

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	7
Посвящение	9
Авторы	11
Список сокращений и условных обозначений	13
Вступление	15
1. Введение: политическое признание тестостерона	18
<i>Дэвид Р. Эдвардс</i>	
2. Диагноз гипогонадизма и используемая терминология	25
<i>Патриция Е.С. Шартау</i>	
3. Сложности, возникающие при измерениях тестостерона и определении референсных значений у мужчин	37
<i>Марк Ливингстон, Рейчел Маррингтон</i>	
4. Возрастной дефицит тестостерона: динамика уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и роль расчетного свободного тестостерона	59
<i>Ричард К. Стрендж, Натан Лорд, Амро Мааруф, Джеффри И. Хакетт, Сударшан Рамачандран</i>	
5. Возрастной дефицит тестостерона, развитие сахарного диабета и смертность	71
<i>Амро Мааруф, Натан Лорд, Сударшан Рамачандран</i>	
6. Тестостерон, ожирение и метаболическая дисфункция	82
<i>Томас М. Барбер, Хансон Петра, Мартин О. Вайкерт</i>	
7. Тестостерон и анемия	95
<i>Тхару Тхаракан, Сукс Минхас, Чанна Н. Джаясена</i>	
8. Зависимость между гематокритом и медицинскими исходами	102
<i>Ричард К. Стрендж, Натан Лорд, Амро Мааруф, Джеффри И. Хакетт, Сударшан Рамачандран</i>	
9. Терапия тестостероном при сахарном диабете	115
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
10. Диагностика и лечение гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом	134
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	

11. Руководства по применению тестостерона при сахарном диабете 2-го типа	148
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
12. Тестостерон и сердечно-сосудистые заболевания: оценка благоприятных эффектов и рисков.	159
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
13. Роль ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при гипогонадизме и сахарном диабете	181
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
14. Гипогонадизм и фертильность: альтернативные варианты терапии . . .	197
<i>Роуланд В. Рис</i>	
15. Тестостерон и предстательная железа	204
<i>Роуланд В. Рис</i>	
16. Тестостерон, снижение функционального статуса, настроение и качество жизни	214
<i>Адриан Хилд</i>	
17. Остеопороз и уровень тестостерона сыворотки: роль терапии тестостероном.	223
<i>Майкл Кирби, Джеффри И. Хакетт</i>	
18. Тестостерон, сахарный диабет и COVID-19	231
<i>Адриан Хилд</i>	
19. Будущие направления в изучении гипогонадизма, сахарного диабета и роли чувствительности андрогенных рецепторов	243
<i>Т. Хью Джонс</i>	
20. Опиоиды, тестостерон и мужское здоровье	256
<i>Джанин Дэвид, Майкл Кирби</i>	
21. Клинические примеры применения тестостерона.	270
<i>Джанин Дэвид</i>	
Приложения	283
Предметный указатель	291

Введение: политическое признание тестостерона

1

Дэвид Р. Эдвардс

■ Тестостерон — это далеко не только про секс

Я подозреваю, что если бы не было стойкой ассоциации между тестостероном и сексуальной функцией, писать эту главу и не понадобилось бы. Кроме того, то вялотекущее обсуждение в средствах массовой информации и медицинском сообществе проведения терапии тестостероном, которое периодически вспыхивает с новой активностью, вероятно, уже утратило бы актуальность.

Тестостерон — то слово, которое в своей повседневной жизни любят, не задумываясь, использовать люди, не так много о нем знающие. Можно услышать комментарии уровня «мужская агрессия, обусловленная тестостероном». Быстрый поиск по сети Интернет позволил найти комментарии, подобные нижеприведенному, в словаре современной городской лексики: «Во время войны дедушка обезумел под воздействием тестостерона, убивая множество врагов» [1]. Часто общественность слышит о тестостероне лишь в негативном ключе. Когда Abdulmaged Traish брал интервью у Abraham Morgentaler и задал вопрос о связи между тестостероном и отрицательными эмоциями, последний заявил: «Подобное представление дополнительно усугубляется теми рекламными объявлениями, которые показывают по телевидению или в других средствах массовой информации, для промоции добавок, про которые, полагаю, заявляется, будто они увеличивают уровни тестостерона, чтобы мужчины стали более “мужественными”» [2].

Если говорить об определении «мужественности», это не означает мужскую агрессию: в таком случае терапия тестостероном превращала бы мужчин в своего рода «буйных боевых слонов» либо приводила бы к сексуальным домогательствам и насилию. Но ведь «мужество» — термин одобрительный и используется в тех случаях, когда мужчина собой доволен, чувствует себя сильным физически и психически, заслуживает уважения своей партнерши и демонстрирует те признаки, которые приветствуются обществом. Когда я общаюсь с партнершами пациентов, у которых снижены уровни тестостерона, они часто говорят: «Он потерял свой шарм» или «Хочу, чтобы он вновь стал сильным и поддерживал меня». Один из моих пациентов, у которого клиническая симптоматика сопровождалась крайне низкими лабораторными показателями, говорящими о ДТ, описал себя как «слабое и немощное создание».

Одним из факторов, подлившим масло в огонь той критики, которой подвергнут тестостерон, стало его неадекватное применение молодыми мужчинами, особенно увлекающимися бодибилдингом и спортом. Эти атлеты и так называемые спортсмены прибегают к таким уловкам, как прием анаболических андрогенных стероидов, чтобы получить конкурентное преимущество над соперниками, увеличив мышечную массу и, таким образом, физическую силу. Клиницисты, обладающие медицинской квалификацией, усугубляют эту проблему, способствуя скрытому и неадекватному применению тестостерона путем выписки рецептов так называемым олимпийцам. Применение анаболических андрогенных стероидов стало своего рода международным политическим «футболом», в который играют различные государства, обвиняя друг друга в обмане, исключая конкурентов или отзывая медали. Страны, атлеты которых обвинены в допинге, в свою очередь, выступают с громкими отрицаниями и заявлениями о неправильном проведении тестов или фальсификации результатов. Вызывает беспокойство растущее применение анаболических андрогенных стероидов для улучшения внешнего вида и по соображениям косметического характера в Великобритании [3]. Иногда представители медицинской профессии виновны в нелегальном назначении тестостерона подобным пациентам и мужчинам с физиологически нормальными уровнями тестостерона, у которых отсутствуют как объективные проявления, так и жалобы на ДТ.

В процессе написания этой главы как раз разгорелся очередной скандал, в котором замешаны политика/спорт/средства массовой информации/тестостерон: заявлено, что первый атлет-трансгендер будет выступать на Олимпийских играх. Тремя ключевыми компонентами, обязательными для спортивной конкуренции, являются инклюзивность, беспристрастность и безопасность. Согласно требованиям Международного олимпийского комитета, транс-женщина может соревноваться с другими женщинами, если уровни тестостерона у нее составляют менее 10 нмоль/л на протяжении года. Критики при этом отмечают, что следует также принимать во внимание мышечную массу, мышечную силу и плотность костей. Таким образом, инклюзивность в данном случае достигается в ущерб беспристрастности по отношению как к транс-женщинам, так и к биологическим женщинам. Для меня попытка удовлетворить все задействованные стороны в настоящее время представляется неразрешимой проблемой.

Быстрый случайный опрос десяти случайных взрослых «прохожих на улице» на тему «Что Вам первое приходит в голову, когда Вы слышите слово тестостерон?» позволил получить следующие результаты. Шесть сказали «секс», а четыре — «агрессия». Общество в целом не обладает информацией о таком медицинском состоянии, как ДТ, который может нарушать не только общее состояние здоровья, но и качество жизни подобного пациента [4].

Многие медицинские работники, по всей видимости, не склонны осуществлять проактивный поиск ДТ в группах риска, например у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), среди которых распространенность ДТ составляет 40% [5]. Вместе с тем при опросе оказалось, что большинство назначают в рамках ежегодного обследования проверку функции щитовидной железы, хотя частота выявления заболеваний щитовидной железы намного ниже.

■ Средства массовой информации и тестостерон

Средства массовой информации с тестостероном по-прежнему находятся в сложных отношениях, описываемых словами «любовь, переходящая в ненависть»: на одной неделе его могут превозносить до небес, а уже на следующей — обвинять во всех смертных грехах. Рис. 1.1 и 1.2 являются достаточно типичными и иллюстрируют заголовки, помогающие понять два экстремальных значения спектра, в который укладываются публикации в прессе. Средствам массовой информации нравится использовать выражение «мужская менопауза», поскольку оно хорошо звучит в печатном издании. Но термин «мужская менопауза» неадекватен хотя бы потому, что у мужчин отсутствуют «менструации» (месячные), а ДТ лишь в редких случаях (например, после оперативного вмешательства или травмы) падает столь внезапно, что для этого подходил бы термин «пауза».



Рис. 1.1. Peta Bee, The Times, 15 июня 2021 г.



Рис. 1.2. Shaun Wooller, The Sun, 24 сентября 2016 г.

Возможно, едва ли полезно мужчинам читать заголовки в таком духе «Мне удалось восстановить силы: вот как тестостерон-заместительная терапия меняет жизнь мужчины» в общенациональных газетах [6]. Учитывая связь с сексуальными аспектами и неизбежное смущение, вытекающее из этого, может возникнуть тенденция к тому, что эти мужчины будут становиться жертвами шарлатанов, обращаясь в сомнительные частные клиники или пытаясь заказать тестостерон онлайн. Часто такие мужчины упускают возможность надлежащего обследования и выпадают из-под дальнейшего наблюдения.

Если же мужчины посетят добросовестного клинициста в рамках Национальной системы здравоохранения, другой заголовок заставит их почувствовать свою вину: «Рост потребностей в назначении тестостерона в Национальной системе здравоохранения стоит налогоплательщикам 20 млн фунтов стерлингов» [7]. В этой статье делался вывод о том, что «ожирение, стресс и диабет

в условиях старения организма могут приводить к снижению тестостерона», и эти проявления можно уменьшить, «добившись надлежащего контроля над этими состояниями», а следовательно, тестостерон назначать не следует. Вместе с тем мой клинический опыт говорит о том, что, хотя пациенты с ДТ, ожирением и СД2 в курсе наличия этих состояний и проходят адекватное лечение, включая фармакотерапию, целевые значения массы тела и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для них практически недостижимы. Вместе с тем, если им назначить терапию тестостероном, они постепенно достигают указанных целей. Согласно работе Haider et al. [8], терапия тестостероном позволила добиться ремиссии более чем у трети участников исследования с СД2 на фоне гипогонадизма. В то же время в контрольной группе не наблюдалось ни ремиссий СД2, ни снижения уровней HbA_{1c} или глюкозы. Кроме того, в группе терапии тестостероном было меньше случаев смертельных исходов, ИМ, инсульта и осложнений сахарного диабета по сравнению с контрольной группой.

Разве это не заслуживало того, чтобы попасть в новостные заголовки? Вероятно, все дело в том имидже тестостерона, который сформировался за прошедшие годы.

■ Дефицит тестостерона: очередное псевдосостояние?

Иногда фармацевтические компании обвиняют в «навязывании повестки», например в виде создания концепции ДТ как очередного «псевдосостояния», с целью осуществления промоций своих препаратов неподготовленной публике и манипулятивного воздействия на медицинских работников таким образом, чтобы они стали назначать его. Такие люди, скептически настроенные по отношению к фармацевтической отрасли, считают, что интерес к тестостерону возник лишь недавно в связи с желанием производителей лекарственных препаратов найти методы лечения «последствий неправильного образа жизни». В то же время ничто не может быть дальше от реальности, ведь даже в текстах, написанных много столетий назад, описана взаимосвязь яичек с сексуальной функцией. Аналогичным образом афродизиаки в виде пилюль, порошков и отваров для улучшения функции пениса встречались в преданиях и рецептах многих культур на протяжении столетий. **Древнеиндийский медик и писатель Сушрута в 140 г. до нашей эры писал:** «Употребив яички козла с солью и измельченным стручковым перцем (Pippali) (в достаточном количестве), обжаренные в очищенном масле из взбитых сливок (но не из молочных сгустков), мужчина сможет удовлетворить сотню женщин» (Сушрута-Самхита, том 4: Cikitsasthana, автор — Kaviraj Kunja Lal Bhishagratna, 1911 г.).

В работах Леонардо да Винчи [9] XVI в. сбоку от анатомических рисунков встречается надпись «Разве не яички отвечают за страсть?».

В 1767 г. John Hunter провел первую документированную трансплантацию семенников петуха в брюшную полость курицы. Arnold Berthold в 1849 г. сделал вывод о том, что вещество, вырабатываемое в яичках, изменяло поведенческие и сексуальные характеристики, и это влияние реализовывалось именно через кровоток. Своего рода энтузиастом «пересадок органов» в 1920-х годах был

Сергей Воронов, который готовил семенники обезьян и приживлял их на капсулу яичек человека. Судя по всему, он прооперировал 300 мужчин, заявляя, что секреция гормонов продолжалась 1–2 года, ослабевая с течением времени в связи с фиброзом трансплантата.

Между тем поиск действующего вещества набирал обороты. В 1927 г. Lemuel Clyde McGee продемонстрировал наличие биологически активного вещества в бычьих семенниках. Первые 15 г андрогена были выделены из мочи, полученной у полицейского, объемом примерно от 15 000 до 25 000 л. В Нидерландах группа исследователей, в состав которой входили Karoly David, Elizabeth Dingemanse, Janos Freud и Ernst Laqueur, использовала несколько тонн бычьих семенников для выделения главного продукта секреции из яичек, который и оказался основным андрогеном в крови; в 1935 г. ему было присвоено название «тестостерон». Само слово «тестостерон» состоит из следующих элементов: «тесто» (testes — яички), «стер» (стерол) и «он» (кетон). В том же году успешными публикациями увенчались работы над химическим синтезом тестостерона, проводимые тремя независимыми группами ученых под руководством Adolf Butenandt, Ernst Laqueur и Leopold Ruzicka. Как биохимические исследования, увенчавшиеся открытием самого вещества, так и его химический синтез ознаменовали собой расцвет современной эндокринологии, открыв «окно терапевтических возможностей» применения половых гормонов; возможно, при этом действительно наблюдался избыточный энтузиазм — подобные препараты назначались пациентам, надеявшимся на «многообещающие перспективы» в виде «омоложения». Подобные риски отмечались уже в 1939 г. в журнале Американской медицинской ассоциации (Journal of the American Medical Association); ниже приведен текст их редакционной статьи:

«В последнее время в медицинских журналах стали размещать большое число статей, в которых заявляется о наличии климакса у мужчин среднего возраста. Фармацевтические производители распространяют брошюры, подробно описывающие неблагоприятные изменения, происходящие в мужском организме в процессе старения. Без особого стеснения в этих же брошюрах рекомендуется прибегнуть к помощи мужского полового гормона — субстанции, преподносимой в качестве истинного эликсира молодости и якобы способной если не предотвратить, то хотя бы скомпенсировать то угасание, которое в противном случае окажется неизбежным» [10].

При этом сформирована неправильная точка зрения, согласно которой тестостерон воспринимается исключительно в качестве полового гормона. Хотя действительно он влияет на половое влечение и сексуальную функцию, как и многие гормоны, влияет на различные аспекты жизнедеятельности. Эти многочисленные характеристики и будут рассмотрены в следующих главах.

■ Интернет: друг или враг?

По той или иной причине наши пациенты неизбежно обращаются к Интернету в поисках информации по медицинским вопросам. Хотя социальные сети можно использовать в качестве мощного образовательного инструмента не только для пациентов, но и для медицинских работников, столь же легко

он может оказаться крайне опасным источником дезинформации. Сам по себе термин «дезинформация» понимается как «ложная информация, преднамеренно и зачастую скрытно распространяемая с целью повлиять на общественное мнение или заслонить правду» [11]. Одной из причин, вынуждающих мужчин с затруднениями в сексуальной сфере искать помощь в Интернете до обращения к врачу, может стать стеснительность [12]. В работе Warren et al. [13] проведена оценка достоверности содержащихся в YouTube видео на тему мужского гипогонадизма и терапии тестостероном, а также их использования пациентами. Был сделан вывод о том, что большинство содержащихся в YouTube видео недостоверны, хотя некоторые из них оказались достоверными. Видео с участием врача были более достоверными и беспристрастными, но в то же время получали меньше просмотров, чем недостоверные видео. Было также отмечено, что многие пациенты (более 38 млн просмотров) использовали видео в YouTube в качестве источника информации о мужском гипогонадизме и терапии тестостероном. К сожалению, полученные результаты в целом соответствовали ранее проводившимся исследованиям содержащихся в YouTube видео и информации о сексуальном здоровье. Во многих странах и международных группах рассматривались возможные механизмы надзора за теми платформами, на которых размещаются социальные сети [14]. Когда стало ясно, что судебные иски не способны стать эффективным инструментом борьбы с дезинформацией сети Интернет, в работе Sableman был рассмотрен вопрос о том, можно ли мотивировать сами компании, которым принадлежат социальные сети, перевести эти сложности в контролируемое русло. Однако был сделан неутешительный вывод: *«Вкратце можно отметить, что процедуры внутренней цензуры, самостоятельно проводимой компаниями, которым принадлежат платформы, едва ли способны устранить политическую дезинформацию со страниц этих социальных сетей»* [15]. И если так обстоят дела в сети Интернет с политическими вопросами, небеспопеченны ли надежды медицинского сообщества на какой-либо успех в борьбе с размещаемыми в YouTube недостоверными видео?

■ Мифы прошлого и будущие перспективы применения тестостерона

Наибольшее опасение врачей вызывают два мифа вокруг тестостерона. Одному из них уже более 80 лет, и он практически «высечен в камне». Речь идет о связи между тестостероном и развитием рака предстательной железы (РПЖ). Вторым мифом, возникшим в 2013–2014 гг., стало выдвинутое обвинение, согласно которому терапия тестостероном якобы повышает сердечно-сосудистый риск, включая ИМ, инсульт и смертность. Оба обвинения потрясли представителей медицинского сообщества, вызвали переполох в средствах массовой информации и юридических кругах, в конечном итоге лишив возможности получать терапию тестостероном именно тех пациентов, которые нуждались в ней. Подробнее эти темы рассматриваются ниже в данной книге вместе с соответствующими литературными источниками. При этом совокупность доказательных данных позволяет говорить об отсутствии увеличения риска как РПЖ, так и сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном.

Терапия тестостероном обладает разнообразными эффектами, затрагивающими множество функций организма. Именно это, вплоть до недавнего времени, и являлось одной из основных сложностей, затруднявших распространение научно-доказательных данных в медицинском сообществе. При этом каждая медицинская специальность при обучении студентов, в клинической работе, в своих профессиональных ассоциациях, журналах и на конференциях рассматривала вопрос по-своему. В связи с этим коммуникации, обмен опытом, научная работа и анализ клинических случаев стали фрагментированными. Можно надеяться на то, что увеличение числа журналов, конференций и образовательных программ, объединяющих врачей различных специальностей, позволит им проводить научный анализ совместно; в свою очередь, это позволит доводить консенсус, полученный на основе достоверной информации, до клиницистов, средств массовой информации и пациентов.

Аргументация критиков, выступающих против ТЗТ, основана на следующем положении: если старение — естественный процесс, зачем нужны лекарства? Вместе с тем полученные результаты говорят о том, что у 75% мужчин в пожилом возрасте сохраняются нормальные уровни тестостерона [16]. Если рассматривать организм человека целостно, нельзя не обратить внимание, что стоматологи, например, не отказываются лечить пациентов, у которых начинают расшатываться и выпадать зубы. А когда страдают слух, зрение и суставы — разве клиницисты отказываются помогать таким пациентам? Что касается заместительной терапии тироксином, врачи общей практики рутинно и по собственной инициативе проверяют функцию щитовидной железы в группах риска, а при необходимости назначают заместительную терапию и отслеживают ее проведение. Часто назначается инсулин для лечения сахарного диабета; при наличии показаний женщинам предлагается гормональная заместительная терапия (менопаузальная гормональная терапия).

Безусловно, в интересах пациентов и их близких мы обязаны, строго соблюдая имеющиеся руководства [17], активно искать случаи ДТ, проводить соответствующее обследование и лечение с целью поддержания физиологических уровней, а также последующий мониторинг. Эта работа должна проводиться в рамках структуры государственной системы здравоохранения (каковой является, в частности, Национальная служба здравоохранения в Великобритании) или надлежащим образом аккредитованного добросовестного частного лечебного учреждения. Требуется провести образовательную работу с пациентами, клиницистами и средствами массовой информации, чтобы продемонстрировать им, что важность тестостерона выходит далеко за рамки сексуальной функции.

■ Список литературы

