



Контрольная форма запроса на терапевтическое использование (ТИ):

### Гипогонадизм у мужчин

*Запрещенные вещества: Тестостерон, хорионический гонадотропин (ХГЧ)*

Данная контрольная форма предназначена для ознакомления спортсмена и его врача с требованиями к запросу на ТИ, которая позволяет КТИ оценить, удовлетворяются ли соответствующие критерии Международного стандарта по терапевтическому использованию (МСТИ).

Обратите внимание, что одной только заполненной формы запроса на ТИ недостаточно; ДОЛЖНЫ быть представлены подтверждающие документы. Заполненный запрос на ТИ и контрольная форма НЕ гарантируют получение разрешения на ТИ. Однако в некоторых случаях корректный запрос может не включать каждый элемент из контрольной формы.

<input type="checkbox"/>	<b>Форма запроса на ТИ должна включать:</b>
<input type="checkbox"/>	Все разделы должны заполняться разборчивым почерком
<input type="checkbox"/>	Вся информация должна быть представлена на русском
<input type="checkbox"/>	Подпись лечащего врача
<input type="checkbox"/>	Подпись спортсмена
<input type="checkbox"/>	<b>Медицинское заключение</b> должно включать следующие детали:
<input type="checkbox"/>	История болезни: развитие в пубертатном периоде; частота половой активности и либидо, включая данные о продолжительности и тяжести любых проблем; эрекция и/или эякуляция; приливы/потливость; тестикулярные нарушения; черепно-мозговые травмы, (если были); орхит; задержка полового созревания у членов семьи (если имеется); неспецифические симптомы (позитивные или негативные).
<input type="checkbox"/>	Результаты объективного обследования: гинекомастия; степень оволосения (подмышечные и лобковые области), уменьшение частоты бритья; объем яичек, измеренный с помощью орхидометра или ультразвука; рост, вес, ИМТ; состояние развития мышечной системы и ее тонус (необходимо учитывать и описать)
<input type="checkbox"/>	Интерпретация лечащим врачом (предпочтительно эндокринологом со специализацией в андрологии) истории заболевания, материалов и результатов лабораторных исследований
<input type="checkbox"/>	Диагноз: первичный или вторичный гипогонадизм; органический или функциональный (обратите внимание, что разрешение на ТИ будет предоставлено только в случае органической патологии).
<input type="checkbox"/>	Назначенная субстанция (тестостерон и хорионический гонадотропин запрещены), указать дозировку, частоту и способ применения
<input type="checkbox"/>	План лечения и контроля
<input type="checkbox"/>	Доказательства контроля/наблюдения за спортсменом квалифицированным врачом в период лечения
<input type="checkbox"/>	<b>Результаты диагностических исследований должны включать копии:</b>
<input type="checkbox"/>	Лабораторные тесты (натощак до 10 часов утра, не менее двух анализов в течение 4-х недель с интервалом не менее 1 недели между исследованиями): концентрация общего тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) - в плазме крови.
<input type="checkbox"/>	<b>Дополнительная информация, включая:</b>
<input type="checkbox"/>	Анализ спермы, включая содержание сперматозоидов, если имеются проблемы с фертильностью
<input type="checkbox"/>	Ингибин В (когда предполагается врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм или конституциональная задержка полового созревания)
<input type="checkbox"/>	МРТ гипофиза с контрастом и без; тесты функционального состояния гипофиза (по показаниям) - например, уровень кортизола утром, тест стимуляции АКТГ, ТТГ, свободный Т4, пролактин

<input type="checkbox"/>	Другие диагностические тесты для выявления органической этиологии вторичного гипогонадизма (например, пролактин, исследования железа и генетическое исследование на наследственный гемохроматоз)
<input type="checkbox"/>	Сканирование Dеха, по показаниям

## Гипогонадизм у мужчин

Запрещенные субстанции: тестостерон, ХГЧ

### 1. Медицинское состояние

Гипогонадизм у мужчин — это клинический синдром, возникающий в результате недостаточной продукции тестикулами тестостерона (андрогенная недостаточность) и в некоторых случаях в результате бесплодия вследствие патологических нарушений (структурных, генетических) на уровне гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Две разные, но взаимосвязанные функции яичек - стероидогенез (производство тестостерона) и сперматогенез могут быть нарушены независимо друг от друга.

В данном документе основное внимание уделяется органическому гипогонадизму с недостаточностью тестостерона. Низкое содержание циркулирующего тестостерона без явной патологической причины в данном контексте не считается гипогонадизмом.

Разрешения на терапевтическое использование при дефиците андрогенов (тестостерона) не должны выдаваться женщинам. Для спортсменов-трансгендеров, пожалуйста, ознакомьтесь с Руководством «Спортсмены-трансгендеры».

### 2. Диагностика

#### а. Этиология

Различают первичный гипогонадизм, связанный с недостаточной функцией тестикул и вторичный, связанный с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью или сочетание первичного и вторичного. Этиология дефицита тестостерона может иметь органический характер, когда имеются патологические изменения в структуре органа или генетические нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Низкий уровень циркулирующего тестостерона может носить функциональный характер, когда отсутствуют видимые патологические изменения в структуре гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Органический гипогонадизм обычно длительный или постоянный, в то время как функциональное снижение уровня циркулирующего тестостерона является потенциально обратимым.

Разрешение на ТИ должно предоставляться только в отношении гипогонадизма **органической этиологии**. Разрешение на ТИ **не должно** предоставляться в отношении андрогенной недостаточности в связи с функциональными нарушениями.

**Органические причины гипогонадизма** (См. более подробный список в Приложении А).

#### 1. Первичный органический гипогонадизм может быть связан с:

1. Генетическими аномалиями
2. Аномалиями развития
3. Двусторонней травмой яичек
4. Двусторонний перекрут яичек
5. Двусторонняя орхиэктомия
6. Орхит
7. Односторонняя орхиэктомия, при которой оставшееся яичко получило органическое повреждение (например, лучевая терапия или химиотерапия),
8. Радиоактивным лечением или химиотерапией.

## 2. Вторичная органическая недостаточность андрогенов может быть связана с:

1. Генетическими аномалиями гипофиза и гипоталамуса;
2. Опухолями гипофиза или гипоталамуса;
3. Другими анатомическими (структурными), деструктивными и инфильтративными нарушениями гипофиза или гипоталамуса.

## 3. Органические дефекты в механизмах действия или выработке андрогенов (Нарушения полового развития (46, XY DSD))

а. 46, XY DSD из-за дефектов рецепторов андрогенов, которые варьируются от мужчин с полной нечувствительностью к андрогенам (complete androgen insensitivity (CAIS)), ранее известная как тестикулярная феминизация), которые имеют почти нормальный женский фенотип, до мужчин с легкой нечувствительностью к андрогенам (mild androgen insensitivity (MAIS)), которые имеют почти нормальный мужской фенотип. Синдром частичной андрогенной нечувствительности (partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)) имеет промежуточный уровень андрогенной чувствительности и клинический фенотип.

б. 46, XY DSD из-за дефицита 5 $\alpha$ -редуктазы (5ARD2) или 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 3 (17HSD3) у мужчин (генетически), имеющих при рождении неоднозначные гениталии.

**4. Конституциональная задержка полового созревания** рассматривается как особая категория, так как может быть выдано разрешение на ТИ для лечения тестостероном даже если причина может быть временной и обратимой (см. Раздел 8 и Приложение А).

### **Функциональные причины низкого уровня циркулирующего тестостерона**

Этот список представляет наиболее часто встречающиеся состояния и может быть не полным.

**ТИ не должны быть одобрены в случае низкого уровня тестостерона вследствие функциональных нарушений.**

## 1.Случаи низкого уровня тестостерона вследствие функциональных причин могут быть связаны с:

1. Тяжелым психологическим/эмоциональным стрессом;
2. Ожирением (III или IV степени по классификации ВОЗ с индексом массы тела (ИМТ) >30)
3. Старение
4. Нелеченым обструктивным апноэ сна
5. Чрезмерными тренировками, недоеданием/дефицитом питания, нарушением питания, относительным дефицитом энергии в спорте (RED-S)
6. Использованием некоторых медикаментов, таких как опиоиды, андрогены, натуральные или синтетические андрогены, включая стероидные и нестероидные (SARM) андрогены, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, глюкокортикоиды, прогестины, эстрогены, лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия
7. Хронические системные заболевания (почечная, печеночная, легочная, сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные опухоли, воспалительные заболевания суставов, ВИЧ-инфекция, болезнь Крона, наследственные заболевания обмена веществ)

## 8. Алкоголизм

**2. Варикоцеле не является причиной органического гипогонадизма и не является приемлемым диагнозом для ТИ для лечения тестостероном.**

**3. Андропауза/поздний гипогонадизм** не является приемлемым диагнозом для ТИ в отношении гипогонадизма.

### **а. Медицинская оценка**

Для запроса на ТИ необходима полная медицинская оценка; разрешение на ТИ будет предоставлено лишь в том случае, если будет продемонстрирована четкая картина гипогонадизма с дефицитом тестостерона (т.е. органической этиологии). В этом контексте низкий уровень циркулирующего тестостерона без явной патологической причины не является основанием для выдачи разрешения на терапевтическое использование тестостерона.

Запрос на ТИ должен включать следующую информацию, которая предоставляется в антидопинговую организацию (АДО). Данная информация должна быть предоставлена в форме заключения от лечащего врача (предпочтительно специалиста – эндокринолога или андролога). Информация должна включать следующие данные: даты обследований, копии данных лабораторных анализов (с референсными диапазонами значений) и результатов тестов. Если дефицит тестостерона имеет ятрогенное происхождение (орхиэктомия, операции гипофиза, радиотерапия или химиотерапия), то должны быть представлены все детали диагноза и лечения, включая отчет об операциях.

Оценка дефицита тестостерона, если не указано иное, **должна** включать:

1. История болезни:
  - a. Наступление и динамика пубертатного периода – неполное или задержка сексуального развития
  - b. Либидо и частота сексуальной активности – длительность существования и тяжесть любых проблем
  - c. Эрекция и/или эякуляция
  - d. Приливы, потливость
  - e. Болезни яичек: крипторхизм, перекрут или травмы яичек
  - f. Серьезные черепно-мозговые травмы
  - g. Орхит
  - h. Наследственная история задержки полового созревания или бесплодия
  - i. Неспецифические симптомы – слабость, подавленность настроения, дистимия, плохая концентрация, нарушение сна или сонливость, умеренная анемия, снижение мышечной массы и силы, ожирение и высокий индекс массы тела
  - j. Лекарственные препараты, например, препараты для борьбы с акне.
2. Исследования также должны включать:
  - a. Наличие угревой сыпи (особенно в области туловища)
  - b. Наличие или отсутствие гинекомастии
  - c. Оволосение (в подмышечной и в лобковой зоне),
  - d. в) Объем яичек, измеренный с помощью орхидометра или ультразвука (аномальный <15 мл)
  - e. г) Рост и вес – Индекс массы тела
  - f. д) Мышечное развитие и мышечный тонус.

3. Лабораторные исследования, демонстрирующие постоянную концентрацию тестостерона, должны быть предоставлены вместе с запросом на ТИ, включая:

**Анализ на общий тестостерон в сыворотке крови, который необходимо взять до 10.00, и анализ на лютеинизирующий гормон в сыворотке, взятый дважды в течение 4-х недельного периода, с промежутком минимум одна неделя между двумя анализами.**

1. Общий тестостерон в сыворотке – анализ, использующий точный и надежный метод
2. ЛГ в сыворотке
3. ФСГ в сыворотке
4. ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) в сыворотке

#### **Исследования, выполняемые при наличии показаний:**

1. Анализ семенной жидкости с количеством сперматозоидов, их подвижности и морфологии, если существует проблема фертильности. Необходимо провести как минимум два анализа спермы, которые должны быть выполнены и проанализированы в соответствии с Руководством ВОЗ по анализу спермы.
2. Сканирование DEXA (рентгенологический метод диагностики остеопороза), если требуется.
3. Ингибин В при рассмотрении врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма или конституциональной задержки полового созревания.

#### **Свободный тестостерон**

Может быть представлен уровень свободного тестостерона, измеренный методом равновесного диализа с четко установленным референсным диапазоном. Обратите внимание, что расчет свободного тестостерона на основе других переменных (тестостерон в сыворотке крови, ГСПГ) не является достоверным или приемлемым аналитическим показателем. Прямые анализы на основе аналогов свободного тестостерона не допускаются. Разрешение на ТИ не будет предоставлено только из-за низкого уровня свободного тестостерона.

**Спортсмены, уже принимающие препараты тестостерона**, перед исследованием должны прекратить их прием в течение соответствующего периода времени, для того чтобы можно было правильно оценить потребность в тестостероне вследствие органической природы гипогонадизма. Ожидается, что эндогенные уровни тестостерона будут кратковременно низкими в период сразу после прекращения экзогенного использования тестостерона. Перед тестированием должен соблюдаться график выведения, представленный в приложении Б чтобы перезагрузить работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

#### **Тест на субстанции во время обследования на гипогонадизм**

АДО может быть запрошен и организован анализ мочи или сыворотки крови на запрещенные субстанции.

#### **При диагнозе врожденного (изолированного) гипогонадотропного гипогонадизма:**

1. МРТ гипофиза (контрастное и обычное)

2. Тесты функции гипофиза, чтобы исключить гипопитуитаризм, где это показано – например, утренний кортизол, тест стимуляции АКТГ, тиреостимулирующий гормон, свободный Т4, пролактин, ИФР-1.

3. Другие диагностические тесты для выявления органической этиологии при гипогонадизме (например, кариотип, оценку обоняния, исследование железа (процент насыщения трансферрина железом), генетические тесты на наследственный гемохроматоз)

4. Документация, исключающая любые потенциальные функциональные причины низкого уровня тестостерона и гонадотропинов.

### 3. Лечение

#### а. Наименования запрещенных субстанций

Тестостерон или хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

#### б. Способ применения/Дозировка/Частота

Лечение с помощью одобренных лекарственных форм тестостерона или ХГЧ (если у спортсмена документально установлен вторичный гипогонадизм, и он желает иметь ребенка). Разрешены только препараты и режимы дозирования, одобренные органами государственного регулирования и контроля.

- Тестостерон может вводиться с помощью регулярных внутримышечных инъекций. Лечение должно отслеживаться медицинским работником и доступно для отслеживания с целью контроля в любое время. Как правило, тестостерон вводится инъекционно (внутримышечно или подкожно) по 100 мг каждую неделю, либо по 150-200 мг каждые две недели. Если назначается инъекционный тестостерона ундеканоат (внутримышечно), стандартная дозировка составляет 750 мг каждые 10 недель (США) или 1000 мг каждые 12 недель (остальной мир), при этом интервалы дозирования могут быть изменены в соответствии с оптимальной индивидуальной дозировкой. Определение оптимального интервала между инъекциями допустимо в зависимости от клинического ответа и концентрации тестостерона (вместе с уровнем ЛГ и ФСГ в сыворотке крови при первичном гипогонадизме), но интервалы между инъекциями тестостерона ундеканоата должны быть не чаще 8 или 12 недель соответственно. Более частые инъекции должны быть обоснованы доказательствами неадекватности стандартного графика инъекций и оптимальной индивидуальной дозировкой на основании уровня тестостерона в крови с соответствующими симптоматическими эффектами.
- Тестостерон также можно вводить с помощью трансдермального пластыря, крема, геля или лосьона. Пластырь с тестостероном, крем, гель или лосьон имеют ежедневный режим дозирования. Также возможен прием таблеток тестостерона и назального спрея дважды в день.
- Тестостерон может быть введен перорально с помощью препарата тестостерон ундеканоат в наполненных маслом капсулах, обычно два или три раза в день во время еды. 17 $\alpha$ -метилтестостерон является гепатотоксичным и не должен использоваться.
- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) может использоваться для стимулирования выработки семенной жидкости у бесплодных мужчин с недостаточностью гонадотропинов (вторичный гипогонадизм) с использованием в дозировке 1000-2000 МЕ внутримышечно (ХГЧ, выделенный из мочи) 2-3 раза в

неделю мкг 250мкг (рекомбинантный ХГЧ) в месяц в разделенных недельных дозах теми, у кого есть необходимость зачать ребенка. Некоторым мужчинам могут понадобиться более высокие дозы для того, чтобы поддерживать физиологические уровни тестостерона. ФСГ, при необходимости, не является запрещенной субстанцией.

#### **в. Контроль дозировки**

Препарат инъекционного тестостерона, дозировка и время предыдущего лечения, а также данные о выданных рецептах и изменениях дозировки должны быть зафиксированы и представлены в АДО.

Дозировка и частота использования должны быть определены лечащим эндокринологом с использованием стандартных схем дозирования. Для инъекционного тестостерона дозировка может контролироваться по уровню тестостерона в сыворотке крови (во время следующей запланированной инъекции).

Тестостерон в виде трансдермальных пластырей, гелей или растворов можно контролировать с помощью уровня тестостерона в сыворотке крови в любое время.

ХГЧ следует контролировать с помощью уровня тестостерона в сыворотке крови. Дозировка и сроки лечения ХГЧ должны быть зафиксированы и при необходимости представлены для ежегодного обзора или для изменения дозировки.

Любые изменения препарата, дозировки или схемы лечения тестостероном или ХГЧ должны быть одобрены антидопинговой организацией.

Использование тестостерона или ХГЧ сверх терапевтической дозы приведет к тому, что разрешение на ТИ перестанет действовать, и спортсмен может стать объектом нарушения антидопинговых правил.

#### **г. Продолжительность лечения**

Лечение может продолжаться на протяжении всей жизни, но должен быть предоставлен ежегодный обзор доказательств хорошо контролируемой терапии. Предоставленные лечащим врачом доказательства должны включать журналы приема препаратов, журналы инъекций и аптечные записи, дозировку и сроки лечения, а также регулярное исследование уровней тестостерона в сыворотке крови.

#### **4. Другие незапрещенные альтернативные методы лечения**

Если диагноз подтвержден, то альтернативного метода лечения незапрещенными субстанциями не существует.

#### **5. Последствия для здоровья, если не обеспечивается лечение**

Недоразвитые половые органы (до наступления половой зрелости), мышечная слабость, остеопороз, снижение либидо, сексуальная дисфункция (импотенция или эректильная дисфункция), бесплодие.

#### **6. Контроль лечения**

Необходимы регулярные визиты к врачу, чтобы фиксировать в документации улучшение клинических проявлений андрогенной недостаточности в результате лечения тестостероном. Спортсмен несет ответственность за ведение полного учета тестостерона,



назначенного для приема перорально, в виде трансдермального пластыря, крема, геля или лосьона, а также за дату, дозировку и имя медицинского работника, осуществляющего введение инъекций тестостерона или ХГЧ. Кроме того, необходимо регулярно проводить анализ сыворотки крови в соответствии с предписаниями эндокринолога спортсмена или лечащего врача (не реже 1-2 раз в год) и четко указывать связь со сроками инъекций (предпочтительнее при минимальной остаточной концентрации) или применения геля.

## **7. Срок действия ТИ и рекомендуемый процесс пересмотра**

Максимальная продолжительность разрешения во всех случаях составляет до 4 лет. Ежегодно спортсмен должен предоставлять данные по уровню тестостерона и контролю за симптомами при хорошо подобранной дозировке. Должны быть предоставлены копии медицинских записей о посещениях лечащего врача, лабораторные отчеты по уровню тестостерона в сыворотке крови (с датами и сроками), сопровождающиеся предписаниями для пероральных, трансдермальных или буккальных препаратов, дозировками, датами и именами медицинского персонала, осуществляющего инъекции тестостерона или ХГЧ. Может потребоваться консультация другого независимого специалиста по мере необходимости. Записи в историях болезни о причине смены дозировки тестостерона, а также по уровням тестостерона до и после смены дозировки, должны быть предоставлены вместе с отчетом перед тем, как изменить дозировку. Антидопинговая организация должна утвердить любые изменения в дозировке тестостерона или ХГЧ.

В случае молодого спортсмена с задержкой полового созревания, заключения педиатра и эндокринолога должны подтвердить диагноз и необходимость временного (предварительно установленной фиксированной продолжительности) лечения тестостероном, подлежащего повторению после анализа результатов и сохраняющейся необходимости лечения тестостероном. Это должно сопровождаться заключением соответствующего клинического обследования, включая определение стадии Таннера. Разрешение всегда должно быть выдано на срок не более одного года.

## **8. Другие необходимые предостережения**

Учитывая потенциальные противоречия, связанные с разрешением на ТИ для тестостерона, настоятельно рекомендуется мнение независимого эндокринолога с опытом работы в андрологии или мужской репродуктивной эндокринологии.

Тестостерон может быть назначен спортсмену-трансгендеру (из женщины в мужчину) с использованием тех же стандартных доз, которые описаны в настоящем документе. См. также Руководство для врачей по ТИ «Спортсмены-трансгендеры».

## 9. Список литературы

1. Bhasin, S., Brito, J.P., Cunningham, G.R., Hayes, F.J., Hodis, H.N., Matsumoto, A.M., Snyder, P.J., Swerdloff, R.S., Wu, F.C., Yialamas, M.A., 2018. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103, 1715–1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
2. Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., León-Carrión, J., Casanueva, F.F., Dominguez-Morales, M.R., Elovic, E., Perrone, K., Stalla, G., Thompson, C., Urban, R., 2005. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 19, 711–724. <https://doi.org/10.1080/02699050400025315>
3. Handelsman, D.J., 2000. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencé, D.L., Wilson, D.P. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
4. Handelsman, D.J., Desai, R., Conway, A.J., Shankara-Narayana, N., Stuckey, B.G.A., Inder, W.J., Grossmann, M., Yeap, B.B., Jesudason, D., Ly, L.P., Bracken, K., Wittert, G.A., 2022. Recovery of male reproductive endocrine function after ceasing prolonged testosterone undecanoate injections. *European Journal of Endocrinology*, 186, 307–318. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0608>
5. Matsumoto AM, Bremner WJ, M.S., Larsen PR, Polonsky KS, Kronenberg HM, 2016. Testicular disorders. in: *Williams Textbook of Endocrinology*, 13e. pp. 694–784
6. Nieschlag, E., Behre, H.M., Bouchard, P., Corrales, J.J., Jones, T.H., Stalla, G.K., Webb, S.M., Wu, F.C.W., 2004. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 10, 409–419. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh035>
7. Nieschlag, E., Vorona, E., 2015. Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 173, R47-58. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
8. Raivio, T., Miettinen, P.J., 2019. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33, 101316. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>
9. Shankara Narayana, N., Ly, L.P., Jayadev, V., Fennell, C., Savkovic, S., Conway, A.J., Handelsman, D.J., 2021. Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 10, 758–766. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0109>
10. Shankara-Narayana, N., Yu, C., Savkovic, S., Desai, R., Fennell, C., Turner, L., Jayadev, V., Conway, A.J., Kockx, M., Ridley, L., Kritharides, L., Handelsman, D.J., 2020. Rate and Extent of Recovery from Reproductive and Cardiac Dysfunction Due to Androgen Abuse in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 105, dgz324. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz324>

11. Shankara Narayana N, Ly LP, Jayadev V, Fennell C, Savkovic S, Conway AJ, Handelsman DJ 2021 Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 10(7):758-766
12. Vorona, E., Nieschlag, E., 2018. Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding. *Minerva Endocrinol* 43, 476–488. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02810-9>
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787> (accessed 1.3.23).
14. Wu, F.C.W., 2007. Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a European perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 418–419. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2799>
15. Yeap, B.B., Grossmann, M., McLachlan, R.I., Handelsman, D.J., Wittert, G.A., Conway, A.J., Stuckey, B.G., Lording, D.W., Allan, C.A., Zajac, J.D., Burger, H.G., 2016. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust* 205, 228–231. <https://doi.org/10.5694/mja16.00448>
16. Yeap, B.B., Wu, F.C.W., 2019. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)* 90, 56–65. <https://doi.org/10.1111/cen.13888>
17. Young, J., Xu, C., Papadakis, G.E., Acierno, J.S., Maione, L., Hietamäki, J., Raivio, T., Pitteloud, N., 2019. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev* 40, 669–710. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00116>

## Приложение А

### Гипогонадизм

Данный список является репрезентативным для наблюдаемых условий и может быть не полным.

#### **Первичный гипогонадизм может быть связан с:**

1. Генетическими аномалиями
  - а. Синдром Клайнфельтера и его варианты (напр. 47, XYY/46,XY)
  - б. Дисгенетические причины.
  - в. Миотоническая дистрофия;
2. Аномалии развития
  - а. Крипторхизм
  - б. Врожденный анорхизм;
3. Прямая травма яичек, двухсторонняя орхиэктомия, перекрут яичка;
4. Орхит – тяжелый двусторонний с последующей атрофией яичек при паротите или других инфекциях;
5. Радиоактивное лечение или химиотерапия.
6. 46, XY DSD из-за дефектов в биосинтезе тестостерона;
7. Дефекты рецепторов LH/hCG.

#### **Вторичный гипогонадизм может быть связан с:**

1. Генетическими аномалиями гипофиза и гипоталамуса
  - а. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, включая Синдром Каллмана
  - б. Врожденный изолированный дефицит лютеинизирующего гормона
  - с. Врожденные дефекты гипофиза, вызывающие сложные врожденные синдромы множественной гормональной недостаточности гипофиза.
2. Опухоли гипофиза или гипоталамуса
  - а. Аденомы гипофиза, включая пролактиномы
  - б. Краниофарингиома
4. Синдромы, связанные с перегрузкой железом
  - а. Генетический или трансфузионный гемохроматоз
  - б. Гемоглобинопатии
    - i. Бета-талассемия
    - ii. Серповидно-клеточная анемия.
5. Структурные, деструктивные и инфильтративные нарушения гипофиза или гипоталамуса
  - а. Хирургия или радиотерапия при опухолях гипофиза
  - б. Аномалии развития, инфекция центральной нервной системы
  - с. Гранулематозные заболевания
  - д. Лимфоцитарные гипофизиты.
6. Анатомические особенности гипофиза или гипоталамуса
  - а. Рассечение/иссечение стебля гипофиза
  - б. Гипофизэктомия
  - с. Гипофизарно-гипоталамическая болезнь
  - д. Тяжелое или повторное травматическое повреждение головного мозга, вызывающее дисфункцию гипофиза.

7. Гипогонадотропный гипогонадизм, сочетающийся с недостаточностью надпочечников (х-сцепленная гипоплазия).

### **Органические дефекты в механизме действия или выработке андрогенов (Нарушения полового развития (46, XY DSD))**

1. 46, XY DSD из-за дефектов рецепторов андрогенов, которые варьируются от мужчин с полной нечувствительностью к андрогенам (complete androgen insensitivity (CAIS)), ранее известная как тестикулярная феминизация), которые имеют почти нормальный женский фенотип, до мужчин с легкой нечувствительностью к андрогенам (mild androgen insensitivity (MAIS)), которые имеют почти нормальный мужской фенотип. Синдром частичной андрогенной нечувствительности (partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)) имеет промежуточный уровень андрогенной чувствительности и клинический фенотип. Уровень тестостерона в сыворотке крови может быть нормальным, а уровень ЛГ может быть повышенным

2. 46, XY DSD из-за дефицита 5 $\alpha$ -редуктазы (5ARD2) или 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 3 (17HSD3) у мужчин (генетически), имеющих при рождении неоднозначные гениталии и которые могут воспитываться, как девочки, но в период полового созревания у них развивается мужской соматический фенотип с нормальным мужским диапазоном уровней тестостерона.

**Конституциональная задержка полового созревания** является особой категорией. Конституциональная задержка полового развития не является постоянным состоянием, хотя в нем может присутствовать генетический компонент. ТИ должно быть одобрено для этого состояния, как предписано эндокринологом или педиатром, но лечение не должно продолжаться после полового созревания.

Спортсмены-трансгендеры (из женщины в мужчину) являются еще одной особой категорией и могут получить разрешение на ТИ для лечения дозами тестостерона (но не ХГЧ), как указано выше. См. также Руководство «Спортсмены-трансгендеры»

**Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИНН)** иногда путают с **изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом**. Термин «изолированный идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм» — старый термин, который охарактеризовал ряд генетических нарушений, ведущих к дефициту гонадротропина и отсутствию полового созревания в связи с пангипопитуитаризмом.

В настоящее время он называется врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, обусловленным органическими нарушениями, и поэтому может служить основанием для выдачи разрешения на ТИ.

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, это термин, который включает в себя врожденный (изолированный) гипогонадотропный гипогонадизм, но используется шире в качестве обобщающего термина, включающего различные приобретенные (не генетические) **функциональные** нарушения (например, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, депрессию, использование опиатов или экзогенных андрогенов, перетренированность и т.д.), которые сопутствуют низкому уровню циркулирующего тестостерона. Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм является неприемлемым диагнозом для запроса на ТИ.

## Приложение Б

Тем спортсменам, которые принимали тестостерон для лечения гипогонадизма вследствие причин органического характера, до подачи заявки на ТИ, может потребоваться прекратить прием препарата на определенный период времени, чтобы оценить, есть ли еще необходимость в его использовании. Эта таблица периодов выведения поможет определить период времени, в течение которого гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось восстановится после применения экзогенного тестостерона. Для тех, кто использует более высокие, чем стандартные, дозы в течение длительного времени, период выведения препарата и полного восстановления оси может быть более продолжительным.

### Таблица выведения

<u>Препарат и способ введения</u>	<u>Период выведения</u> <sup>1</sup>	<u>Анализ мочи (антидопинг)</u>	<u>Анализ крови ЛГ, ФСГ, Тестостерон</u>
Трансдермальный тестостерон (пластырь с тестостероном, гель или крем)	2 недели	В начале выведения (0 неделя)	Конец выведения (2 неделя) и повторно между 3-4 неделями
Перорально (тестостерон ундеканат) или буккальный метод введения	2 недели	В начале выведения (0 неделя)	Конец выведения (2 неделя) и повторно между 3-4 неделями
Тестостерон средней длительности путем внутримышечных инъекций (тестостерон энантат, тестостерон ципионат или смешанные эфиры)	8 недель	Во время 0 недели плюс один случайный тест между 3-7 неделями	Первый анализ на 8 неделе, и затем повторно другой анализ в течение следующих 4 недель, как минимум с разницей в неделю
Тестостерон длительного действия путем внутримышечных инъекций (тестостерон ундеканат)	26 недель	Во время 0 недели плюс два случайных теста между 3 и 25 неделями	Первый анализ на 26 неделе, и затем другой анализ в течение следующих 4 недель, как минимум с разницей в неделю
Гранулы тестостерона, имплантируемые подкожно	40 недель	Во время 0 недели плюс два или три случайных теста в период между 8-38 неделями	Первый анализ на 40 неделе, и затем другой анализ в течение следующих 4 недель, как минимум с разницей в неделю

<sup>1</sup> В течение периода выведения, тестирование с целью предотвращения дальнейшего использования продуктов тестостерона или его аналогов имеет решающее значение, гарантируя соблюдение режима перерыва в применении.