уровня тестостерона [8]. Часто у пациентов развиваются снижение либидо и эректильная дисфункция [8]. Кроме того, при гипогонадизме часто развиваются многие из компонентов метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность [9, 10].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза: наличие клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона, а также выявление стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Основными симптомами, ассоциированными с дефицитом тестостерона, являются снижение либидо и эректильной функции, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей, переломы при небольшой травме [1, 2].

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** ориентироваться на два основных признака: снижение либидо и ухудшение эректильной функции [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** выявить и/или исключить сопутствующие заболевания, а также задать вопросы относительно фармакологической терапии, употреблении наркотических препаратов [11-16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: 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, неселективных бета-адреноблокаторов) [11-16].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** оценивать длину окружности талии, рост волос на теле, грудные железы, органы мошонки (размер яичек с помощью орхидометра и консистенцию яичек), половой член и предстательную железу [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** в качестве порогового значения, позволяющего разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** при уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 243 пмоль/л [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** забор крови для определения уровня тестостерона производить натощак, между 7 и 11 часами утра [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** в амбулаторной практике ежегодно определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (скрининг), вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона [5,11,16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Распространенность гипогонадизма при ожирении и сахарном диабете высокая, симптомы основного заболевания часто маскируют симптомы гипогонадизма, а сам по себе гипогонадизм ассоциирован с инсулинорезистентностью и ухудшением течения сахарного диабета 2 типа [5]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительное (в течение 2 лет) использование препаратов тестостерона у мужчин с гипогонадизмом на фоне изменения образа жизни лучше предотвращало развитие сахарного диабета 2 типа чем с плацебо [19]*

- **Рекомендуется** в амбулаторной практике определять уровни тестостерона у всех мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД) [20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Гипогонадизм является одним из значимых патогенетических факторов развития ЭД. Распространённость гипогонадизма у мужчин с ЭД достигает 37% [20].*

- **Рекомендуется** определение сывороточного уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) для оценки репродуктивного прогноза [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** при выявлении низкого уровня ЛГ дифференцировать вторичный гипогонадизм и гипогонадизм, связанный с нарушением механизма отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады», путем проведения пробы с кломифена цитратом [21].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *после определения исходных уровней ЛГ и общего тестостерона назначается кломифена цитрат в дозе 50 мг перорально утром, сразу после ночного сна, ежедневно сроком 10 дней. Далее повторно определяются уровни ЛГ и общего тестостерона – при их нормализации верифицируется нарушение отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады», а при отсутствии нормализации – вторичный гипогонадизм [22].*

- **Рекомендуется** определение уровней пролактина и тиреотропного гормона [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Симптомы гиперпролактинемии и гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами гипогонадизма [22,23].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** при выявлении гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гиперпролактинемией проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется консультация кардиолога при выявлении гипогонадизма у мужчин с тяжелой сердечной недостаточностью [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода лечения [6].

3.1.1 Немедикаментозная терапия

- Рекомендуется в случаях гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи в системе «гипофиз-гонады» при висцеральном ожирении, начать проведение лечения основного заболевания без применения препаратов тестостерона, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма, и в случае его персистенции или невозможности достижения целевых показателей лечения основного заболевания назначить лечение препаратами тестостерона [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Ограниченные данные позволяют предположить, что сочетание изменения образа жизни и терапии тестостероном у мужчин с симптомами гипогонадизма может привести к лучшим результатам по сравнению только с изменением образа жизни [26].*

Рекомендуется в случаях гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады при выраженной декомпенсации углеводного обмена, сначала компенсировать углеводный обмен, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма. Поэтому допустимо одновременное лечение гипогонадизма наряду с мероприятиями по компенсации углеводного обмена [11,16,27].

3.1.2. Медикаментозная терапия

- Рекомендуется назначение препаратов тестостерона при персистенции или необратимых вариантах гипогонадизма: первичном гипергонадотропном, вторичном гипогонадотропном, а также смешанном гипогонадизме [28,29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется назначение трансдермального препарата тестостерона в случаях гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания [6,24,25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Назначение короткодействующих препаратов тестостерона позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза [6,24,25].

- Рекомендуется при инициации терапии отдать предпочтение трансдермальным препаратам короткого действия над инъекционными препаратами длительного действия [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления во время терапии [30].

- Рекомендуется восстанавливать сывороточный уровень тестостерона до средне-нормальных значений, следует избегать супрафизиологических уровней тестостерона в крови [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** не назначать препараты тестостерона мужчинам с уровнем гематокрита >54%, которым терапия препаратами тестостерона противопоказана [31-33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной и/или предстательной железы, которым терапия препаратами тестостерона противопоказана [31,34-36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами [37]. Терапия тестостероном также не повышает риск развития рака предстательной железы [31].*

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам, которым необходима репродуктивная реабилитация [38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза вследствие отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус-гипофиз-гонады», при репродуктивной реабилитации пациента (мужском бесплодии) следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами или антиэстрогенами, а также использование методов вспомогательных репродуктивных технологий [38]. Рекомендации по использованию этих методов отражены в клинических рекомендациях по мужскому бесплодию.*

- **Рекомендуется** не проводить лечение препаратами тестостерона мужчинам с тяжелой застойной сердечной недостаточностью до момента разрешения застойной сердечной недостаточности [32, 39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

- **Трансдермальный тестостерон в виде геля (G03BA03)** – препарат первого выбора для лечения гипогонадизма, **рекомендуется** мужчинам в дебюте терапии, а также мужчинам с коморбидными заболеваниями. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: Препарат применяется ежедневно на кожу. Время оценки уровня тестостерона: через 2 – 4 часа с момента нанесения геля. Преимущества: равновесная концентрация тестостерона без колебаний, можно быстро отменить. Недостатки: раздражение кожи в месте применения, потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей, находящихся в тесном контакте [30].

- **Тестостерона раствор для внутримышечного введения (G03BA03)** – препарат для лечения гипогонадизма, **рекомендуется** мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную трансдермальную терапию, либо в случаях неэффективности. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Препарат применяется внутримышечно, каждые 10-14 недель. Время оценки уровня тестостерона: через 10-14 недель с момента инъекции. Преимущества: редкие инъекции, равновесная концентрация тестостерона после 3 – 5 инъекций. Недостатки: препарат длительного действия, нельзя быстро отменить, описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1-2 недель после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов [40].

- **Смесь эфиров тестостерона (G03BA03)** – препарат для лечения гипогонадизма, **рекомендуется** мужчинам с образом жизни, не позволяющим использовать ежедневную терапию, при отсутствии у них коморбидностей. Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена [41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Препарат применяется внутримышечно, каждые 2 – 4 недели. Время оценки уровня тестостерона: через 2 – 4 недели с момента инъекции. Преимущества: средняя продолжительность действия. Недостатки: вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов, редко дистанционные масляные эмболы [41].*

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** проводить мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, а далее ежегодно [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** определение уровня гематокрита исходно, далее в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно [42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** проводить мужчинам коррекцию терапии только при повторных значениях гематокрита >54% [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при повышении гематокрита более 54% снижение дозы препарата в случаях использования трансдермальной формы тестостерона, а в случаях использования инъекционных форм, рекомендуется их замена на трансдермальную форму [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** оценивать состояние предстательной железы у мужчин старше 40 лет путем ультразвукового исследования и/или пальцевого ректального исследования и по показателю общего ПСА исходно, далее в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно [35, 36, 45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Терапия тестостероном не увеличивает риск рака простаты. Если скрытый рак не обнаружен до начала терапии тестостероном, лечение может его выявить если отмечается раннее повышение уровня ПСА в течение 6-9 месяцев терапии [45].*

- **Рекомендуется** отмена медикаментозной терапии гипогонадизма при выявлении объемных образований в простате или патологическом повышении уровня ПСА. При последующем исключении рака простаты терапия может быть возобновлена [46-48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** осмотр грудных желез исходно, в первый год терапии 1 раз в 3 месяца, далее ежегодно [34, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** отменить медикаментозное лечение гипогонадизма при подозрении или выявлении рака грудных желез [34, 37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

6. Организация оказания медицинской помощи

Помощь амбулаторная. Госпитализация не предусмотрена.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительной информации, влияющей на течение и исход заболевания/состояния, нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	3	B
2	Выполнено визуальное исследование в эндокринологии	3	B
3	Выполнен осмотр грудных желез и половых органов	3	B
4	Выполнено определение общего тестостерона крови	2	A
5	Выполнено определение глобулина, связывающего половые стероиды, при уровне общего тестостерона 8-12 нмоль/л	2	A
6	Выполнен расчет уровня свободного тестостерона, при уровне общего тестостерона 8-12 нмоль/л	2	A
7	Выполнен скрининг дефицита тестостерона при висцеральном ожирении и сахарном диабете 2 типа	3	B
8	Выполнен скрининг дефицита тестостерона при эректильной дисфункции	2	B
9	Выполнено определение уровня ЛГ при выявлении гипогонадизма	3	B
10	Выполнено дифференцирование форм гипогонадизма при выявлении низкого уровня ЛГ	3	B
11	Выполнено определение уровня пролактина и тиреотропного гормона при выявлении гипогонадизма	3	B
12	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга при выявлении гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гиперпролактинемией	3	B
13	Выполнена консультация кардиолога при выявлении гипогонадизма и тяжелой застойной сердечной недостаточности	5	C
14	Выполнено лечение основного заболевания при выявлении гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады	5	C
15	Выполнено назначение препаратов тестостерона при персистенции или/необратимости гипогонадизма	1	A
16	Достигнуто восстановление уровня тестостерона до средне-нормальных значений	3	B
17	Выполнено исключение пациентов с повышенным уровнем гематокрита, застойной сердечной недостаточностью, раком простаты	1	A

	или грудной железы, а также планирующих репродуктивную реабилитацию		
18	Выполнено наблюдение пациента 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	3	В
19	Выполнено определение уровней гематокрита исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	3	В
20	Проведена коррекция лечения при выявлении уровня гематокрита более 54%	4	С
21	Выполнено определение уровня ПСА (у мужчин старше 40 лет) исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	2	А
22	Выполнено ультразвуковое исследование простаты и/или пальцевое ректальное исследование простаты (у мужчин старше 40 лет) исходно, далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	2	А
23	Выполнена отмена препаратов при выявлении или подозрении рака простаты	3	В
24	Выполнен осмотр грудных желез 1 раз в 3 месяца в первый год лечения, далее ежегодно	2	А
25	Выполнена отмена препаратов при выявлении или подозрении рака грудной железы	2	А

Список литературы

1. 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.
2. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al.; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508–16.
3. Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, Sharma SK, Majumdar A, Shah P, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus // *Indian J Endocr Metab* 2017;21:64-70. DOI: 10.4103/2230-8210.196008.
4. Beatrice A, Dutta D, Kumar M, Siddegowda K, Sinha S, Ray S, Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 481–486. DOI <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>).
5. Ding E.L., Song Y., Mafrk V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*, 2006.-Vol.295 (11).-p.1288-99.
6. 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.)]
7. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1; 102(3):1067-1075.
8. 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.
9. Tan WS, Ng CJ, Khoo EM, et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). *Aging Male* 2011;14:231–6.

10. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, et al. Is low Testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology* 2013;82:814–19.
11. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, Chen KC, Wang CY, Hsieh JT, Yu HJ, Liu SP. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men // *J Sex Med.* 2015 Feb;12(2):389-97. doi: 10.1111/jsm.12777.
12. 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.
13. 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.
14. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341(aug31 1):c4462-c4462. doi: 10.1136/bmj.c4462.
15. 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.
16. 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.
17. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts // *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;96(8):2430-9.
18. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods // *Steroids* 2009 Jun;74(6):498-503.
19. Wittert G, Bracken K, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):32-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3. PMID: 33338415.)
20. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009;151: 650–61
21. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Кравцова Н. С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с

- гипогонадизмом. Проблемы эндокринологии. 2016;62(1):35-37. doi:10.14341/probl201662135-37
22. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):28-31.
 23. 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.
 24. 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.)]
 25. 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.
 26. Corona, G., et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*, 2015. 418 Pt 2: 120.
 27. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019 DOI: 10.14341/DM221S1
 28. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun;91(6):2011-6.
 29. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Sep;63(3):280-93.
 30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse event associated with testosterone administration // *New Engl J Med* 2010 Jul;363(2):109-22.
34. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep* 2010 Nov;24(5):1115-20.
35. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
36. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2351-61.
37. 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.
38. Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clin North Am.* 2016 May;43(2):195-202. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.006. Epub 2016 Mar 19. PMID: 27132576.
39. 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.
40. 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.
41. Giagulli VA, Triggiani V, Corona G, Carbone D, Licchelli B, Tafaro E, Resta F, Sabbà C, Maggi M, Guastamacchia E. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. *Curr Pharm Des.* 2011;17(15):1500-11. doi: 10.2174/138161211796197160.

42. 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.
43. 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.
44. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Гематологические и урологические аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. - 2009. - № 6, том 55.- с. 31-35.
45. Kardoust Parizi, M., *et al.* Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2019. 37: 637.
46. Morgentaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol* 2010 Oct;184(4):1257-60.
47. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004 Sept;172(3):920-2.
48. Sarodsy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachithrapy. *Cancer* 2007 Feb;109(3):536-41.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Дедов И.И., профессор, академик РАН, Москва

Мокрышева Н.Г., профессор, член-корреспондент РАН, Москва

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Мельниченко Г.А., профессор, академик РАН, Москва

Роживанов Р. В., д.м.н., Москва

Камалов А.А., профессор, академик РАН, Москва

Мкртумян А.М., д. м. н., профессор, Москва

Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Ворохобина Н. В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Андреева Е.Н., д.м.н., профессор, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Бабенко А.Ю., д. м. н., Санкт-Петербург

Боголюбов С.В., к. м. н., Москва

Волков С.Н., к. м. н., Москва

Зилов А.В., к.м.н., Москва

Золоедов В.И., д. м. н., профессор, Воронеж

Коган М.И., д. м. н., профессор, Ростов-на-дону

Ладыгина Д.О., к.м.н., Москва

Один В.И., д. м. н., профессор, Санкт-Петербург

Петунина Н.А., д. м. н., профессор, член-корр. РАН, Москва

Терехова А.Л., к.м.н., Москва

Хрипун И.А., к. м. н., Ростов-на-дону

Шестакова М.В., д.м.н., профессор, академик РАН, Москва

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи - эндокринологи
2. врачи - урологи
3. врачи общей практики

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

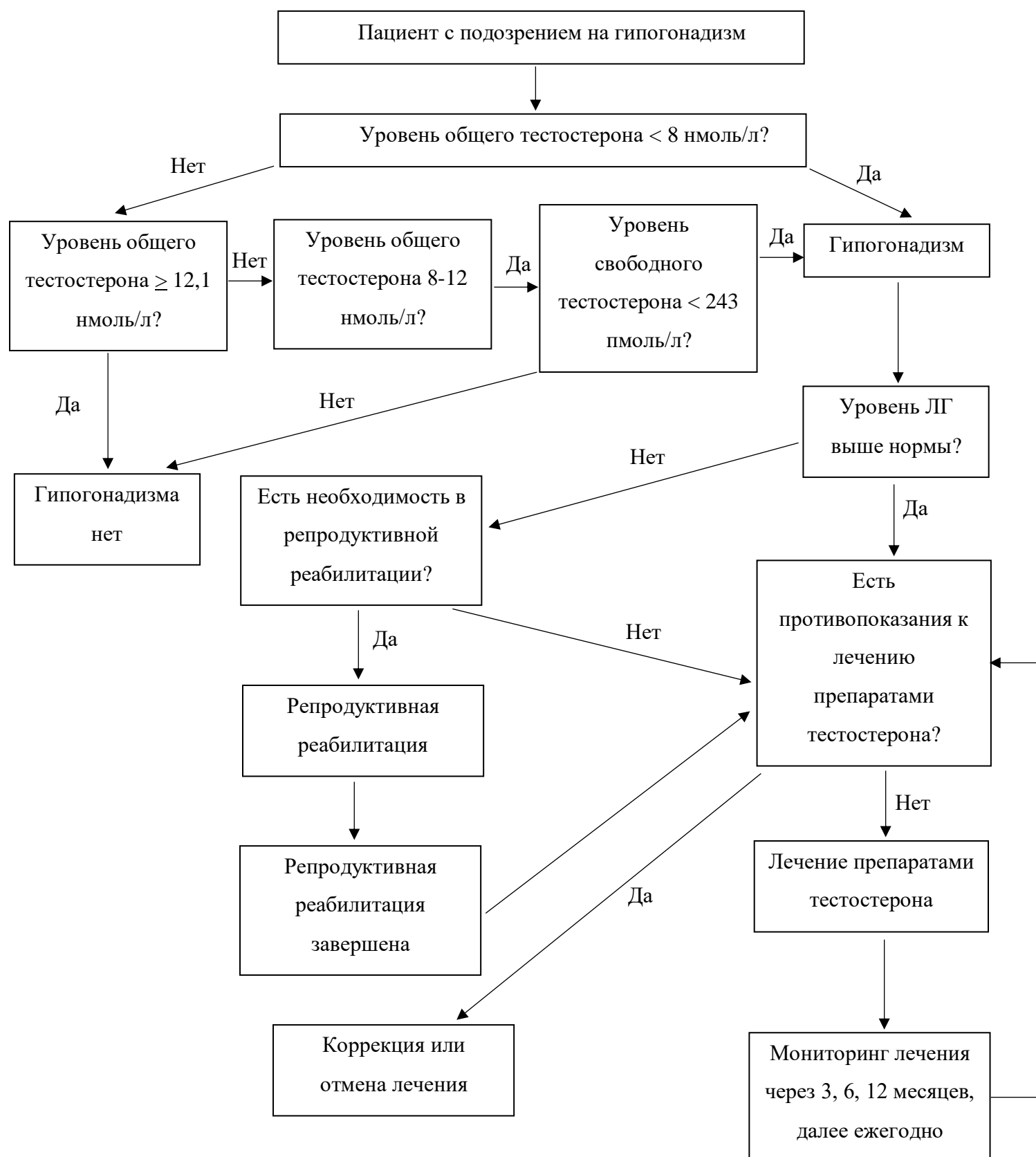
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Не предусмотрены.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Наряду с врожденными и приобретенными формами заболевания, обусловленными патологией других органов, гипогонадизм может развиваться и у здоровых мужчин (после 30 лет). Практически у каждого мужчины происходит постепенное (на 1–2% в год) снижение концентрации тестостерона в организме. В тот момент, когда концентрация тестостерона оказывается ниже нормальных значений, проявляются клинические симптомы недостаточности тестостерона, к которым относят: снижение полового влечения, нарушение эрекции, расстройства оргазма, расстройства эякуляции, бесплодие; уменьшение мышечной массы и силы, увеличение количества жировой ткани (ожирение), снижение плотности костной ткани (остеопороз), увеличение грудных желёз (гинекомастия), уменьшение количества волос на лице и теле, истончение и атрофия кожи; чувство жара, «приливы», внезапная гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, колебания артериального давления, боли в сердце, головокружение, чувство нехватки воздуха; повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности. Для постановки диагноза синдрома гипогонадизма проводят: осмотр (консультацию андролога) и гормональный анализ крови. Методы лечения — терапия препаратами тестостерона. Лечение, как правило, проводят пожизненно. Необходимо как можно раньше начинать лечение, чтобы предотвратить появление симптомов и тяжёлых последствий недостатка тестостерона. Гормональная терапия устраняет большинство клинических проявлений гипогонадизма.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не предусмотрено.

**Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к
проекту клинических рекомендаций**

Рецензия на проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин»

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР «Синдром гипогонадизма у мужчин» предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес rrozhivanov@mail.ru в срок до « 15 сентября » 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.