ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОСИПОВ АРСЕН ВАЛЕРЬЕВИЧ

КОМПЛЕКСНОЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МУЖЧИН С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Агранович Надежда Владимировна
Научный консультатнт:
Доктор медицинских наук, профессор
Деревянко Татьяна Игоревна

Ставрополь 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

СОДЕРЖАНИЕ..... 2

ВВЕДЕНИЕ..... 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И ДИСЛИПИДЕМИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) 11
1.1. Актуальность проблемы мужского гипогонадизма……..…11
1.2. Ассоциация андрогенного дефицита и атерогенеза……..…16
1.3. Показания для проведения ЗГТ при андрогенном дефиците……20
1.4. Гипогонадизм, атеросклероз и эректильная дисфункция……..27
1.5. Статины, дислипидемия, тестостерон при эректильной дисфункциии ……33
1.6. Природные и преформированные физические факторы в комплексном лечении эректильной дисфункции у мужчин с андрогенной недостаточностью…...……..43

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 46
2.1. Характеристика базы и объекта исследования...……46
2.2. Распределение пациентов, длительно принимающих статины, по группам наблюдения и схемам восстановительного лечения…...…….48
2.3. Клинические и лабораторные методы обследования……...…….51
2.4. Методы статистической обработки материала……...……52

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА НА ФОНЕ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ..... 55
3.1. Общая характеристика больных……...……55
3.2. Анализ клинико-лабораторных показателей в сравниваемых группах на фоне длительного лечения статинами……...……56
3.3. Анализ проблем мужского здоровья на фоне длительной терапии статинами……59

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ..... 69

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ 87

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ 111

ВЫВОДЫ 123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 125

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ..... 126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЭ – дисфункция эндотелия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛФК – лечебная физическая культура

МИЭФ – международный индекс эректильной дисфункции

МС – метаболический синдром

ОХС – общий холестерин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПСА – простатспецифический антиген

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Т – тестостерон

ТГ – триглицериды

ФДЭ – фосфодиэстераза

ФР – факторы риска

ЭД – эректильная дисфункция

LOH – late-onset hypogonadism (возрастной дефицит андрогенов у мужчин)

NO – оксид азота

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы мужского здоровья являются важной медико-социальной проблемой, затрагивающей физическое и психоэмоциональное состояние мужчин. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости среди мужчин, особенно сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые занимают лидирующие позиции в структуре смертности. ССЗ часто связаны с курением, малоподвижным образом жизни, неправильным питанием и стрессом, что приводит к гипертонии и атеросклерозу [292, 170]. Профилактика включает медикаментозное лечение и изменение образа жизни, что снижает риск развития этих патологий.

Гипогонадизм, связанный с недостаточной выработкой тестостерона, проявляется снижением либидо и метаболическими нарушениями, такими как ожирение и дислипидемия. Неблагоприятный липидный профиль и гипертония тесно связаны с гипогонадизмом [362]. Гипогонадизм также вовлечен в патогенез атеросклероза через воспаление и нарушение функции эндотелия [240]. Это состояние может ухудшать качество жизни и повышать риск ССЗ.

Лечение гипогонадизма требует комплексного подхода, включая восстановление уровня тестостерона и коррекцию метаболических нарушений. Терапия может включать заместительную гормональную терапию и изменение образа жизни. Исследования показывают, что восстановление тестостерона может улучшить физическое и психоэмоциональное состояние мужчин [344, 347].

Некоторые исследования указывают на возможный риск сердечно-сосудистых заболеваний при заместительной терапии тестостероном, что привело к предупреждению FDA о потенциальных рисках [342]. Однако ни одно испытание не было достаточно мощным для оценки сердечно-сосудистых событий, поэтому безопасность терапии остается неясной, особенно у пожилых мужчин с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [329, 341].

Эректильная дисфункция (ЭД) — распространенная проблема у мужчин, особенно в зрелом возрасте, вызываемая как психогенными, так и органическими факторами, включая заболевания сердечно-сосудистой системы и гормональные

нарушения. Патогенетические основы ЭД связаны с нарушением кровообращения в половых органах, что делает лечение сложным. ЭД может быть симптомом гипогонадизма из-за низкого уровня тестостерона и результатом заболеваний периферических сосудов, таких как атеросклероз. Низкий уровень тестостерона провоцирует эректильную дисфункцию, снижение либидо, ожирение, психоэмоциональную лабильность [26, 33, 211]. Лечение должно быть индивидуализированным и включать медикаментозную терапию, психотерапию, инъекционные методы и вакуумные устройства. Профилактика ЭД также важна, включая регулярные осмотры и контроль состояния сердечно-сосудистой системы.

У мужчин с гипогонадизмом часто наблюдаются метаболические нарушения, такие как дислипидемия и ожирение. Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) может улучшать липидный профиль, но при выраженной дислипидемии требуется дополнительная терапия статинами. Лечение статинами при атерогенной дислипидемии может способствовать дальнейшему снижению уровня тестостерона, что усугубляет симптомы андрогенного дефицита, в т.ч. ЭД [175, 361]. Исследования показывают, что тестостерон не ухудшает липидный профиль и не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний при адекватной терапии статинами [328].

Патогенетические основы сексуальных расстройств разнообразны и включают как физические, так и психологические факторы. Комплексный подход к диагностике и лечению, включая бальнеологическое лечение, может значительно улучшить состояние мужчин с андрогенным дефицитом.

Проблемы мужского здоровья требуют междисциплинарного подхода, где кардиологи, эндокринологи, урологи и психотерапевты работают в команде. Образование мужчин о рисках и методах профилактики играет ключевую роль в борьбе с заболеваниями. Эффективное лечение и профилактика могут значительно улучшить качество жизни мужчин и снизить уровень заболеваемости.

Цель исследования: Разработка и научное обоснование комплексного восстановительного лечения пациентов с андрогенной недостаточностью и

коморбидной сердечно-сосудистой патологией на фоне атерогенной дислипидемии и длительного приема статинов.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность нарушений эректильной функции у мужчин с кардиальной патологией, страдающих дислипидемией при длительном приеме препаратов группы статинов.
2. Проанализировать степень тяжести эректильной дисфункции и состояние липидного обмена у мужчин разных возрастных групп, страдающих дислипидемией и проходящих длительные (пожизненные) курсы статинотерапии.
3. Разработать оптимальные методы (схемы) восстановительного лечения пациентов мужского пола с андрогенной недостаточностью, на фоне длительного приема статинов по поводу коморбидной кардиальной патологии.
4. Проанализировать непосредственные результаты разработанных методов комплексного лечения и профилактики андрогенного дефицита у больных с кардиальной патологией и дислипидемией.
5. Оценить отдаленные результаты комплексного лечения с включением бальнео-пелоидотерапии у больных с андрогенным дефицитом.

Научная новизна: Впервые дано научное обоснование комплексного применения заместительной андрогенотерапии в сочетании с бальнео-пелоидотерапией у пациентов с андрогенным дефицитом и коморбидной кардиологической патологией с дислипидемией. Разработана и внедрена оптимальная схема проведения тестостерон поддерживающей терапии у пациентов мужского пола, длительно принимающих статины.

Научно обоснована и доказана эффективность включения комбинированной бальнео-пелоидотерапии в программу комплексного восстановительного лечения пациентов с андрогенным дефицитом и атерогенной дислипидемией на фоне коморбидной кардиологической патологии в амбулаторно-поликлинических и санаторно-курортных условиях (Патенты на изобретение РФ: от 28.08.2025 №2845984 «Способ повышения эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов мужского пола с андрогенной недостаточностью и сердечно-

сосудистой патологией»; от 08.12.2025 №2852461 «Способ восстановительного лечения мужчин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и андрогенной недостаточностью на фоне длительного приема статинов»).

Дана объективная оценка влияния на патогенетические звенья непосредственных и отдаленных результатов разработанных методов комплексной терапии эректильной дисфункции у больных с коморбидной кардиологической патологией и дислипидемией.

Теоретическая и практическая значимость работы: Полученные результаты разработанного метода комплексного восстановительного лечения при мужском гипогонадизме и атерогенной дислипидемии на фоне сопутствующей кардиологической патологии, включающего медикаментозную терапию в сочетании с комбинированной бальнеотерапией и пелоидотерапией, имеют научное обоснование. Они расширяют и углубляют теоретические знания в области лечения кардиологических и урологических пациентов, способствуя значительному снижению клинических симптомов андрогенного дефицита у мужчин, улучшению качества жизни и психоэмоционального состояния и восстановление трудоспособности у данной категории пациентов.

Сформулированные предложения по совершенствованию восстановительного лечения больных с андрогенным дефицитом и кардиальной патологией, сопровождающейся атерогенной дислипидемией, могут эффективно использоваться с целью улучшения качества оказания медицинской помощи, а также для профилактики развития осложнений после пролонгированной статинотерапии.

Результаты диссертационного исследования могут быть применены в таких областях медицины, как физическая реабилитационная медицина, терапия, кардиология, андрология и урология.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Мужчины с дислипидемией на фоне кардиологической патологии, длительно принимающие статины, подвержены развитию андрогенного дефицита,

вызывающего изменение массы тела, метаболизма, гормонального фона, эректильной функции, психоэмоционального статуса и снижению качества жизни.
2. Комплексное восстановительное лечение пациентов данной категории с применением немедикаментозного лечения значительно улучшает результаты, нормализуя липидный и гормональный профили (уровни содержания тестостерона, липидов (холестерина) в крови) и, вследствие этого, эректильную функцию.
3. Использование в комплексном лечении бальнео-пелоидотерапии повышает общую эффективность лечения пациентов данной категории на 20-25%, в т.ч. психоэмоциональный статус и удовлетворенность результатами, как в ранний, так и в отдаленный период лечения.

Апробация работы и внедрение результатов исследования

Материалы работы доложена на Научно-практической конференции урологов СККККДЦ (Ставрополь, 2022г., 2023г.), Научно-практическая конференция общества урологов СКФО и СК «Актуальные вопросы урологии» (Ставрополь, 2022г., 2023г., 2024г., 2025г.), Научно-практическая конференция «Рождественские встречи» (Ставрополь, 2023), 7-й Научно-практическая конференции урологов Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2024), Научно-практической конференции «Медицина ANTI-AGE на Северном Кавказе» (Ставрополь, 2025г.).

По теме диссертации опубликовано 4 научных работ, из них 3 статьи, представленны в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук. Получены патенты на изобретение «Способ повышения эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов мужского пола с андрогенной недостаточностью и сердечно-сосудистой патологией» РФ №2845984, № гос. рег. 2024123000 от 28.08.2025; "Способ восстановительного лечения мужчин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и андрогенной недостаточностью на фоне длительного приема статинов», РФ №2852461, № гос. рег. 2024121275 от 08.12.2025.

Внедрение в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы Консультативно-диагностического отделения ЛПУП «Санаторий им. М.Ю. Лермонтова», ГАУЗ СК «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр», ООО «Департамент сердца», ООО «Ставроссмед», ООО «Ставмедклиника».

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 370 источников (161 отечественных и 209 зарубежных), текст иллюстрирован 30 рисунками и содержит 19 таблиц.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И ДИСЛИПИДЕМИИ

(аналитический обзор)

1.1. Актуальность проблемы мужского гипогонадизма

Мужской гипогонадизм — клинический синдром, связанный с недостаточной выработкой тестостерона, спермы или обоих факторов. Он бывает первичным (заболевание яичек) или вторичным (дисфункция гипоталамо-гипофизарного комплекса). Проявления зависят от времени начала дефицита, характера нарушения, генетики и терапии андрогенами [3, 29, 129, 133, 237]. Диагноз основывается на симптомах дефицита андрогенов и низком утреннем уровне тестостерона (общий <12,1 нмоль/л, свободный <243 пмоль/л) [40, 143, 177].

На сегодняшний день в Российской Федерации используется следующая классификация гипогонадизма:

-Первичный гипогонадизм вызван недостаточностью гонад (яичек или яичников).

-Вторичный гипогонадизм является результатом дисфункции гипоталамуса и/или гипофиза.

-Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм:

ВРОЖДЕННЫЙ: анорхизм, крипторхизм, Сертоли-клеточный синдром;

-Генетические аномалии: Синдром Клайнфелда, Синдром Тернера, синдром Нунан, синдром XX-male (46, XX), синдром Рейфенштейна, синдром XYY.

-ПРИОБРЕТЕННЫЙ: инфекционно-воспалительные заболевания яичек, опухоли яичек, травмы яичек, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм:

-ВРОЖДЕННЫЙ: Синдром Каллмана, дефицит лютеинизирующего гормона и другие редкие врожденные заболевания, вызывающие гипогонадизм.

-ПРИОБРЕТЕННЫЙ: Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром пустого турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области); Гиперпролактинемический гипогонадизм; Гипогонадизм при других

эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко-Кушинга, гипофизарный нанизм, акромегалия); Гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия).
Смешанный гипогонадизм:
-ПРИОБРЕТЕННЫЙ: возрастной гипогонадизм, обратимые формы гипогонадизма (152, 243, 249).

Потенциально обратимые формы гипогонадизма часто связаны с метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа, ожирение и психологические проблемы (депрессия, стресс) [277, 367]. Гипогонадизм может быть первичным (нарушение функции яичек) или вторичным (дисфункция гипоталамо-гипофизарного комплекса) [48, 305]. Смешанный гипогонадизм возникает при нарушении обеих функций или нечувствительности рецепторов [336]. Потенциально обратимый гипогонадизм, связанный с метаболическими нарушениями, отличается от необратимых форм [206].

Возрастная инволюция мужской репродуктивной системы проявляется синдромом возрастного дефицита андрогенов (TDS), также известным как поздний гипогонадизм (LOH) [226, 282, 290]. Этот синдром имеет междисциплинарное значение, влияя на качество жизни и увеличивая риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10, 115, 150, 195, 295].

Субклинический (компенсированный) гипогонадизм, характеризующийся повышенными гонадотропинами и нормальным тестостероном, встречается у 9,4% пожилых мужчин и может предвещать сердечно-сосудистые проблемы [328].

Клинические проявления гипогонадизма разнообразны и неспецифичны, включая эндокринные (ожирение, гинекомастия, снижение либидо), трофические (выпадение волос, уменьшение мышечной массы), мочеполовые (ухудшение эрекций, снижение сексуального влечения), вегетососудистые (потливость, тахикардия), психоэмоциональные (депрессия, утомляемость) и анемические проявления [61]. Для диагностики гипогонадизма следует учитывать и другие симптомы, такие как изменения настроения, раздражительность и снижение

мышечной силы [48]. Возрастной андрогенный дефицит является значимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [31, 32,143].

Опросники для выявления мужского гипогонадизма, хотя и чувствительны, имеют низкую специфичность. Например, чувствительность опросника ADAM составляет 97,0%, AMS — 83,0%, MMAS — 60,0%, при этом специфичность для ADAM — 30,0%, для MMAS — 59,0% и для AMS — 39,0% [235]. Несмотря на это, опросники могут быть полезны для оценки симптомов гипогонадизма и мониторинга терапии тестостероном [162, 270].

В клинической практике андрологи все чаще сталкиваются с мужчинами среднего и старшего возраста, у которых наблюдаются признаки гипогонадизма без органической патологии [61, 182, 270]. Ожирение, дисгликемия и инсулинорезистентность являются сильными модифицируемыми факторами риска возрастного гипогонадизма, что может приводить к функциональному подавлению гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [115, 194, 285]. Связь андрогенодефицита с метаболическим синдромом подтверждена исследованиями [61, 123]. Исследование HIM показало, что среди мужчин с андрогенодефицитом ожирение встречается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона [273].

Прием лекарств, таких как глюкокортикоиды и опиоиды, снижает уровень тестостерона [104, 143]. Тестостерон (ТС)— основной андроген, вырабатываемый клетками Лейдига яичек и надпочечниками, регулирующий репродуктивные функции и физиологические процессы в организме [40, 73]. Активен только свободный тестостерон, который составляет около 2,0% от общего уровня, в то время как большая часть связана с белками, что делает ее «биологически недоступной» [218].

Нормой считается уровень общего тестостерона 8-12 нмоль/л. У пожилых мужчин наблюдается снижение тестостерона, начиная с 30 лет, на 3,1–3,5 нг/дл ежегодно. Уровень тестостерона у мужчин 30–49 лет составляет около 23 нмоль/л, у 50–79 лет — 17 нмоль/л, а у старше 80 лет — ниже 15 нмоль/л [219, 300, 302]. Низкий уровень тестостерона у мужчин 70–89 лет связан с высоким риском

смертности [300]. Поздний гипогонадизм осложняет сердечно-сосудистые и обменные заболевания [322], и обсуждается возможность экзогенной терапии тестостероном [12, 34].

Старение и гипогонадизм имеют схожие проявления, такие как снижение мышечной массы и увеличение жирового депо [259]. Повышение уровня ЛПНП является независимым фактором риска атеросклероза, а тестостерон может играть протективную роль [55, 55]. Неясно, как гипогонадизм у пожилых мужчин влияет на сердечно-сосудистый риск и возможно ли его коррекция андрогенами [93, 255]. Проблема возрастного андрогенного дефицита (ВАД) при ИБС остается актуальной из-за высокой летальности от коронарной болезни сердца [211].

Тестостерон влияет на большинство органов, включая сердечно-сосудистую систему, активируя выработку оксида азота, который обладает антигипертензивными свойствами [369]. Дефицит тестостерона ассоциирован с изменениями в течении артериальной гипертензии, особенно у молодых мужчин с избыточной массой тела [145, 190]. Избыточная масса тела усугубляет дефицит тестостерона, создавая порочный круг [198].

Существует связь между уровнем тестостерона и психическим состоянием: у мужчин с АГ и избыточной массой тела наблюдаются низкие субъективные показатели самочувствия [148]. Висцеральный жир вырабатывает провоспалительные факторы, способствующие системному воспалению сосудов [278].

Жировая ткань содержит ароматазу, превращающую тестостерон в эстрадиол, и рецепторы к тестостерону [60]. Обнаружена обратная корреляция между уровнями тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) у мужчин: низкий уровень тестостерона ведет к увеличению жировой ткани [100].

Тестостерон обеспечивает множество жизненно важных функций, и его уровень снижается на 1,0-1,5% в год после 30-40 лет. LOH-синдром развивается при уровне тестостерона ниже 10-12 нмоль/л [184] и свободного — ниже 220 пмоль/л [50]. Эти показатели встречаются у 5,0-30,0% мужчин в зависимости от возраста

[165]. Уровень биодоступного тестостерона в плазме крови является информативным для диагностики LOH-синдрома [115].

Яички вырабатывают 5–12 мг тестостерона в сутки, что составляет 95,0–98,0% общего уровня в организме [40]. Секреция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарной системой через тоническую обратную связь [105, 270]. Холестерин, синтезируемый из ацетата и ЛПНП, является основным субстратом для тестостерона; дефицит липидов или прием препаратов, снижающих холестерин, могут вызвать гипогонадизм и снижение либидо [143, 325, 353, 355, 364].

В крови около 40,0% тестостерона связано с ГСПГ, 57,0% — с альбумином, 1,0–3,0% — в свободной форме [143]. Биодоступный тестостерон (свободный и связанный с альбумином) составляет 40,0–50,0% от общего [364]. Тестостерон ингибирует продукцию ГСПГ, а его снижение ведет к росту ГСПГ, который после 40 лет увеличивается на 1,3% в год, снижая доступный тестостерон [40]. Метаболизм тестостерона в печени при нарушениях функции приводит к повышению эстрогенов, вызывая гинекомастию и ожирение [61, 335].

Современная медицина расширяет показания к определению тестостерона при дислипидемии, инсулинорезистентности, ожирении и сердечно-сосудистых нарушениях для выявления гипогонадизма и эффективного лечения [143]. Заместительная терапия улучшает липидный профиль и микроциркуляцию [335]. В России гиподиагностика андрогенного дефицита и низкая частота терапии (5,0–10,0%) связаны с недостаточной информированностью и сложностями диагностики, что ведет к раннему развитию ССЗ у мужчин с дефицитом тестостерона [11, 280].

Дефицит тестостерона ухудшает прогноз соматических заболеваний, снижает утилизацию глюкозы, способствует потере мышечной массы и замене её жировой тканью, вызывающей гипергликемию и инсулинорезистентность — ключевой компонент метаболического синдрома [229, 280]. Гипогонадизм связан с висцеральным ожирением и повышенным сердечно-сосудистым риском; чем больше окружность талии, тем ниже уровень тестостерона [245]. Риск

метаболического синдрома выше, сопровождается повышением СРБ, IL-6 и TNF-альфа — факторов кардиориска [209].

Ключевой аспект гипогонадизма — нарушение синтеза оксида азота (NO) в эндотелии, что ведет к вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, гипертензии и атеросклерозу. Низкий тестостерон усугубляет дефицит NO и эректильную дисфункцию, которая может быть первым признаком субклинического атеросклероза [11].

1.2. Ассоциация андрогенного дефицита и атерогенеза

Андрогенный дефицит рассматривается как дополнительный фактор риска атеросклероза у молодых мужчин [275]. Исследования показывают, что мужчины с ишемической болезнью сердца имеют низкий уровень свободного тестостерона [31, 173]. В «MrOS Study in Sweden» [229] установлено, что мужчины старше 65 лет с высоким уровнем тестостерона реже сталкиваются с осложнениями атеросклероза, чем пациенты с гипогонадизмом. Аналогичные результаты были получены в исследовании Svartberg J. et al. (2006), где выявлена зависимость тяжести атеросклероза каротидных артерий от уровня тестостерона [263].

Активация системного воспаления, вероятно, объединяет атерогенез с андрогенным дефицитом [141]. В исследовании Барбараш и соавт. (2015) у пациентов с ИБС и эректильной дисфункцией была выявлена высокая активность воспаления, определяемая уровнем интерлейкина-6, фибриногена и фактора некроза опухоли-α, при угнетении интерлейкина-10 по сравнению с пациентами с сохранной эректильной функцией [156]. Некоторые интерлейкины (IL1, IL6 и фактор некроза опухоли–α), участвующие в атерогенезе, ингибируют стероидогенез в клетках Лейдига [356].

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) недостаточно изучен, несмотря на его связь с нарушением половой функции и множеством возрастных заболеваний, таких как ИБС, ожирение и сахарный диабет, ухудшающих их течение и прогноз [27, 40, 93]. Проблема ВАД при ИБС важна из-за актуальности коронарной болезни сердца как основной причины летальности в мире [26, 33, 211].

В литературе существуют разные мнения о влиянии возрастного снижения тестостерона на сердечно-сосудистую патологию: одни исследования не выявляют связи [173], другие — отмечают негативное влияние низких уровней андрогенов на факторы риска ИБС [65, 210, 352]. Термин PADAM (partial androgen deficiency in aging male) — частичный возрастной приобретённый андрогенодефицит — предложен Австрийским обществом урологов в 1994 г. [290]. Скорость снижения общего тестостерона у пожилых мужчин составляет 0,4–2,8% в год [40, 104].

Физиологические эффекты тестостерона разнообразны: андрогенный, анаболический, антигонадотропный, репродуктивный, психофизиологический, гемопоэтический [127, 145]. Диагноз андрогенного дефицита базируется на нарушениях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [143]. Первичный гипогонадизм — поражение яичек с низким тестостероном, нарушением сперматогенеза и повышенными гонадотропинами. Вторичный — патология гипоталамуса или гипофиза с нарушением секреции ЛГ, ФСГ или гонадотропин-рилизинг гормона. Смешанные формы связаны с дисфункцией всех трёх звеньев и часто сопровождаются возрастным снижением тестостерона и сопутствующими патологиями (ожирение, метаболический синдром, СД 2 типа) [121]. Редкие формы связаны с мутациями генов андрогенных рецепторов [315].

Распространённость гипогонадизма у молодых здоровых мужчин около 5,0% [206], повышаясь до 30,0% с возрастом и при хронических заболеваниях, особенно висцеральном ожирении и СД 2 типа [223]. Клинические признаки недостаточности тестостерона включают соматические (снижение мышечной массы, висцеральное ожирение, гинекомастия, остеопороз), вегетативно-сосудистые (колебания АД, головокружение), сексуальные (снижение либидо, эректильная дисфункция) и психоэмоциональные симптомы (ослабление памяти, раздражительность, депрессия) [108, 146]. Единых биохимических критериев гипогонадизма нет, но при общем тестостероне >12 нмоль/л (346 нг/дл) или свободном >250 пмоль/л (72 пг/мл) андрогенной недостаточности нет [69]. Пороговое значение для общего тестостерона — 12,1 нмоль/л (уровень 2b, степень А). При уровне 8-12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с

расчетом свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 225-250 пмоль/л, с предложенной величиной 243 пмоль/л [37, 40].

Исследования показывают корреляцию между уровнем тестостерона и антиатерогенными ЛПВП, а также обратную связь с общим холестерином и ЛПНП [65]. Мужской возрастной гипогонадизм предсказывает системный атеросклероз [192]. В Роттердамском исследовании (2021) установлено, что уровень тестостерона обратно пропорционален кальцификации аорты [274]. Другие исследования подтвердили обратную связь между тестостероном и коронарным атеросклерозом [32, 294].

Андрогенодефицит ассоциируется с атерогенной дислипидемией и ранним развитием атеросклероза. Атеросклеротический процесс проявляет хроническое воспаление с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в атероматозных бляшках [38, 57]. С-реактивный белок (СРБ) считается предиктором атеросклеротического процесса у лиц без клинических проявлений [79, 151]. Воспаление ослабляет поверхность бляшек, активируя металлопротеазы, что ведет к апоптозу гладкомышечных клеток, участвующих в поддержании функции сосудистой стенки и формировании стеноза [57].

АГ является фактором риска атеросклероза; у мужчин с АГ уровень тестостерона ниже, чем у здоровых сверстников [54]. Обнаружена обратная корреляция между тестостероном и систолическим АД [30, 73, 76]. Тестостерон оказывает вазодилатирующее действие, снижая периферическое сопротивление и постнагрузку на миокард [22, 109]. Его дефицит активирует ренин-ангиотензиновую систему, повышая сосудистое сопротивление [63].

Дефицит андрогенов связан с повышением фибриногена, предшественника фибрина, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий; лечение снижает уровень фибриногена [92, 94]. Тестостерон обладает антитромботическим эффектом, коррелируя с t-PA и обратно с фактором VIIa и ингибитором PAI-1 [82, 92, 94, 348]. Повышенный PAI-1 предсказывает инфаркт миокарда и прогрессирование атеросклероза [99]; у гипогонадных мужчин PAI-1 повышен, заместительная терапия снижает его уровень [там же]. При остром инфаркте

тестостерон снижается, что связано с ростом PAI-1 и способствует протромботическому статусу [92, 99]. Андрогены влияют на гемостаз положительно, но обладают и проагрегационными свойствами через снижение активности циклооксигеназы [40].

Сывороточный тестостерон обратно коррелирует с висцеральным ожирением [198, 246] и связан с распространенностью метаболического синдрома (МС) [75, 86, 127, 128, 310]. Компоненты МС (АГ, ожирение, гиперинсулинемия, гипергликемия, высокий HbA1c, СД II типа, гипертриглицеридемия), а также повышенный С-реактивный белок и низкий ЛПВП связаны с низким тестостероном [163]. Связующим звеном между гипогонадизмом и МС может быть лептин — белок, регулирующий энергообмен через гипоталамус, уровень которого обратно коррелирует с тестостероном [286, 360].

Висцеральные адипоциты выделяют много свободных жирных кислот, нарушающих метаболизм гепатоцитов и вызывающих печеночную инсулинорезистентность и повышенный глюконеогенез при мужском ожирении [88]. Висцеральная жировая ткань богата андрогенными рецепторами, стимуляция которых ограничивает накопление жира [39]. С возрастом снижение тестостерона способствует увеличению жировой массы, а жировая ткань метаболизирует тестостерон в эстрадиол, что усиливает дефицит тестостерона у мужчин с ожирением [101, 138]. Дефицит тестостерона и висцеральное ожирение взаимно усугубляют друг друга, поэтому тестостерон рассматривается как средство снижения жировой массы у возрастных мужчин с гипогонадизмом и ожирением [24, 223]. У молодых мужчин низкий тестостерон может предсказывать развитие висцерального ожирения [131, 172].

Таким образом, данные о роли дефицита тестостерона в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний обосновывают исследования эффективности заместительной терапии тестостероном для профилактики и лечения нарушений липидного обмена у мужчин среднего и пожилого возраста [96, 102, 205].

Мужчины с ИБС и ВАД, особенно пожилые, имеют более выраженную ишемию и тяжелый атеросклероз коронарных артерий [77, 242], однако причинно-следственные связи не установлены. ВАД у мужчин среднего возраста с ИБС может быть компенсаторной реакцией и улучшать результаты реваскуляризации, тогда как у пожилых играет иную роль. Это требует осторожности при заместительной терапии тестостероном у таких пациентов [236, 296, 341, 359]. Для разработки обоснованных показаний необходимы дальнейшие исследования [50]. Учитывая распространенность возрастного гипогонадизма и его клиническую значимость, необходимы новые подходы к лечению LOH-синдрома.

1.3. Показания для проведения ЗГТ при андрогенном дефиците

Основная цель заместительной терапии тестостероном — уменьшение симптомов возрастного андрогенного дефицита и восстановление уровня тестостерона до нормальных значений у молодых мужчин. ЗГТ показана мужчинам с низким уровнем тестостерона и симптомами гипогонадизма для улучшения качества жизни, копулятивной функции, минеральной плотности костей и мышечной массы, а также для устранения метаболического синдрома [246].

Европейское общество по андропаузе и менопаузе (EMAS) установило строгие критерии возрастного гипогонадизма: общий тестостерон <11 нмоль/л, свободный <220 пмоль/л и три сексуальных симптома (эректильная дисфункция, снижение либидо, уменьшение утренних эрекций). По этим критериям лишь 2,0% мужчин 40–80 лет нуждаются в ЗГТ [206].

Лечение возрастного андрогенного дефицита направлено на нормализацию уровня тестостерона двумя способами: заместительной терапией экзогенными андрогенами (инъекции, гели, кремы, пластыри, пероральные препараты) и стимуляцией эндогенного синтеза тестостерона тестикулами. Стимуляция предпочтительна у мужчин, планирующих детей, поскольку экзогенные препараты тестостерона, особенно инъекции, негативно влияют на сперматогенез [253, 334].

На сегодня единственным эффективным методом является гормональная заместительная терапия тестостероном, впервые применённая в 1940 году [171].

Из-за быстрой метаболизации тестостерона используют его эфиры (ундеканоат, пропионат, энантат и др.), которые улучшают фармакодинамику и продлевают действие. Основная задача терапии — подобрать дозу и схему введения, поддерживающие суточный ритм секреции гормона. Ключевые требования к терапии: множественное физиологическое воздействие (на сексуальные и метаболические функции), стабильность концентрации, безопасность при длительном применении (особенно в отношении предстательной железы), удобство дозировки и контроля, а также простота применения с учётом психологических особенностей мужчин среднего и старшего возраста [333, 335].

ЗГТ тестостероном при гипогонадизме снижает симптомы депрессии, улучшает когнитивную функцию, самочувствие и настроение [61], что подтверждено рандомизированными исследованиями препарата Небидо [120]. Терапия улучшает эректильную функцию с эффективностью Небидо более 50,0% в зависимости от исходных характеристик пациентов [336], а также повышает чувствительность к ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа, позволяя успешно применять комбинацию препаратов при недостаточном эффекте монотерапии [233].

ЗГТ рассматривается как патогенетическое лечение мужчин с метаболическим синдромом, улучшая обмен жиров и углеводов, снижая жировую массу и увеличивая нежировую [98, 134]. При терапии Небидо эти эффекты проявляются уже через 3 месяца, сопровождаясь уменьшением окружности талии, нормализацией ИМТ и липидного профиля [309]. ЗГТ может устранить неблагоприятное влияние гипогонадизма на выживаемость мужчин с сахарным диабетом 2 типа [41].

Безопасность заместительной гормональной терапии тестостероном

За последние годы многолетние исследования подтвердили безопасность ЗГТ тестостероном при возрастном андрогенном дефиците у мужчин. Однако терапия может нести риски:

1. Сердечно-сосудистые проблемы: возможное повышение риска инфаркта, инсульта и других событий [304, 341, 359].

2. Простатические осложнения: стимуляция роста предстательной железы, усугубление ДГПЖ или ускорение развития рака простаты [203, 333].
3. Кровяные нарушения: повышение эритроцитов и риск полицитемии с тромбозами [316, 348].
4. Обструктивное апноэ сна: возможные приступы с остановками дыхания [251].
5. Гинекомастия: увеличение или болезненность грудных желез [317].
6. Фертильность: подавление сперматогенеза и риск бесплодия [231, 334].

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что ЗГТ тестостероном при ВАД на протяжении 2—3 лет не изменяет уровни тестостерона и дигидротестостерона в ткани простаты, не влияет на ее гистологическое строение и не увеличивает риск злокачественного перерождения или доброкачественной гиперплазии [333]. Повышение уровня тестостерона у мужчин с раком предстательной железы и ВАД до нормальных значений не приводит к прогрессированию опухоли [343, 345], вероятно, из-за низких пороговых значений для андрогеновых рецепторов в простате. Исследуется возможность применения ЗГТ для коррекции симптомов ВАД у мужчин с прогрессирующим раком после кастрации [291]. Заместительная терапия не увеличивает риск рака предстательной железы [337, 339, 357].

Лечение тестостероном не вызывает новых сердечно-сосудистых заболеваний, но требует осторожности у пациентов с сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью [256, 329, 343]. Grossmann M. (2019, 2021) также подчеркивает необходимость обоснованного и осторожного назначения тестостерона пожилым мужчинам с функциональным гипогонадизмом [224, 224].

В настоящее время опубликовано несколько обширных метанализов, оценивающих влияние терапии тестостероном на антропометрические показатели, костный метаболизм, липидный профиль, сердечно-сосудистую систему, обмен глюкозы. Так, во многих исследованиях отмечено положительное влияние терапии тестостероном в отношении снижения жировой массы, увеличения мышечной

массы, снижения уровня глюкозы натощак и показателей гликированного гемоглобина [233, 245]. Основываясь на данных многочисленных обзорных исследований, многие авторы предлагают использовать гормональное обследование в качестве скринигового метода обследования при наличии LOH-синдрома у мужчин, а терапию тестостероном определяют, как эффективный способ лечения гипогонадизма [330].

Для ЗГТ мужчин с гипогонадизмом широко применяется тестостерона ундеканоат в капсулах и в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций. Наиболее распространён инъекционный препарат Небидо с интервалом введения 3 месяца. При применении тестостерона ципионата и энантата инъекции делают каждые 2–3 недели, однако такие препараты не обеспечивают стабильного уровня тестостерона: после инъекции концентрация часто превышает физиологический максимум, затем быстро падает, вызывая возобновление симптомов гипогонадизма перед следующей дозой [188].

В исследовании Верткина А.Л. и соавт. (2019) тестостерона ундеканоат (Небидо, «Shering AG», Германия) назначали по схеме: первая и вторая инъекции с интервалом 6 недель, последующие — каждые 12 недель. Клинические проявления дефицита оценивали с помощью анкеты AMS (Aging Male Screening) [277, 347]. При терапии Небидо через 30 недель отмечена значимая положительная динамика липидного профиля [120].

Поскольку экзогенный тестостерон подавляет гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, у мужчин с гипогонадизмом и бесплодием ЗГТ не применяют, предпочитая препараты хорионического гонадотропина [70, 335].

Лечение возрастного гипогонадизма является наиболее спорным вопросом, поскольку, симптомы и признаки часто неспецифичны и стерты, уровни тестостерона часто являются пограничными или низкими, а высокие баллы опросников по симптомам часто не совпадают с биохимической картиной [350]. Кроме того, до сих пор нет общего консенсуса по отношению уровня тестостерона, ниже которого рекомендуется заместительная терапия [313, 340, 350]. Некоторые

из исследователей выступают за порог уровня Т, равный 9,7-10,4 нмоль/л; в то время как другие считают, что порог 6,9 нмоль/л был бы более уместным [344].

В исследовании Мамедова Н.М. и соавт. (2014) было оценено влияние ЗГТ андрогенами на кардиометаболические показатели у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и андрогенодефицитным состоянием. Было установлено, что ЗГТ с применением трансдермального геля тестостерона у мужчин с андрогенодефицитным состоянием и высоким ССР не только приводит к нормализации уровня тестостерона и улучшению эректильной функции, но и к уменьшению основных кардиометаболических нарушений [85, 86, 111, 150]. Также было показано, что препараты тестостерона способны оказывать и непосредственное благотворное действие на ССС. Установлено, что тестостерон вызывает расширение коронарных артерий [221].

В работах Хабибулиной М. и соавт. (2018) лечению по плану ЗГТ получали 85 мужчин в возрасте в среднем 39,3±3,3 года с АГ, дефицитом тестостерона и избыточной массой тела. Достоверно эффективный результат лечения минимальными дозами комбинированного гипотензивного препарата (лизиноприл — 10 мг, амлодипин — 5 мг) и минимальными дозами тестостерона (трансдермальный гель в дозе 5 г — 50 мг тестостерона в день) достигнут в течение 6 месяцев. Такая терапия положительно влияла на уровень АД, состояния сосудистого русла, эректильную функцию, ремоделирование левых камер сердца, психологическое состояние. Авторы сделали заключение о том, что ранее выявление функционального андрогенодефицита и своевременное лечение позволяют избежать возможных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [136].

Таким образом, учитывая ведущее влияние дефицита тестостерона на развитие и прогрессирование связанных с этим целого ряда патологических синдромов, назначение гормональной заместительной терапии, направленной на нормализацию содержания половых гормонов у мужчин с андрогенным дефицитом следует рассматривать как патогенетическую терапию [60, 136].

В работе Р.В. Роживанова и соавт. (2015) продемонстрированы результаты исследований эффективности и безопасности андрогенной терапии при гипогонадизме, метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 у мужчин. В исследованиях использовался тестостерона ундеканоат, терапия которым приводила к уменьшению ожирения, степени выраженности других компонентов метаболического синдрома, улучшению углеводного профиля, не приводя к развитию тяжелых побочных эффектов. Тем не менее, данный вид терапии требует мониторинга и учета факторов риска [122]. Сходного мнения придерживаются и другие авторы [34, 71, 97].

В настоящее время среди богатого выбора препаратов тестостерона для андрогенной заместительной терапии в России представлены следующие препараты: метилтестостерон, андриол, эфиры тестостерона для парентеральной терапии (тестостерона пропионат, Омнадрен-250, Сустанон-250, Небидо) и трансдермальный препарат Андрогель. Основными различиями между препаратами являются особенности их фармакокинетики, а также спектр фармакодинамической активности [91, 298].

Согласно российским клиническим рекомендациям (2021), трансдермальный тестостерон в виде геля — препарат первого выбора для лечения гипогонадизма, рекомендованный мужчинам в начале терапии и с коморбидными заболеваниями. Максимальная длительность лечения не ограничена (уровень рекомендаций А, уровень доказательств 2) [4]. Трансдермальные гели (например, Андрогель) обеспечивают положительные эффекты тестостерона с минимальными местными реакциями, быстро нормализуют уровень гормона и поддерживают стабильную концентрацию в течение 24 часов. Применение безболезненно, удобно для домашнего использования, обходится без первичного метаболизма в печени и имитирует естественные циркадные ритмы тестостерона. Терапию легко прекратить с низким риском зависимости и экономическими преимуществами [91, 147, 233].

Камалов А.А. и соавт. (2020) показали, что комбинированная терапия трансдермальным тестостероном и альфа-адреноблокаторами у больных с ДГПЖ

и андродефицитом эффективнее монотерапии альфа-АБ, нормализует мочеиспускание и улучшает качество сексуальной функции [62].

В исследованиях Винарова А.З. и соавт. (2016, 2018), включавшем 202 мужчин с симптомами андрогенодефицита, проводилась ЗГТ препаратом «Андрогель» в дозировке 50 мг в день в течение 6 месяцев. Ответ на терапию был получен у 98% пациентов, что привело к значимому улучшению качества жизни и сексуальной функции, а также нормализации массы тела. Препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности [23, 27].

Андрогенная заместительная терапия требует мониторинга уровня тестостерона, гематокрита, ПСА и состояния простаты. Ее эффективность и безопасность подтверждены длительными исследованиями, включая пациентов с диабетом и метаболическим синдромом, получавших инъекционный тестостерон ундеканоат (Небидо). У 156 мужчин с гипогонадизмом и СД2, получавших Небидо в течение 6 лет, отмечено снижение окружности талии на 11 см, веса на 17 кг и уровня глюкозы натощак с 7,06 до 5,59 ммоль/л [120, 122, 123].

В последние годы выявлен больший кардиоваскулярный риск при использовании инъекционных форм тестостерона по сравнению с гелями. В ретроспективном анализе (более 544000 мужчин) применение инъекционных препаратов было связано с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта [174, 193].

Фокус с гормонозаместительной терапии у женщин сместился на тестостерон-заместительную терапию у мужчин. Проведено много обсервационных исследований, показывающих противоречивые результаты. Количество пациентов, получающих ГЗТ, увеличивается, что также отражается на кардиологической практике [12, 41].

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими ЗГТ тестостероном. Мужчины, получающие ЗГТ тестостероном, нуждаются в регулярном наблюдении и контрольных исследованиях. Основная цель лечения — купирование симптомов гипогонадизма. Каждые 3–4 месяца в первый год и ежегодно после этого следует изучать жалобы и проводить обследование.

Динамика тестостерона зависит от фармакологических свойств препарата, метаболизма и индекса массы тела, а также от строения андрогеновых рецепторов [81]. Рекомендуется периодически контролировать концентрацию тестостерона и его метаболитов [12].

У мужчин с гипогонадизмом и остеопорозом при ЗГТ тестостероном наблюдается увеличение минеральной плотности кости начиная с 7-го месяца. Контрольные измерения должны проводиться после первого и второго года лечения [36].

Наиболее частым побочным эффектом является повышение гематокрита, заметное через 3 месяца и достигающее максимума в течение года [12]. Контрольные исследования следует проводить каждые 6–12 месяцев и при необходимости изменять режим введения препарата.

ЗГТ тестостероном может вызывать незначительное увеличение объема предстательной железы и уровня ПСА в течение первого года. У мужчин с гипогонадизмом эти показатели обычно низкие, но при ЗГТ достигают значений, характерных для возрастной группы. Повышение уровня ПСА прекращается после достижения тестостероном значений выше 250 нг/дл (8,68 нмоль/л). Контрольное пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА показаны всем пациентам через 3 и 6 месяцев от начала лечения и далее ежегодно [203, 333].

1.4. Гипогонадизм, атеросклероз и эректильная дисфункция

К основным факторам риска атеросклероза и его осложнений относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение. По данным исследования ЭССЕ-РФ (2015), частота гиперлипидемии в России достигает 60,0% [15]. Дислипидемия — нарушение липидного обмена, проявляющееся повышением уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижением ЛПВП. Дислипидемия способствует формированию атеросклеротических бляшек, что ведет к сужению сосудов, снижению кровотока и повышению риска инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений. У мужчин с андрогенным дефицитом часто наблюдается дислипидемия, что усугубляет их сердечно-сосудистый риск.

Современные контролируемые исследования подтвердили важную роль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в образовании атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Липиды не могут переноситься в крови в растворенном виде и транспортируются липопротеинами — липидно-белковыми комплексами. ЛПНП, размером от 18 до 25 нм и плотностью от 1,019 до 1,063 г/мл, содержат аполипопротеин B-100 и отвечают за перенос холестерина внутрь клеток [295, 320].

Липопротеидные частицы различаются по размеру, плотности и количеству холестерина и триглицеридов. Основные ЛП плазмы в порядке возрастания плотности: хиломикроны, ЛП очень низкой плотности, ЛП промежуточной плотности, ЛП низкой плотности и ЛП высокой плотности (Таблица 1).

ЛПНП, относящиеся к бета-липопротеинам, считаются «плохими» липопротеинами. Их размер (19 нм) позволяет им проникать в стенки артерий, где они, окисляясь, задерживаются и способствуют образованию атеросклеротических бляшек, сужающих сосуды и увеличивающих риск тромбообразования [257].

ЛПВП, диаметром от 8 до 10 нм, содержат до 20,0% липофильного спирта и называются «хорошим» холестерином, поскольку они выводят липофильный спирт из сосудистой стенки, предотвращая развитие атеросклероза. Снижение уровня ЛПВП (менее 0,8 ммоль/л) увеличивает риск ИБС и атеросклероза [53].

Таблица 1.

Особенности состава и функций основных липопротеинов

Тип	Особенности состава	Функция
Хиломикроны	ЛП, богатые триглицеридами ТГ	Транспорт экзогенных ТГ
ЛПОНП	ЛП, богатые ТГ	Транспорт эндогенных ТГ
ЛПНП	ЛП, богатые холестерином (ХС)	Транспорт ХС внутрь клетки
ЛПВП	ЛП, богатые фосфолипидами	Обратный транспорт из клеток и тканей в кровь

ЛПВП, диаметром от 8 до 10 нм, содержат до 20,0% липофильного спирта и называются «хорошим» холестерином, поскольку они выводят липофильный спирт из сосудистой стенки, предотвращая развитие атеросклероза. Снижение уровня ЛПВП (менее 0,8 ммоль/л) увеличивает риск ИБС и атеросклероза [53].

ЛПНП и ЛПОНП имеют рыхлую структуру и склонны к образованию кристаллов холестерина, что способствует развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы [264]. Эти липопротеины также называются «плохим» холестерином [319, 368]. Снижение их уровня с помощью гиполипидемической терапии значительно уменьшает сердечно-сосудистый риск [119, 176].

В клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска исследуют уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Существуют гендерные различия в атерогенезе, связанные с гормональными эффектами. Роль тестостерона у мужчин в патогенезе атеросклероза остается недостаточно изученной, хотя он может защищать от сосудистого воспаления и инсулинорезистентности, что связано с атерогенезом [180, 191, 256193]. Гипогонадизм также может иметь проатерогенный эффект через депрессивные состояния, которые повышают риск атеросклероза [19, 108, 331].

Механизмы воздействия андрогенов на липиды и липопротеины плазмы, особенно на антиатерогенные ЛПВП, остаются неясными. Некоторые исследования указывают на повышение активности печеночной липазы (ПЛ) при введении тестостерона, что приводит к усиленному распаду ЛПВП [40]. Установлена отрицательная корреляция между активностью ПЛ и концентрацией ЛПВП, причем активность ПЛ выше у мужчин, чем у женщин. Тестостерон также повышает регуляцию гена скэвенджер-рецептора типа B1 (SR-B1), способствующего захвату холестерина из периферических клеток [306, 359]. Таким образом, снижение уровня ЛПВП под действием тестостерона может быть связано с изменением активности ферментов.

Эректильная дисфункция (ЭД) — междисциплинарная проблема, определяемая как неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную

для удовлетворения сексуальной потребности [170]. В амбулаторной практике ЭД встречается у 57,0% мужчин возраста 60-69 лет [40, 228, 313].

Эрекция — сложный нейро-сосудистый процесс, нарушаемый психогенными, гормональными, сосудистыми, нейрогенными и лекарственно-индуцированными механизмами, которые могут сочетаться при одном заболевании [20, 189, 197]. Исследование Canat L. et al. (2013) показало связь тяжести ЭД с количеством окклюзированных сосудов у пациентов с острым инфарктом миокарда, а артериальная гипертензия влияла на эрекцию лишь при трехсосудистой окклюзии [239].

ЭД тесно связана с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензией, дислипидемией, абдоминальным ожирением, воспалением и нарушением углеводного обмена — компонентами метаболического синдрома (МС) [44, 161]. Связь МС с ЭД и андрогендефицитным состоянием активно обсуждается [88, 189, 198].

Эндотелиальная дисфункция способствует развитию ЭД главным образом за счет изменения метаболизма оксида азота (NO). Дефектная активность оксида азота (NO), связанная со сниженной доступностью NO, может дать объединяющее объяснение этой связи. В частности, в отдельных участках кавернозных тел у пациентов с эректильной дисфункцией нарушается как нейрогенная, так и эндотелийзависимая релаксация [135, 163, 178]. Более того, эректильная дисфункция у мужчин с диабетом коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и эндотелиальной активацией [185]. Наконец, СРБ в концентрациях, которые, как известно, предсказывают различные сосудистые поражения, глубоко подавляет синтез NO, одновременно увеличивая высвобождение эндотелина-1 и активируя молекулы адгезии и хемоаттрактантные хемокины, обнаруживая провоспалительный и проатеросклеротический фенотип [163]. Интересно, что D.Кайзер et al. [185] сообщили, что у пациентов с эректильной дисфункцией, обнаруживаются широко распространенные нарушения эндотелиальной функции, как это наблюдалось у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Таким

образом, многие пациенты с ЭД, по-видимому, имеют сосудистый механизм, сходный с таковым при атеросклерозе.

Многочисленные исследования продемонстрировали четкую связь развития ЭД с нарушениями психоэмоционального статуса [145]. Опросник возрастных симптомов мужчин AMS (Aging Male Screening) – простой и удобный тест, позволяющий выявить признаки андрогенного дефицита и оценить степень их выраженности [330].

Ранее считалось, что психологические проблемы являются основной причиной нарушений половой функции у мужчин, но теперь установлено, что подавляющее большинство случаев эректильной дисфункции (ЭД) обусловлено сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. ЭД рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных атеросклерозом, так как факторы риска ЭД и ССЗ часто совпадают [129]. ЭД более коррелирует с поражениями аорто-илео-пудендального артериального сегмента, чем с коронарными артериями. В 90,0-100,0% случаев ЭД предшествует развитию острого коронарного синдрома и стенокардии, с интервалом 1-3 года, так как изменения при атеросклерозе проявляются сначала в мелких артериях, таких как пенильные [129].

Гиперлипидемия — один из факторов риска ЭД, особенно у пожилых мужчин. Исследования показали, что снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение общего холестерина/липопротеинов высокой плотности (ОХС/ЛПВП) коррелируют с ЭД [154, 170, 185]. Гиперлипидемия повреждает эректильную функцию, влияя на эндотелиальные клетки и гладкие мышцы полового члена [18]. Повышенный уровень холестерина также может быть связан с риском развития и прогрессирования рака предстательной железы [114].

При гиперлипидемии, артериальной гипертензии и других факторах риска усиливается окисление ЛПНП, снижается синтез NO и активируются сосудосуживающие реакции, что приводит к эндотелиальной дисфункции и формированию атеросклеротических бляшек [126].

Андрогендефицитное состояние является важным фактором, формирующим эректильную дисфункцию (ЭД). Тестостерон, вырабатываемый клетками Лейдига и корой надпочечников, синтезируется из холестерина. У мужчин с ЭД уровень тестостерона снижен в 37,0% случаев [299]. Тестостерон и его метаболит дигидротестостерон поддерживают репродуктивную функцию и имеют метаболические эффекты [299]. Исследования показывают, что уровень тестостерона влияет на инсулинорезистентность, утилизацию глюкозы и липидный профиль [252, 281].

Среди пациентов с метаболическим синдромом (МС) частота ЭД варьирует от 26,7% до 76,2% в зависимости от этнических особенностей [80]. Уровень тестостерона коррелирует с компонентами МС, и его снижение связано с усугублением состояния [170, 252, 253]. ЭД, гипогонадизм, МС и атеросклероз имеют общие механизмы патогенеза, что предполагает, что препараты, используемые для лечения одного из этих состояний, могут быть полезны при лечении других. Статины, обладающие плейотропными эффектами, подходят под это определение [196].

Гиперлипидемия является независимым фактором риска ЭД, повреждая эндотелий [200, 214]. Статины, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, защищают эндотелий и улучшают его функцию независимо от изменений уровня липидов [181, 318]. Аторвастатин снижает печеночный выброс холестерина и улучшает связывание и удаление ЛПНП из кровотока, обладая кардиопротективными эффектами [21, 186].

Гипоандрогенное воздействие статинов может быть связано с ингибированием мевалонового пути, что снижает синтез андрогенов. Исследования in vitro показывают ингибирующий эффект статинов на продукцию андрогенов [235]. Применение статинов у мужчин с гиперхолестеринемией связано с 28,0% снижением риска рака предстательной железы [114].

Данные о влиянии статинов на эректильную функцию противоречивы: некоторые исследования отмечают положительное влияние, в то время как другие указывают на ухудшение функции у мужчин с высоким сердечно-сосудистым

риском [161, 261]. Необходимо дальнейшее исследование для оценки соотношения положительных и отрицательных эффектов статинов при лечении пациентов с высоким риском ССЗ, МС и ЭД.

1.5. Статины, дислипидемия, тестостерон при эректильной дисфункции

Успех в лечении атеросклероза связан с рецепторной теорией обмена липидов и терапией ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы — статинами, открытыми Акирой Эндо в 1970-х годах [207]. Классическим стало скандинавское исследование 4S (1994), показавшее, что снижение ЛПНП на 38,0% с помощью симвастатина уменьшает коронарные события на 34,0% и снижает смертность на 30,0% [230, 311]. Статины также снижают триглицериды на 10,0-37,0% и повышают ЛПВП на 5,0-15,0% [265].

Гипохолестеринемический эффект статинов обусловлен конкурентным ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина [137]. Статины делятся на энзим-производные (симвастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, церивастатин, флувастатин, питавастатин, ловастатин, розувастатин) с разной активностью [132, 307, 308].

Снижение синтеза холестерина стимулирует экспрессию рецепторов ЛПНП, увеличивая их удаление из плазмы. Статины уменьшают уровень ЛПОНП — предшественников ЛПНП, снижая атерогенность дислипидемии и общий холестерин. Отмечено снижение общего тестостерона при терапии статинами [321].

Плейотропные эффекты статинов проявляются в первые 3-4 месяца лечения и включают улучшение функции эндотелия, антиишемические, антитромботические, антиаритмические и антиоксидантные действия [199]. Они реализуются через регуляцию эндотелиальной функции и метаболизма NO, включая активацию протеинкиназы B и фосфорелирование eNOS с повышением продукции NO [46, 47].

Гиполипидемический эффект статинов различен; розувастатин признан наиболее эффективным в снижении ЛПНП, повышении ЛПВП и замедлении

атеросклероза — главной причины ССЗ [64]. В рандомизированном исследовании GALAXY (более 69 000 пациентов) розувастатин снижал комбинированный риск инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти почти в 2 раза ($p < 0,00001$), инфаркта миокарда более чем в 2 раза ($p < 0,0002$), инсульта в 2 раза ($p < 0,002$), а общую смертность на 20,0% ($p < 0,02$), при снижении ЛПНП на 50,0% и С-реактивного белка на 37,0% [312]. Это подтверждает эффективность розувастатина у практически здоровых лиц с повышенным СРБ [112].

По данным Драпкиной О. и соавт. (2012), розувастатин и аторвастатин улучшали эндотелиальную функцию у мужчин с АГ высокого риска и дислипидемией, с более выраженным эффектом у розувастатина [47]. Обзор Крылатова А.В. и соавт. (2021) показал, что статины повышают толерантность сердца к ишемии/реперфузии, предотвращают постинфарктное ремоделирование, а их кардиопротекторный эффект не зависит от уровня холестерина [74]. Механизмы включают NO-синтазу, фосфоинозитид-3-киназу, Akt-киназу, протеинкиназу С и митоКАТФ-каналы [Там же]. Клинические исследования подтверждают улучшение прогноза при использовании розувастатина и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом и ИБС [74, 140].

Анализ данных более 170 000 пациентов показал, что статины снижают риск коронарных событий на 22,0% и общую смертность на 10,0% при каждом снижении ЛПНП на 1 ммоль/л, независимо от исходного уровня и пола [7]. За почти 50 лет применения накоплена обширная доказательная база и разработаны рекомендации по терапии статинами для разных групп пациентов, включая первичную профилактику, высокорискованных больных, пациентов с АГ, дислипидемией и семейной гиперхолистеринемией [139].

Однако статины могут вызывать побочные эффекты: миопатии, рабдомиолиз, гепатотоксичность, нейропатию, нарушение функции миокарда, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, эректильную дисфункцию [46, 106]. В исследовании 9 053 240 пациентов выявлено 6147 случаев гинекомастии, связанной с приемом статинов, что указывает на повышенный риск данного состояния [323].

Эректильная дисфункция рассматривается как органическое прогрессирующее заболевание кавернозных тел полового члена с нейроваскулярно-гормональным патогенезом, основанным на эндотелиальной дисфункции [248]. ЭД является ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и требует углубленного обследования [17, 260]. Проблема ЭД междисциплинарна и не может рассматриваться изолированно [144, 212].

В XX веке отношение к ЭД изменилось, и сосудистые нарушения были признаны ведущей причиной, что привело к появлению различных препаратов для улучшения кровотока [45]. Частота ЭД варьирует от 10,0% в Испании до 22,0% в США [215]. В 2012 году в России проведено исследование, показавшее, что у 89,9% опрошенных мужчин были симптомы ЭД, причем у 48,0% мужчин с избыточной массой тела также наблюдались признаки ЭД [2, 154, 155].

ЭД может быть психогенной (до 40,0%), органической (до 30,0%), лекарственно-индуцированной или смешанной (25,0%) и неясного генеза (около 6,0%). Психогенная ЭД делится на генерализованную и ситуативную, возникает внезапно, при этом утренние эрекции сохраняются [19, 144]. Органическая ЭД связана с васкулогенными, нейрогенными, эндокринными и структурными факторами [89].

По степени тяжести выделяют легкую, среднюю, умеренную и тяжелую ЭД [349]. Градуирование возможно с помощью Международного индекса эректильной дисфункции (МИЭФ), оценивающего тяжесть от 22-25 баллов (отсутствие ЭД) до 5-7 баллов (тяжелая степень). ЭД у кардиологических больных диагностируется в 56,0% случаев, что в 4 раза чаще, чем у здоровых [52]. Она выявляется у каждого третьего мужчины с АГ, каждого второго с ИБС и двух из трех с их сочетанием. ЭД — независимый фактор риска острого инфаркта миокарда, инсульта и смерти, а ее выявление повышает чувствительность скрининга бессимптомной ИБС [183].

При гиперхолестеринемии в 90% случаев доплер выявляет изменения в пенильных артериях [86]. Сердечно-сосудистые заболевания, ЭД и депрессия взаимосвязаны и усугубляют течение друг друга, образуя взаимно потенцирующую триаду, ухудшающую прогноз и социальное функционирование [19, 108].

ЭД является ранним маркером эндотелиальной дисфункции, в том числе кардиальной и церебральной [157, 183]. Эндотелиальная дисфункция тесно связана с ЭД, которая сопоставима с коронарным атеросклерозом [16]. Факторы риска сосудистой дисфункции — ожирение, дислипидэмия, курение, АГ, сахарный диабет — часто встречаются у мужчин с ЭД. В ряде случаев ЭД предшествует клиническим проявлениям сосудистых заболеваний [83, 160]. Большинство случаев органической ЭД обусловлено атеросклерозом [16]. Среди пациентов с ЭД в 37,0-40,0% диагностируется гипогонадизм [20, 150, 160].

Прием ряда медикаментов, включая антигипертензивные (бета-АБ, тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ), сердечные гликозиды и антидепрессанты, может негативно влиять на эректильную функцию. Клинические признаки медикаментозной ЭД включают быстрое начало, связь с приемом препарата и восстановление функции после его отмены [83].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) имеет сосудистую природу и связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), являясь общим патогенетическим фактором для них. Эндотелий регулирует сосудистый тонус, адгезию лейкоцитов и баланс фибринолитической активности, синтезируя вазоактивные вещества, включая вазодилататоры и вазоконстрикторы [35].

Тестостерон стимулирует выработку NO, важного для механизма эрекции, предполагая, что андрогены способствуют синтезу нейрональной изоформы NO-синтазы (sNOS) [338]. NO образуется из L-аргинина с помощью ферментов NO-синтаз (NOS) [283]. NOS обнаружены в различных клетках организма, а время полужизни NO составляет несколько секунд. NO запускает клеточные эффекты, включая расслабление гладкомышечных клеток сосудов, связываясь с гуанилатциклазой [258]. Он участвует в физиологических и патофизиологических процессах в различных системах организма, включая дыхательную, нервную и иммунную [28, 178].

Вазоконстрикция вызывается сокращением гладкомышечных клеток; при нормальной функции эндотелия преобладает сосудорасширение, иначе возникает эндотелиальная дисфункция (ЭнД) — нарушение баланса между

сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами [42, 288]. ЭнД связана с окислительным стрессом и воспалением, способствуя развитию артериогенной ЭД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16, 288].

Лечение ЭнД направлено на устранение вазоконстрикции и создание антиатеросклеротической защиты, включая немедикаментозные методы: отказ от факторов риска, рациональное питание, прекращение курения, умеренную физическую активность [129, 253]. Статины улучшают функцию эндотелия не только снижая холестерин, но и воздействуя непосредственно на сосудистую стенку, что важно при артериогенной ЭД, особенно на фоне гиперлипидемии и ССЗ [45].

Диагностика ЭД основывается на психометрических опросниках, таких как Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [68, 168, 170, 216, 349]. При подозрении на ЭД необходимы лабораторные исследования (тестостерон, глюкоза, липиды) и оценка анамнеза [8].

Терапия включает патогенетический подход с повышением доступности NO через доноры NO и ингибиторы распада NO [45]. В литературе описаны фитопрепараты, эффективные при легких и среднетяжелых формах ЭД [72, 158]. Селективные ингибиторы ФДЭ-5 улучшают эндотелиальную функцию, замедляя распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что усиливает действие NO [43].

Ингибиторы ФДЭ-5, признанные «золотым стандартом» лечения ЭД, способствуют эрекции, улучшая результаты по сравнению с другими методами [296, 322]. Однако многие мужчины, особенно с тяжелой ЭД на фоне диабета или гипертензии, остаются неудовлетворенными результатами, что влияет на качество их жизни [58, 157].

Некоторые характеристики силденафила, такие как период полувыведения, требуют планирования полового акта. Примерно 20,0% пациентов не испытывают эффекта, что приводит к неудовлетворенности и прекращению использования препарата. Лишь 33,0% пациентов полностью удовлетворены результатами, что

подчеркивает необходимость разработки новых медикаментов, таких как тадалафил и варденафил [95, 107].

Комбинированное применение варденафила со статинами улучшает эректильную функцию и снижает уровень ЛПНП [309]. Ингибиторы ФДЭ-5 остаются первой линией лечения ЭД, но при андрогенодефиците следует включать препараты тестостерона [110], а при гиперхолестеринемии — статины [354].

Современные исследования статинов при ЭД дают противоречивые результаты. Chou C. et al. (2016) выявили снижение риска ЭД у мужчин 40-79 лет на Тайване [326]. Trivedi D. et al. (2014) показали улучшение эректильной функции и качества жизни при приеме симвастатина 40 мг в течение 6 месяцев [179], подтвержденное другими исследованиями [318]. Это связано с плейотропными эффектами статинов и факторами ЭД [44, 161]. В то же время Cai X. et al. (2014) сообщили о снижении тестостерона и усугублении ЭД при терапии статинами [358].

Гиполипидемический эффект статинов препятствует атерогенезу, улучшая эндотелиальную функцию и увеличивая продукцию NO [322]. Противовоспалительное действие статинов подтверждено крупными исследованиями, снижая провоспалительные факторы и повышая противовоспалительные медиаторы, что замедляет атерогенез [167, 252]. Статины также модулируют артериальное давление, влияя на сосудистую функцию независимо от липидов [166]. Они улучшают эндотелийзависимую дилатацию и снижают активность вазоконстрикторов, таких как эндотелин, уровень которого повышен при сердечно-сосудистых заболеваниях [42, 213, 293]. У мужчин с атеросклерозом прием статинов снижает уровень эндотелина почти вдвое, способствуя снижению АД и обладая эндотелий-протективными свойствами [21].

При анализе связи артериальной гипертонии (АГ) с эректильной дисфункцией (ЭД) наблюдаются схожие патологические изменения в эндотелии и хроническое сосудистое воспаление, а также дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [89]. Антигипертензивные препараты могут усугублять

ЭД, что требует осторожного выбора тактики ведения пациентов с АГ и ЭД в соответствии с Принстонским консенсусом [6, 164, 314].

Рандомизированные исследования показали, что статины оказывают минимальное влияние на стероидогенез у мужчин и не вызывают клинически значимого снижения тестостерона, их влияние на эректильную функцию может быть полезным [179, 327]. В то же время, другие исследования у мужчин с гиперлипидемией выявили ЭД после 6 месяцев лечения статинами [44, 271]. У пациентов с диабетом 2 типа розувастатин снижает уровень свободного тестостерона, но не влияет на сексуальную функцию [232].

В России назначение статинов оценивается как недостаточное, что подтверждается низкой информированностью и частотой их назначения пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. Это подчеркивает необходимость образовательных программ для населения и повышения квалификации врачей [6, 59, 64, 71, 113].

Связь метаболического синдрома (МС) с ЭД и андрогендефицитом также активно обсуждается. В крупных эпидемиологических исследованиях выявлена связь ЭД с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как АГ, дислипидемия и абдоминальное ожирение [51, 161]. Эти факторы взаимосвязаны и могут усугублять друг друга.

Метаболический синдром (МС) и его компоненты — АГ, СД, ожирение и дислипидемия — являются ключевыми факторами риска ССЗ, при этом риск МС у гипогонадных пациентов значительно выше [209]. Сочетание МС с гипогонадизмом сопровождается повышением СРБ, IL-6 и TNF-альфа, что увеличивает кардиоваскулярный риск. Мужчины имеют в 3–5 раз большую заболеваемость и смертность от ССЗ по сравнению с женщинами, что связано с защитным эффектом эстрогенов у последних; при АГ, ожирении и ИБС уровень тестостерона у мужчин снижен на 10,0–15,0% [262, 332].

Гипогонадизм приводит к снижению синтеза эндогенного вазодилататора оксида азота (NO) и преобладанию вазоконстриктора эндотелина-1, вызывая эндотелиальную дисфункцию, АГ и атеросклероз, а дефицит NO усугубляет

эректильную дисфункцию — ранний признак субклинического атеросклероза пенильных артерий [196]. Низкий уровень свободного тестостерона ассоциируется с ишемической болезнью сердца [117].

Активация системного воспаления объединяет атерогенез и андрогенный дефицит: у пациентов с ИБС и ЭД выявлена повышенная активность IL-6, фибриногена, TNF-α и перекисного окисления липидов при снижении IL-10 [108, 124]. Интерлейкины, участвующие в атерогенезе, также ингибируют стероидогенез в клетках Лейдига [356].

Приобретенный андрогенный дефицит с ЭД диагностируется у почти 70% кардиологических пациентов, что значительно выше, чем у здоровых [18, 129]. Часто отмечается взаимное усиление психоэмоциональных и эректильных дисфункций у пациентов с ИБС [108, 156]. ЭД тесно связана с ССЗ и является проявлением атеросклеротического поражения сосудов, выступая предиктором ряда заболеваний [118].

Своевременная диагностика ЭД требует комплексного обследования с участием терапевта и специалистов (кардиолог, уролог, эндокринолог и др.), что способствует выявлению ССЗ на доклинической стадии и снижению сердечно-сосудистой смертности [51, 318].

При первичном (гипергонадотропном) и необратимом вторичном (гипогонадотропном) гипогонадизме (без необходимости репродуктивной реабилитации) заместительная терапия тестостероном обязательна для устранения дефицита и восстановления уровней тестостерона до физиологических норм (>12 нмоль/л общего, >243 пмоль/л свободного) [12, 49]. При обратимом гипогонадизме (например, при висцеральном ожирении) лечится первичное заболевание [172].

Заместительная андрогенотерапия (ЗГТ) не стимулирует развитие доброкачественной гиперплазии или рака предстательной железы, однако наличие этих заболеваний, а также карциномы грудных желез у мужчин являются абсолютными противопоказаниями к ЗГТ [123]. ЗГТ улучшает половую функцию, композицию тела, силу, выносливость, настроение с минимальным риском нежелательных эффектов и рекомендуется при выявленном гипогонадизме [147].

Оптимальное поддержание тестостерона с учетом возраста способствует улучшению качества жизни, метаболического здоровья и снижению сердечно-сосудистых рисков. Для безопасности ЗГТ необходим регулярный контроль тестостерона, ПСА, гематокрита и объема простаты каждые 3–6 месяцев. Трансдермальная форма тестостерона (гель) обладает хорошим сердечно-сосудистым профилем благодаря стабильным уровням гормона [9, 147, 159].

Ранее нарушения половой функции у мужчин связывали преимущественно с психологическими причинами, но сейчас известно, что у большинства пациентов эректильная дисфункция (ЭД) обусловлена сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и является предиктором ССЗ [170, 183, 196]. ЭД теснее связана с поражениями аорто-илео-пудендального сегмента, чем коронарных артерий, и коррелирует с тяжестью ИБС и атеросклерозом тазовых артерий у пациентов с сосудистой ЭД [301].

Гиперлипидемия является фактором риска эректильной дисфункции (ЭД), особенно у пожилых мужчин, повреждая эндотелий, гладкие мышцы и периферические нервы полового члена [18].

ЭД, гипогонадизм, метаболический синдром, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие патогенетические механизмы и мишени воздействия [14, 56, 125, 141], что предполагает возможность использования одних и тех же препаратов, например статинов, обладающих плейотропными кардиопротективными эффектами: антиоксидантным, противовоспалительным и улучшающим эндотелиальную функцию [153]. Статины также обладают антиандрогенной активностью, ингибируя мевалоновый путь и снижая синтез холестерина — субстрата для андрогенов. В исследованиях in vitro доказано, что статины уменьшают овариальную продукцию андрогенов через снижение пролиферации тека-клеток [250]. Механизмы влияния статинов на гипоталамо-гипофизарную систему требуют дальнейшего изучения; возможно, снижение андрогенов аторвастатином положительно влияет на эту систему [149].

Гипогонадизм негативно влияет на многие органы и системы, поэтому лечение направлено на восстановление сывороточного тестостерона до норм (>12

нмоль/л общего, >243 пмоль/л свободного) [206]. Пациенты должны быть информированы о пользе и рисках терапии [122].

При неэффективности показаны препараты тестостерона [67]. Препараты тестостерона применяются при необратимом гипогонадизме: первичном гипергонадотропном, вторичном гипогонадотропном и смешанном [129]. Если важна репродуктивная функция, тестостерон не назначается, так как его экзогенное введение может подавлять сперматогенез [287]. Для репродуктивной реабилитации рекомендованы гонадотропины или антиэстрогены [Там же].

В России зарегистрированы следующие препараты тестостерона: трансдермальный гель, смесь эфиров для инъекций и раствор тестостерона ундеканоата. Длительность действия препаратов различна: гель — 1–2 дня, смесь эфиров (сустанон-250) — 2–4 недели, ундеканоат — 12–14 недель [120, 122]. При начале терапии предпочтительнее использовать короткодействующие препараты для быстрого прекращения лечения в случае побочных эффектов [129]. Рекомендуется восстанавливать уровень тестостерона до средненормальных значений, избегая супрафизиологических уровней [206]. Терапия смесями эфиров тестостерона хорошо изучена с 1970-х годов и не имеет проблем с безопасностью [296]. Эти препараты также экономичны.

Согласно сообщениям Corona G. et al. (2020), заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может улучшать эректильную функцию и либидо у мужчин с гипогонадизмом (общий Т <12 нмоль) [193]. Сравнительный анализ исследований показал, что у пациентов с гипогонадизмом, получающих статины и тестостерон ундеканоат (Небидо), наблюдалось значительное снижение уровня холестерина и ЛПНП, в отличие от группы, получавшей только статины [120].

Этиология и патогенез ЭД при соматических заболеваниях мужчин зрелого и пожилого возраста требуют мультидисциплинарного подхода [266]. Коррекция сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений, поддержание баланса стероидных гормонов и своевременная коррекция гипогонадизма положительно влияют на эрекцию.

1.6. Природные и преформированные физические факторы в комплексном лечении эректильной дисфункции у мужчин с андрогенной недостаточностью

Учитывая сложность нейро-эндокринных нарушений, при лечении больных ЭД, необходим комплексный подход, направленный на основные патогенетические звенья. Использование только медикаментозных препаратов дает нестабильный и зачастую кратковременный эффект, поскольку не отличается полнотой воздействия на основные звенья регуляции. Наряду с медикаментозной заместительной терапией при лечении пациентов с урологической патологией активно используются немедикаментозные методы лечения – физиотерапевтические и природные факторы. Немедикаментозное лечение назначается при обратимом гипогонадизме, вызванном нарушением обратной связи «гипофиз–гонады», например, при висцеральном ожирении, то есть лечится первичное заболевание [49, 172].

У пациентов среднего возраста с гипогонадизмом на фоне хронического простатита комплексное лечение с ритмической хромотерапией и электрорефлексотерапией (программный комплекс «Андро-Гин») повышает продукцию андрогенов и улучшает трофику железы [49, 103, 130].

Бальнеологическое лечение (минеральные воды, грязи, климатотерапия) применяется как вспомогательный метод при андрогенном дефиците [1, 5, 25, 49, 87]. В этом плане вызывает интерес исследование А.П. Ефименко (2013), в котором автором представлена методика лечения больных эректильной дисфункцией, обусловленной метаболическим синдромом, в амбулаторно-поликлинических условиях с применением метформина, физиотерапевтического воздействия аппаратно-программным комплексом «Андро-Гин» и дополнительной бальнеотерапии маломинерализованной минеральной водой типа Славяновская в виде питьевого приема из расчета 3,5-4 мл на 1 кг массы тела, 3 раза в день, за 30 минут до еды, в теплом виде, а также в виде минеральных ванн температурой 36-37 °С, экспозицией 15 минут, на курс 8-10 процедур. Автором убедительно показано, что дополнительное применение бальнеотерапии существенно

потенцирует метаболический эффект метформина. При этом питьевые минеральные воды железноводского бассейна выступали в роли инсулиновых сенситайзеров, значительно снижая инсулинорезистентность. Это способствовало выраженному улучшению гормонального статуса, гликогомеостаза, липидного метаболизма, липопероксидации, пенильной гемодинамики и, в целом, обеспечивало улучшение эректильной функции у 95,6% пациентов. Было отмечено, что общая эффективность восстановительного лечения на санаторно-курортном этапе повысилась на 17,5-18,5% ($p<0,05$) [49].

В ряде исследований предыдущих лет на большом клиническом материале убедительно доказано положительное влияние курортных факторов, в частности, питьевых минеральных вод на состояние эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных с различными соматическими заболеваниями. Они обладают свойствами, которые могут успешно применяться при метаболическом синдроме, нормализуя липидный и углеводный обмен, улучшая гормональный профиль секреции инсулина, снижая массу тела, улучшая состояние эндотелиальной функции сосудов, и посредством этих механизмов - эректильную функцию.

Благоприятное влияние на эндотелиальную функцию оказывает как внутреннее, так и наружное применение минеральных вод. Обладая сочетанным воздействием своих свойств (механических, термических, химических) минеральные ванны оказывают нормализующее влияние на нейроэндокринную регуляцию обмена веществ, уровень окислительно-восстановительных процессов, деятельность внутренних органов и физиологических систем.

Несмотря на активное применение бальнелогических факторов в лечении многих заболеваний, вопрос об использовании комплексного воздействия природных и пре- формированных физических факторов в сочетании с рациональной фармакотерапией (андрогель) при эректильной дисфункции у мужчин с кардиальной патологией и длительным приемом статинов до настоящего времени не изучался.

Таким образом, анализ литературы подтверждает, что низкий уровень тестостерона в организме мужчины является не просто маркером, но и активным участником патологического процесса, приводящего к атерогенной дислипидемии.

Андрогенный дефицит ассоциирован с прямыми маркерами атеросклероза (такими как толщина комплекса интима-медиа и кальциевый индекс коронарных артерий) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт). Исследование демонстрирует, что низкий уровень тестостерона у мужчин напрямую коррелирует с повышением маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) и неблагоприятными изменениями липидного профиля, что является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Низкий уровень тестостерона является причиной нарушений липидного обмена, которые, в свою очередь, ведут к эректильной дисфункции — часто являющейся ранним клиническим проявлением генерализованного атеросклероза. ЗГТ тестостероном эффективно и безопасно корректирует клинические проявления гипогонадизма у мужчин с ВАД.

Влияние статинов на ЭД неоднозначно: симптомы ЭД чаще развиваются у пациентов с тяжелой эндотелиальной дисфункцией и сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как возраст, курение и сахарный диабет [351]. Влияние терапии статинами на синтез половых гормонов и ЭД противоречиво, и требуется дальнейшее изучение для оценки их положительных и отрицательных эффектов у пациентов с высоким риском ССЗ, МС и ЭД. Будущие исследования расширят понимание возрастных изменений тестостеронзависимых процессов, улучшат диагностику и лечение ВАД.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика базы и объекта исследования

Работа проведена на базах АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», медицинского центра «Департамент сердца», ЛПУП «Санаторий им. М.Ю. Лермонтова». В открытое контролируемое исследование были включены 196 мужчин, страдающих андрогенным дефицитом на фоне дислипидемии и атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и длительной статинотерапии, в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 49,6±0,94 года). Подбор пациентов осуществлялся в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования»,

Критерии включения в исследование:

- возраст мужчин от 27 до 65 лет;
- андрогенный дефицит в сочетании с кардиологической патологией на фоне длительной (более 6 мес.) статинотерапии;
- добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- простатэктомия;
- онкологические заболевания;
- хроническая печеночная и/или почечная недостаточность выше II ст.;
- инфаркт миокарда в анамнезе и хроническую сердечную недостаточность;
- сахарный диабет 1-2 типа средней и тяжелой степени;
- гиперпролактинемия.

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на обследование, лечение и обработку персональных данных. Протоколы исследования, как и форма добровольного информированного согласия, были составлены в соответствии с п. 4.6.1. Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-20020 Министерства здравоохранения Российской федерации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО «Ставропольского

государственного медицинского университета» Минздрава России, удовлетворяет требованиям клинической практики на проведение научного исследования с участием человека.

Исследование проводилось поэтапно. В ходе первого этапа была изучена литература по теме работы, официальные статистические данные о распространенности болезней системы кровообращения в Ставропольском крае. Наряду с этим проводился ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных пациентов (историй болезни) у мужчин с гиперхолестеринемией длительное время лечившихся статинами. Из первичной медицинской документации на специально разработанную карту выкопировывались данные основного диагноза, жалобы пациентов, результаты обследования с показателями биохимического развернутого анализа крови, назначенное лечение, его длительность и дозировка принимаемых препаратов.

С целью выявления частоты жалоб на эректильную дисфункцию проводился опрос пациентов, ими заполнялись без посторонней помощи анкеты с вопросами. Ответы пересчитывались в баллы, и с помощью принятых алгоритмов оценивалась степень андрогенного дефицита (Рисунок 1). Всего было изучено 238 первичных медицинских документов пациентов с дислипидемией, принимающих статины длительнее 6 месяцев, из них в клиническое исследование были включены 196 мужчин в строгом соответствии с критериями включения и исключения.

На втором этапе изучались клинические симптомы заболевания, лабораторные показатели, результаты функциональных методов исследования в начале курса лечения и в динамике до его окончания. Проводилась антропометрия включающая измерение роста, окружности талии, измерение массы тела. Индекс массы тела (индекс Кетле) определяли по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост ($м^2$). В сыворотке крови определяли уровень общего тестостерона и липидного спектра на содержание таких фракций, как: общий холестерин (ОХ); липопротеины высокой плотности (ЛПВП); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); триглицериды (ТГ); коэффициент атерогенности. Разработан алгоритм

оптимизации восстановительно лечения мужчин с андрогенным дефицитом при длительном приеме статинов.

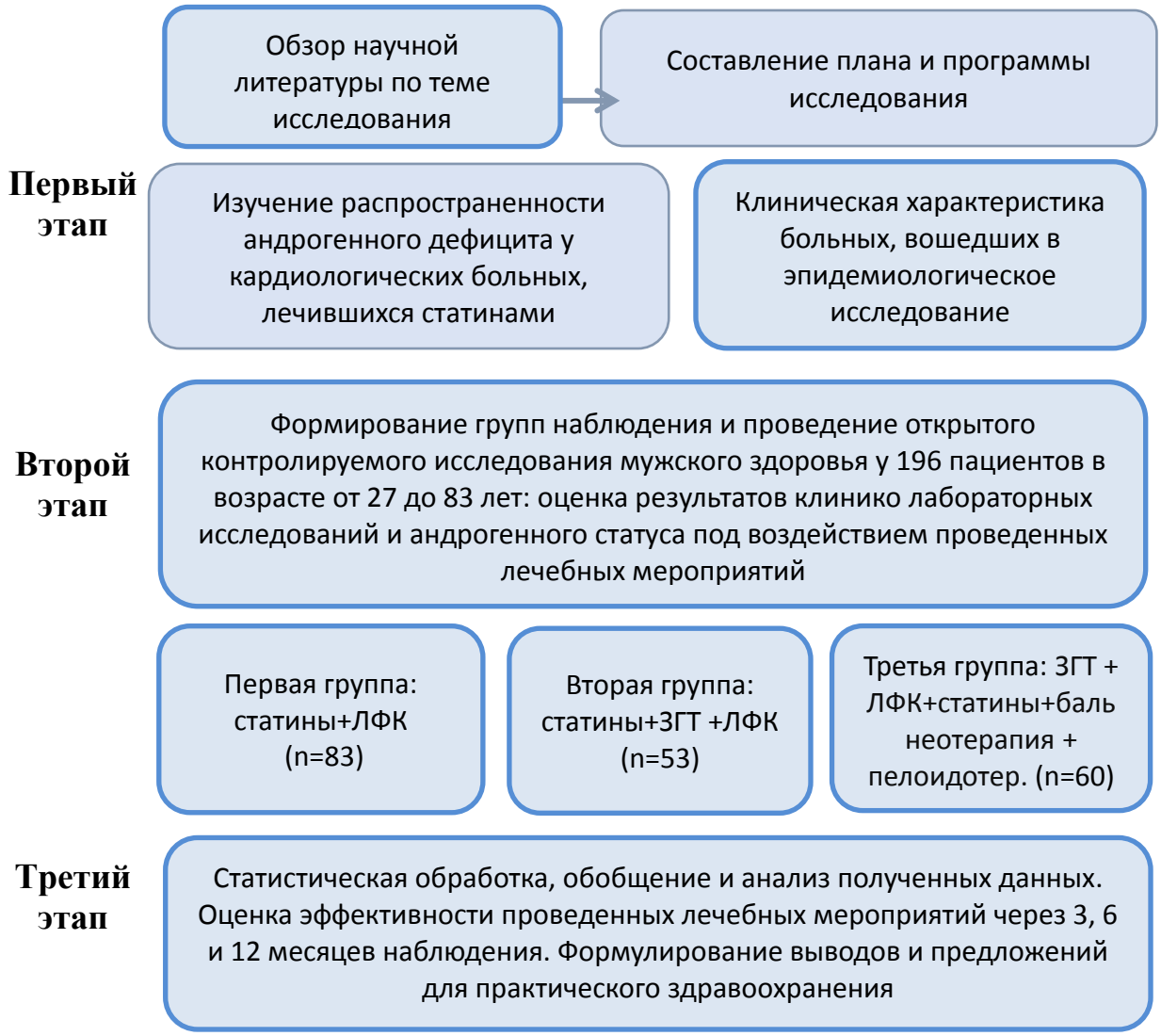


Рисунок 1. Схема проведения исследования

На третьем этапе была проведена статистическая обработка, обобщение и анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации для здравоохранения.

2.2. Распределение пациентов, длительно принимающих статины, по группам наблюдения и схемам восстановительного лечения

Исходя из целей и задач исследования, были сформированы три группы из числа мужчин имевших дислипидемию и кардиологическую патологию и

принимавших статины от 6 месяцев и дольше. Количество больных в первой группе (контроль) составило 83 человека в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 50,2±1,4 лет), в том числе до 40 лет – 20 (24,0%) пациентов, от 41 до 59 лет – 39 (47,0%) пациентов, от 60 лет и старше – 24 (29,0%) пациента. Во второй в группе (группа сравнения) наблюдалось 53 пациента в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 49,4±1,8 лет), в том числе от 27 до 40 лет в группе было 16 (30,0%) пациентов, от 41 до 59 лет – 20 (38,0%) пациентов, от 60 лет и старше – 17 (32,0%) пациентов. В третью группу (основная группа) вошли 60 пациентов в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 48,7±1,8 лет). В частности, от 27 до 40 лет в группе было 19 (31,5%) пациентов, от 41 до 59 лет – 22 (37,0%) пациента, от 60 лет и старше – 19 (31,5%) пациентов. Группы наблюдения существенно не отличались по возрасту мужчин, поскольку критерий соответствия χ^2 = 2,09, что меньше критического значения 9,488 при числе степеней свобода n=4, а уровень значимости p=0,720. Таким образом, статистически значимой разницы в распределении пациентов по возрастам в сравниваемых группах не было (p>0.05).

Исследуемые группы были сопоставимы по степени тяжести течения эректильной дисфункции (Таблица 2), так как критерий соответствия χ^2 =3,25, что меньше критического значения 9,488 при числе степеней свобода n=4, а уровень значимости p=0,51. В этом случае считается, что связь между факторным и результативным признаками статистически не значима (p>0.05).

Таблица 2.

Распределение пациентов в сравниваемых группах по тяжести ЭД

Тяжесть течения ЭД	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Всего
Легкая степень	49	29	33	111
Умеренная степень	28	17	17	62
Выраженная степень	6	7	10	23
Итого	83	53	60	196

Отобранные группы мужчин с эректильной дисфункцией были также однородны по характеру коморбидной кардиологической патологии. χ^2 = 0,463, что

меньше критического значения 9,488 при числе степеней свобода n=4, а уровень значимости p=0,977, что больше 0,05. У пациентов в возрасте до 50 лет болезни системы кровообращения были представлены преимущественно артериальной гипертонией, а у пациентов старшего возраста - атеросклерозом, ИБС и АГ.

В первую (контрольную) группу вошли пациенты со сходной патологией, с проведением базисной терапии статинами (розувастатин) в дозе 10 мг/сут в течение 12 месяцев и длительнее. Лечебные мероприятия в этой группе включали общеукрепляющие процедуры: лечебную физкультуру, сбалансированное питание, травяные чаи, отказ от вредных привычек.

Вторая группа (группа сравнения) - пациенты длительно (12 месяцев и более) применяющие статинотерапию (розувастатин) в дозе 10 мг/сут, общеукрепляющие процедуры: лечебную физкультуру, сбалансированное питание, травяные чаи, отказ от вредных привычек, и тестостерон заместительную терапию. В лечении использовали тестостерон в форме трансдермального геля (ТДГ) в дозировке 5 г в течение 3-х месяцев. Пациентам рекомендовано наносить гель тонким слоем в утренние часы на чистую и сухую кожу живота, предплечий или плеча, после чего нужно дать гелю высохнуть, а после вымыть руки с мылом.

Третья группа (основная) - пациенты, принимающие статины (розувастатин) в дозе 10 мг/сут длительнее 12 месяцев, в сочетании с тестостерон заместительной терапией, бальнеотерапией и пелоидотерапией. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) андрогенами проводилась по общепринятой методике. Применялся тестостерон в виде трансдермального геля в дозировке 5 г/сут, так же, как и во второй группе. Наряду с этим назначались общеоздоровительные мероприятия: ЛФК, тренирующий̆ режим, дробное диетическое питание и внутренний̆ приём слабоуглекислой маломинерализованной минеральной воды сульфатно-хлоридно-гидрокарбонатного кальциево-натриевого состава с повышенным содержанием кремниевой кислоты, слабокислой реакции среды (теплый нарзан Пятигорского месторождения, скважина № 7). – в количестве по 200 мл два раза в день за 40-45 минут до еды. Пациенты принимали ванны со слабоуглекислой, слабосероводородной, кремнистой, среднемине-рализованной минеральной водой

сульфатно-гидрокарбонатно-хлоридного кальциево-натриевого состава, слабокислой реакции среды (Пятигорского месторождения, скважина № 29), температурой 37-39 град. С° экспозицией 15 минут через 1 день, по 12 ванн на курс, и пелоидотерапии в виде грязевых аппликаций иловой сульфидной грязью Тамбуканского озера на «трусиковую» зону температурой 40-42 град. С°, курсом – 12 процедур через 1 день.

После окончания лечения пациенты оставались под диспансерным наблюдением в течение одного года с регулярными клинико-лабораторными обследованиями через 3, 6 и 12 месяцев.

2.3. Клинические и лабораторные методы обследования

Обследование пациентов начиналось с тщательного сбора анамнеза, измерения антропометрических показателей (рост, масса тела) и определения индекса массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг) / рост (м²). Избыточная масса тела определялась при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирение первой степени — при ИМТ 30,0–34,9, второй степени — ИМТ 35,0–39,9, третьей степени — ИМТ> 40 кг/м².

Андрологический статус оценивался с использованием анкетирования по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ) с вычислением суммарного МИЭФ и AMS через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Согласно шкале МИЭФ, степень эректильной дисфункции оценивалась по набранным баллам: 21-25 — отсутствие дисфункции, 16-20 — легкая, 11-15 — умеренная, 5-10 — выраженная. Опросник Aging Male Screening (AMS) включает 17 вопросов для оценки общесоматических, психологических и сексуальных проблем [169, 187, 347]. Ответы оцениваются от 1 до 5 баллов, и выраженность андрогенного дефицита определяется по сумме баллов: > 50 — резкие симптомы, 37-49 — средняя степень, 27-36 — слабая, 17-26 — не выражены.

Оценка липидного профиля у мужчин, длительно принимавших статины, проводилась на основе показателей: общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды и коэффициент атерогенности. Кровь брали из локтевой вены утром

после 12-часового голодания, плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 минут и хранили при -20ºС до анализа. Определение липидов проводилось с помощью наборов Lachema и других методов, включая расчёт коэффициента атерогенности по формуле А.Н. Климова (1975):

КА = (общий холестерин - ЛПВП)/ЛПВП.

Показатели липидограммы оценивали в соответствии с рекомендованными референсными значениями для мужчин среднего возраста: коэффициент атерогенности — 2,2 — 3,5; уровень триглицеридов (ТГ) — до 2,8 ммоль/л; уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — не ниже 1,0 ммоль/л; уровень липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — до 3,37 ммоль/л; общий холестерин (ОХ) — до 5,6 ммоль/л.

Оценку состояния эндокринного статуса репродуктивной системы наблюдаемых пациентов производили методом иммуноферментного анализа гормонов с определением уровня тестостерона с использованием стандартных реактивов фирмы Beckman Coulter Inc. (США). За нормативы мы принимали показатели концентраций гормонов в крови здоровых доноров в репродуктивном возрасте.

Диспансерное наблюдение за пациентами трех групп продолжалось более года, что позволило с достаточной надежностью оценить динамику происходящих изменений и эффективность проведенной терапии.

2.4. Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета Statistica 10 (Dell Software Company, США). При обработке статистического материала использовались традиционные методики описательной и вариационной статистики с расчетом средних величин (M), среднеквадратического отклонения (σ), коэффициента вариации (Cv), ошибки репрезентативности (m). Средняя ошибка средней арифметической рассчитывалась по формуле $m=\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, при числе наблюдений больше 30 и

m= $\frac{\sigma}{\sqrt{n-1}}$ при малой выборке. Для качественных признаков рассчитывали относительные показатели интенсивные и экстенсивные, которые обозначали буквой Р, а их ошибки (m). Ошибка относительного показателя вычислялась по формуле m= $\sqrt[2]{\frac{P \times q}{n}}$, где Р –относительный показатель, q = 100 – Р, если Р представлен в процентах, а n – число наблюдений. При числе наблюдений меньше тридцати для получения точных результатов количество наблюдений уменьшается на одну единицу. Для изучения динамики изменений результатов лабораторных исследований вычисляли показатели динамического ряда: абсолютный прирост, темп роста, темп прироста.

Для сравниваемых выборок в случае нормального распределения данных применяли зависимый и независимый t-критерий Стьюдента и Фишера. Отличия считали статистически значимыми при p<0,05. Для оценки значимости различий показателей в трех сравниваемых группах использовали расчет непараметрического критерия соответствия ХИ-квадрат по следующей формуле: $\chi^2 = \sum \frac{(\varphi - \varphi_1)^2}{\varphi_1}$. Полученную величину сравнивали с критическими значениями критерия соответствия по специальной таблице χ^2 (хи-квадрат). Для того, чтобы опровергнуть «нулевую гипотезу», вычисленный критерий соответствия должен быть равен или больше критического значения при уровне вероятности «нулевой гипотезы» 95% (p<0,05).

Для статистического анализа данных в трех группах больных, сравниваемых по эффективности лечебных мероприятий, применялся однофакторный дисперсионный анализ. Формулировалась нулевая гипотеза о равенстве средних значений в сравниваемых группах, вычислялась общая дисперсия межгрупповая и внутригрупповая. Рассчитывался критерий F Фишера по следующей формуле:

$$F = \frac{MS_1}{MS_2}$$

где MS_1 – факторная дисперсия, MS_2 – остаточная дисперсия.

Для подтверждения статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака фактический критерий Фишера должен быть больше критического значения при $p<0,05$. Для изучения взаимосвязи между явлениями применялся классический корреляционный анализ по методу Спирмена, корреляционная связь считалась значимой при $p<0,05$.

Для наглядного представления результатов исследования использовали статистические таблицы и графические изображения: столбиковые, линейные и секторные диаграммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА НА ФОНЕ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

3.1. Общая характеристика больных.

Для выполнения поставленных цели и задач исследования были проведены наблюдения 196 больных с андрогенным дефицитом и кардиальной патологией в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 49,6±0,94 года). Пациенты были прослежены в катамнезе в течение 12,0±1,2 месяцев, что позволило с достаточной надежностью оценить динамику патологии и эффективность проведенной терапии.

Все пациенты, включенные в исследование, методом лотерейного отбора были разделены на три группы (Таблица 3): в первую группу вошли мужчины со стойкой дислипидемией, принимающие статины (розувастатин) в дозе 10 мг/сут в течение 12 месяцев.

Таблица 3.

Основные показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
1	2	3	4
Количество пациентов (n)	83	53	60
Возраст, лет:			
до 40	24,0%	30,0%	31,5%
41-59	47,0%	38,0%	37,0%
60-65	29,0%	32,0%	31,5%
Средний возраст, лет	50,2±1,38	49,4±1,8	48,7±1,8
Кардиологические заболевания:			
Артериальная гипертензия (АГ)	36,1%	39,6%	40,0%
АГ+ ИБС + атеросклероз	51,8%	47,2%	46,7%
Дислипидемия	100,0%	100,0%	100,0%
Базовый индекс массы тела	31,9±0,69	33,0±0,89	29,2±0,57
Статинотерапия (розувастатин 10 мг/сут)	+	+	+
Заместительная гормонотерапия (андрогель 50 мг/сут) 3 мес.+ ЛФК	-	+	-
ЗГТ + бальнеотерапия + пелоидотерапия	-	-	+

Количество наблюдаемых пациентов в первой группе составило 83 человека в возрасте от 27 до 65 лет, в том числе до 40 лет 24,0%, от 41 до 59 лет – 47,0%, в 60-65 лет –29,0% пациентов. Средний возраст был 50,2±1,4 лет.

В 1-й группе базовый индекс массы тела составил 31,9±0,69 кг/м², у 12 (22,6%) пациентов зафиксирована избыточная масса тела, а у 36 (68,0%) – ожирение. Обнаружена прямая связь между степенью выраженности ЭД и диагнозом хронического простатита ($r=0,67$, $p<0,001$), ожирением ($r=0,58$, $p<0,001$) и возрастом ($r=0,54$, $p=0,001$). Коморбидная патология представлена артериальной гипертензией у 30 (36,1%) больных, преимущественно в возрасте 27-55 лет.

Во 2-й группе мужчины с дислипидемией принимали статины (розувастатин) в дозе 10 мг/сут более 6 месяцев. В группе 53 пациента (возраст 27-65 лет, средний 49,4±1,8). Базовый ИМТ составил 33,0±0,89 кг/м², у 12 (22,6%) – избыточная масса, у 36 (68,0%) – ожирение. Обнаружены аналогичные корреляции с хроническим простатитом, ожирением и возрастом. Артериальная гипертензия I-II ст. — у 21 (39,6%) больных.

В 3-й группе 60 мужчин с дислипидемией также принимали статины (возраст 27-65 лет, средний 48,7±1,8). Базовый ИМТ составил 29,2±0,57 кг/м², у 29 (48,3%) – избыточная масса, у 23 (38,3%) – ожирение. Корреляции аналогичны предыдущим группам. Артериальная гипертензия I-II ст. — у 24 (40,0%) больных.

3.2. Анализ клинико-лабораторных показателей в сравниваемых группах на фоне длительного лечения статинами

Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным параметрам. Между ними не было выявлено статистических различий по возрасту, характеру коморбидной кардиологической патологии, длительности базисной терапии статинами (розувастатин), тяжести нарушений эректильной функции и ожирения (Таблица 4).

Таблица 4.

Клиническая симптоматика больных с дислипидемией и коморбидной кардиологической патологией в исходном состоянии

Показатели	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
	P±m%	P±m%	P±m%
Артериальная гипертензия I-II ст.	36,1±5,3%	39,6±6,7%	40,0±6,3%
ИБС со стенокардией напряжения 1-2 ФК	32,5±5,1%	30,2±6,3%	35,0±6,2%
Ожирение I ст.	13,3±3,7%	9,4±4,0%	10,0±3,9%
Ожирение II ст.	27,7±4,9%	28,3±6,2%	20,0±5,2%
Ожирение III ст.	6,0±2,6%	611,3±4,4%	5,0±2,8%
Степень нарушения ЭФ в %:			
легкая	59,0±5,4%	54,7±6,8%	55,0±6,2%
умеренная	33,7±5,2%	32,1±6,4%	28,3±5,8%
выраженная	7,2±2,8%	13,2±4,7%	16,7±4,8%
Коморбидные пациенты с наличием 2-х и более хронических неинфекционных заболеваний	63,9±5,3%	60,4±6,7%	60,0±6,3%

После установления диагноза дислипидемии пациентам назначена гиполипидемическая терапия статинами, при этом ни один из мужчин не предъявлял жалоб на нарушения эректильной функции.

Мониторинг показателей липидного обмена показал, что полугодовой прием статинов наиболее эффективно снизил уровень общего холестерина (Рисунок 2). По сравнению с исходными показателями ОХС снизился в первой группе на 25,0%, во второй на 26,3%, а в третьей на 22,6%. Аналогичные существенные изменения отмечались и ХС ЛПНП, их уровень уменьшился в первой группе на 28,4%, во второй на 52,1%, а в третьей 30,7%.

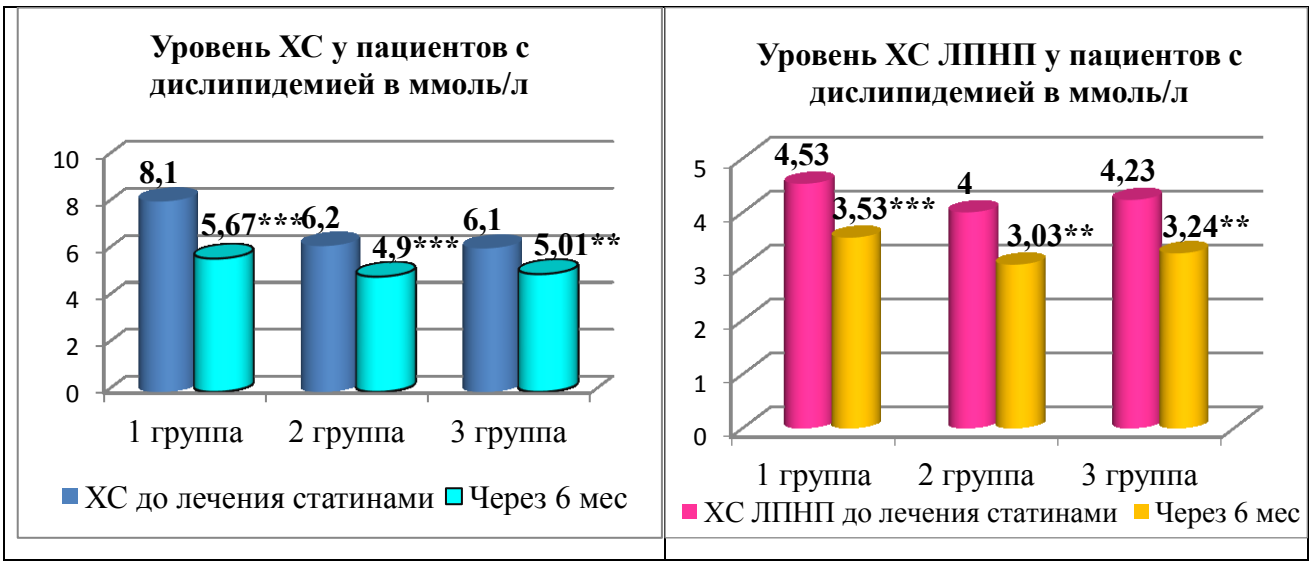


Рисунок 2. Результаты мониторинга уровня общего холестерина и ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина. Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$

Содержание триглицеридов при систематическом приеме статинов в течение полугода также снизилось во всех группах наблюдения (в первой группе на 25,1%, во второй на 23,2%, а в третьей 18,8%), а вот уровень ХС ЛПВП незначительно повысился (Рисунок 3).

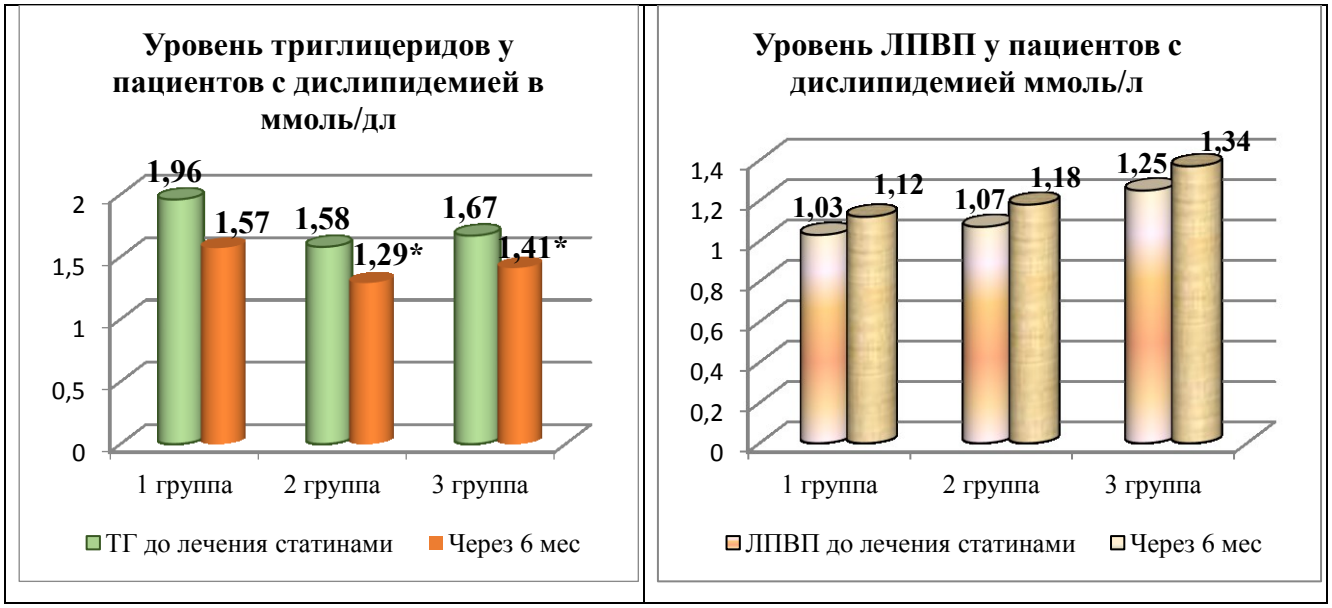


Рисунок 3. Результаты мониторинга уровня триглицерида и ХС ЛПВП на фоне приема розувастатина. Примечание: * $p < 0,05$

Несмотря на то, что терапия статинами в течение 6 месяцев позволила существенно улучшить нарушения липидного обмена, у пациентов продолжает

сохраняться легкая степень гиперхолестеринемии (от 5,0 до 6,4 ммоль/л), уровни ХС ЛПНП и ТГ не достигли целевых значений, а индекс атерогенности существенно (в 1,2 раза) превышает референсные значения во всех трех группах наблюдения что повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

При анализе фракций общих липидов в зависимости от возраста в исследуемых группах была отмечена тенденция к возрастанию уровня триглицеридов с увеличением возраста пациентов ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

3.3. Анализ проблем мужского здоровья на фоне длительной терапии статинами

Эффективность проводимой липидснижающей терапии не вызывает сомнения, однако по мере увеличения длительности лечения пациенты стали предъявлять жалобы на нарушение эректильной функции в связи с чем были обследованы урологом-андрологом. Для изучения эректильной функции у мужчин, принимавших статины длительнее полугода, проводилась выкопировка данных из первичной медицинской документации кардиологических больных: диагноз, жалобы, результаты обследования, назначенное лечение и его длительность, а также раздавался опросник МИЭФ. Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function), позволяющий выявить наличие и степень выраженности андрогенного дефицита.

Результаты анкетирования показали, что симптомы эректильной дисфункции отмечаются у 82,3% проанкетированных пациентов, не имели этих симптомов лишь 17,7±2,5% из 196 мужчин, длительно применявших статины. Легкая степень дисфункции наблюдалась у 46,6±3,2%, умеренная у 26,1±2,8% опрошенных, при этом пациенты предъявляли жалобы на снижение желания сексуальных контактов, частоты сексуальных отношений, удовлетворенности от секса, неспособность к повторному половому акту. Наряду с этим большинство мужчин с легкой и умеренной степенью нарушения эректильной функции предъявляли жалобы на снижение работоспособности, сонливость, повышенную раздражительность (Рисунок 4).

Пациенты с выраженной степенью эректильной дисфункции составили 9,7±1,9% от числа опрошенных, они предъявляли жалобы на невозможность поддерживать эрекцию достаточной ригидности и продолжительности до конца полового акта, частичную потерю эрекции при сексуальной активности, преждевременную эякуляцию, понижение полового влечения. На фоне сексуальных неудач возникли проблемы психологического характера: нарастало состояние внутреннего дискомфорта, появились перепады настроения, нарушения сна, повышенная тревожность, депрессия. Ухудшилось физическое самочувствие, участились обострения сопутствующих заболеваний, что негативно повлияло на качество жизни мужчин.

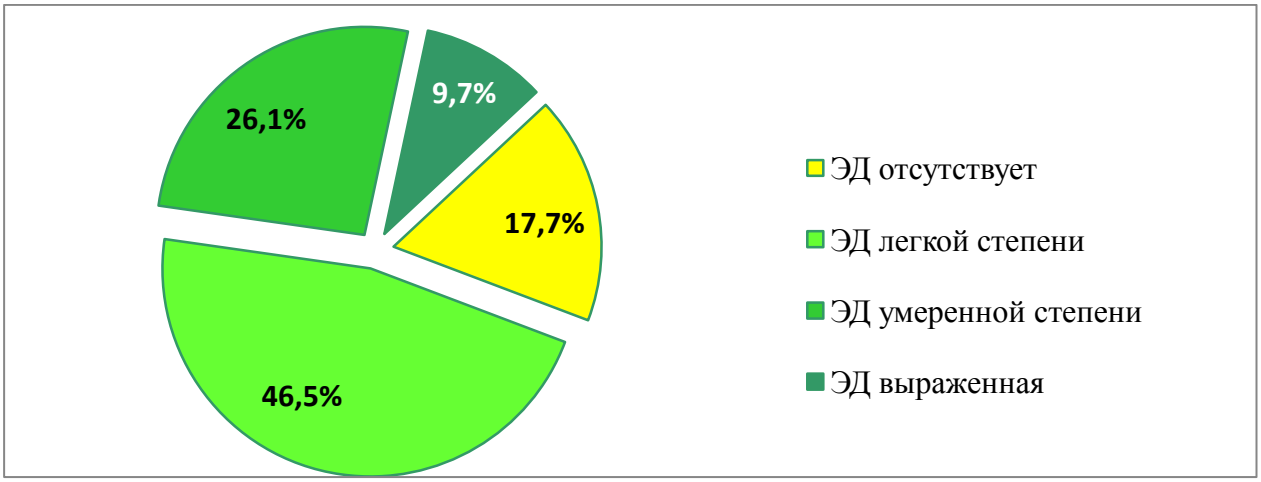


Рисунок 4. Степени нарушения эректильной функции по данным анкетирования пациентов, длительно применявших статины

У всех 196 мужчин в возрасте от 27 до 65 лет включительно, страдающих вторичными изменениями липидного обмена и принимавших статины длительное время, выявлены болезни системы кровообращения: ишемические болезни сердца у 32,7±3,5%, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением у 38,3±3,5%, прочие имели сочетанную патологию и атеросклероз. Степень, нарушения ЭД тесно коррелировала с ИМТ кг/м^2 ($r = 0,62$; $p < 0,01$) и тяжестью течения болезней системы кровообращения ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Легкая степень ЭД была выявлена более чем у половины мужчин во всех иследуемых группах, колеблясь от 54,7% во второй группе до 59% в первой.

Умеренная эректильная дисфункция отмечалась у третьей части всех групп, лечившихся длительное время статинами, а выраженная колебалась от 7,2% в первой группе до18,7% в третьей (Рисунок 5). Степень тяжести ЭД зависела от возраста: в возрастной подгруппе до 40 лет – было 25 (45,5%) пациентов с легкой степенью тяжести и 1 (1,8%) с умеренной. В возрасте 40-59 лет было 47 (58,0%) пациентов с легкой степенью ЭД и 20 (24,7%) с умеренной. В возрастной подгруппе 60 лет и старше состояло 15 (25,0%) пациентов с легкой степенью тяжести ЭД, 31 (51,7%) - с умеренной и 9 (15,0%) – с тяжелой.

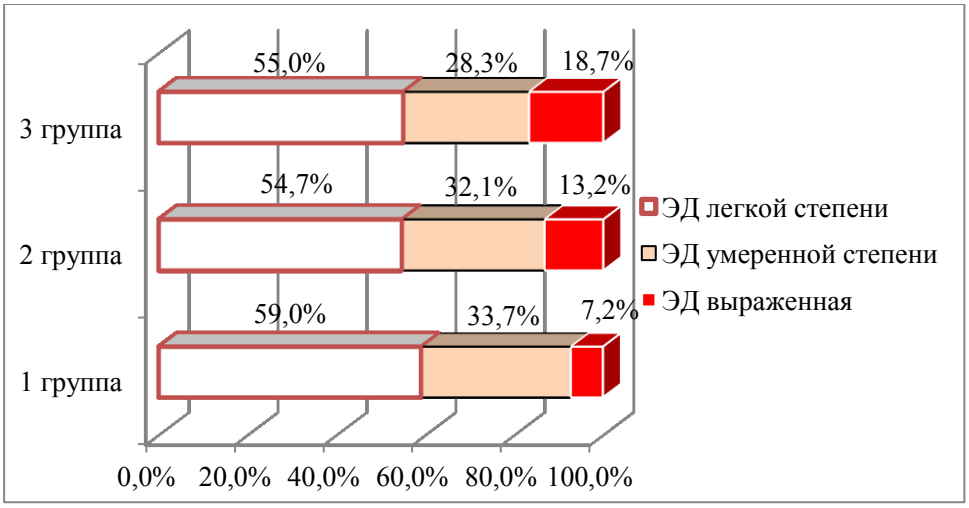


Рисунок 5. Степень нарушения ЭД в сравниваемых группах пациентов

Жалобы на нарушения эректильной функции в сравниваемых группах тесно связаны с возрастом мужчин с дислипидемией, чем старше возраст, тем ниже индекс эректильной функции по шкалам МИЭФ. Коэффициент корреляции в первой группе был равен – 0,667 ($p < 0,001$), во второй $r = - 0,677$ ($p < 0,001$), что характеризуется как обратная средней силы корреляционная связь. В первой группе отмечалась обратная и сильная связь ($r = - 0,815$, $p < 0,001$).

Признаки андрогенного дефицита и степень их выраженности оценивали также по опроснику возрастных симптомов андрогенного дефицита мужчины (AMS — Aging Male Screening). Данный тест был использован для обнаружения психологических, соматических и сексуальных проблем в исследуемых группах пациентов. AMS-тестирование проведено у всех включенных в исследование

пациентов с дислипидемией длительно принимающих статины, при этом у большинства из них во всех группах наблюдались резко выраженные симптомы соматического и психо-эмоционального дискомфорта: в 1-й группе – у 78,3% пациентов, во 2-й – у 71,7% и в 3-й – у 61,7% (Таблица 5). Среднее значение показателя по шкале AMS в 1-й группе было 56,1±0,73 баллов, во 2-й группе – 48,5±1,45 баллов, в 3-й – 48,6±0,9 баллов.

Депрессия сопровождала процесс возникновения и развития эректильной дисфункции ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Тревожные расстройства фиксировались больными в виде ощущений внутреннего беспокойства, немотивированной угрозы, психического дискомфорта, напряженного ожидания опасности.

Таблица 5.

Показатели степени выраженности симптомов андрогенного дефицита по шкале AMS в группах до начала лечения (P±m%)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
1	2	3	4
Симптомы не выражены (17-26 баллов шкалы AMS)	0,0±0,0%	3,8±2,6%	1,7±1,7%
Симптомы слабо выражены (27-36 баллов шкалы AMS)	6,0±2,6%	7,6±3,6%	5,0±2,8%
Симптомы средней выраженности (37-49 баллов шкалы AMS)	15,7±3,9%	17,0±5,2%	31,7±6,0%
Симптомы резко выражены (равно или больше 50 баллов шкалы AMS)	78,3±4,5%	71,7±6,2%	61,7±6,3%

Корреляционный анализ продемонстрировал связанность показателей шкалы AMS с уровнем тестостерона ($r = - 0,56$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Степень выраженности симптомов андрогенного дефицита по шкале AMS существенно не отличалась в группах сравнения до начала лечения, поскольку критерий соответствия $\chi^2 = 9,474$, что меньше критического значения 12,592 при числе степеней свободы $n=6$ ($p > 0,05$), (Таблица 5).

Показатели общего тестостерона в сыворотке крови до начала лечения ЭД у пациентов, включенных в исследование, колебались от 168 нг/дл до 478 нг/дл, и в

среднем уровень тестостерона для всех групп пациентов составил 341 нг/дл. У трети из всех пациентов длительно принимающих статины по поводу дислипидемии (30,6%) уровень ТС был меньше нижней границы нормы, в том числе у 28,9% пациентов 1-й группы, 24,5% во второй и у 38,3% в третьей группе. Низкий уровень тестостерона провоцировал снижение сексуального влечения, обуславливал психоэмоциональную лабильность, апатию, снижение работоспособности, усталость, набор лишних килограммов и ожирение.

Поскольку по основным исходным клиническим показателям три исследуемые группы пациентов были достаточно близкими и сопоставимыми (репрезентативными), отличались лишь по характеру проводимого лечения, поэтому допустимо и правомерно сравнивать полученные результаты в группах с целью определения эффективности различных методов терапии.

Оценку эффективности лечения проводили с учетом клинико-биохимических, гормональных показателей, результатов функциональных проб, эхокардиографии, данных опросника МИЭФ и психологического тестирования. Пациенты 2-й и 3-й групп после окончания лечения оставались под наблюдением в течение одного года с регулярными клинико-лабораторными обследованиями через 3, 6 и 12 месяцев.

Регулярно в плане диспансерного наблюдения производились физикальные осмотры, клинико-лабораторное обследование. Протокол обследования содержал изучение клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, функциональных методов исследования в начале курса лечения и после его окончания. Антропометрия включала измерение роста, окружности талии, измерение массы тела. Индекс массы тела (индекс Кетле) определяли по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост ($м^2$). Кровь для исследования брали из локтевой вены утром после 12-часового голодания. В исследование липидного обмена входило определение в сыворотке крови общего холестерина, общих липидов и триглицеридов с помощью наборов Lachema, β-липопротеидов турбодиметрическим методом по Бурштейну и Самай, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой

плотности по Блюру в модификации А.А. Покровского; рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) в рекомендации А.Н. Климова (1975) по формуле:

КА = (общий холестерин - ЛПВП)/ЛПВП.

Оценку состояния эндокринного статуса репродуктивной системы наблюдаемых пациентов производили методом иммуноферментного анализа гормонов с определением уровня тестостерона, уровня эстрадиола с использованием стандартных реактивов фирмы Beckman Coulter Inc. (США). За нормативы принимали показатели концентраций гормонов в крови здоровых доноров в репродуктивном возрасте.

Оценку андрологического статуса выполняли с использованием анкетирования по Шкале степени выраженности эректильной дисфункции, или Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) с вычислением суммарного МИЭФ.

При более углубленном сопоставлении клинической симптоматики у пациентов в трех описанных исследуемых группах мы обнаружили сходство по многим клинико-инструментальным и лабораторным показателям.

Так, в исследуемых группах ожирение I степени отмечено у 13,3% пациентов 1-й группы, у 9,4% пациентов 2-й группы и у 10,0% пациентов 3-й группы. Ожирение II степени зафиксировано у 27,7% пациентов 1-й группы, у 28,3% пациентов 2-й группы и у 20,0% пациентов 3-й группы. Ожирением III степени страдали 6,0% пациентов 1-й группы, 11,3% пациентов 2-й группы и 3,0% пациентов 3-й группы. При этом отмечена прямая корреляция между ожирением и степенью повышения артериального давления ($r = 0,52$; $p < 0,01$).

Артериальная гипертензия выявлена у 113 (57,6%) пациентов, из них у 75 пациентов АГ была в сочетании с дислипидемией, а у 83 – в составе коморбидной патологии вместе с ИБС 1-2 ФК, атеросклерозом и эректильной дисфункцией.

Нарушение эректильной функции (умеренно-легкой, умеренной и тяжелой степени нарушения) отмечено у 53 (27,0%) из 196 пациентов, при этом в 1-й группе было 22 (26,5%) больных, во 2-й группе 13 (24,5%) больных, а в 3-й – 18 (30,0%)

больных. При этом ЭД тесно коррелировала со степенью ожирения (r=0,62; p<0,001), артериальной гипертензией (r = 0,52; p < 0,001).

Таблица 6.

Показатели липидного обмена у пациентов с дислипидемией в исходном состоянии (M±m)

Показатель	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)	Норма
1	2	3	4	5
ХС (ммоль/л)	5,67±0,1	4,9±0,08	5,01±0,11	4,86±0,16
ЛПВП (ммоль/л)	1,12±0,02	1,18±0,03	1,29±0,03	1,51±0,12
ЛПНП (ммоль/л)	3,53±0,08	3,03±0,08	3,24±0,12	2,94±0,09
ТГ (ммоль/дл)	1,57±0,06	1,29±0,06	1,41±0,09	0,12±0,04
КА (ед.)	3,22±0,07	2,82±0,08	3,14±0,10	2,38±0,12

Дислипидемия в исходном состоянии была зафиксирована во всех группах (Таблица 6). Это относится к повышению уровня общего холестерина в 1-й и 3-й группах до 5,67±0,1 ммоль/л и 5,01±0,11 ммоль/л, соответственно, триглицеридов – до 1,57±0,06 ммоль/дл, 1,29±0,06 ммоль/дл и 1,41±0,09 ммоль/дл в 1-й, 2-й и 3-й группе, соответственно. Установлены также нарушения качественного состава липидных фракций: повышение ЛПНП до 3,53±0,08 ммоль/л в 1-й группе, до 3,03±0,08 ммоль/л – во 2-й и до 3,24±0,12 ммоль/л в 3-й. Индекс атерогенности был существенно повышен в 1,2-1,4 раза во всех трех группах больных.

Таблица 7.

Фракции общих липидов в зависимости от возраста в исследуемых группах (M±m)

Показатель	Возраст	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
1	2	3	4	5
ХС (ммоль/л)	до 40 лет	5,91±0,18	4,9±0,16	4,66±0,15
	41-59 лет	5,74±0,13	4,84±0,10	5,11±0,14
	60 лет и старше	5,34±0,2	5,02±0,15	5,25±0,24
ТГ (ммоль/дл)	до 40 лет	1,50±0,12	1,07±0,06	1,30±0,09
	41-59 лет	1,56±0,08	1,37±0,10	1,43±0,12
	60 лет и старше	1,66±0,11	1,41±0,11	1,48±0,12

При анализе фракций общих липидов в зависимости от возраста в исследуемых группах (Таблица 7) была отмечена тенденция к возрастанию уровня триглицеридов с увеличением возраста пациентов ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

Показатели общего тестостерона в сыворотке крови в исходном состоянии у пациентов, включенных в исследование, колебались от 168 нг/дл до 758 нг/дл и в среднем уровень тестостерона для всех групп пациентов составил 341 нг/дл (Таблица 8).

Была отмечена умеренная обратная корреляция в зависимости от возраста ($r = -0,38$; $p < 0,05$) и ИМТ ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Поскольку пациенты во всех группах по поводу дислипидемии принимали статины, у 60 (30,6%) человек отмечен пониженный уровень ТС - меньше нижней границы нормы, что согласуется с мнением ряда исследователей относительно негативного влияния статинотерапии на гормональный профиль мужчин. Так, уровень свободного тестостерона был достоверно снижен у 24 (28,9%) пациентов 1-й группы, у 13 (24,5%) – 2-й и у 23 (38,3%) пациентов 3-й группы.

Таблица 8.

Средний уровень общего тестостерона в зависимости от возраста в исследуемых группах до начала лечения (M±m)

Показатель	Возраст (лет)	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)	Референсные значения
ТС (нг/дл)	до 40	353,35±12,47	361,63±6,19	349,50±12,59	346–892
	41-59	330,07±12,49	335,85±7,69	338,18±7,66	317–779
	60 - 70	318,46±12,28	293,47±10,18	255,84±7,93	247–673

В соответствии со шкалой МИЭФ у 31 (15,8%) пациентов из 196 была умеренно-легкая степень нарушения эректильной функции, у 28 (14,3%) пациентов – умеренная степень нарушения и у 7 (3,6%) больных – тяжелая степень нарушения эректильной функции (Таблица 9).

Таблица 9.

Показатели степени выраженности ЭД в группах (исходно)

По-ка-за-тель	Степень нарушения эректильной функции	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
1	2	3	4	5
МИЭФ	Умеренно-легкая (12-16 баллов)	17	7	7
	Умеренная (8-11 баллов)	4	9	15
	Тяжелая (5-7 баллов)	-	5	2
	Всего в группе с ЭД, человек	21 (25,3%)	21 (39,6%)	24 (40,0%)

Таким образом, ЭД, требующая лечения, была диагностирована исходно у 66 (33,7%) из 196 пациентов: у 21 (25,3%) пациентов 1-й группы, у 21 (39,6%) пациента 2-й группы и у 24 (42,3%) пациентов 3-й группы. При этом средние исходные показатели по шкале МИЭФ в группах были следующие: 1 группа пациентов – 18,29±0,38 баллов, 2 группа – 16,87±0,84 баллов, 3 группа – 16,68±0,74 баллов (различия в показателях между группами статистически недостоверны).

Шкала AMS была использована нами для обнаружения психологических, соматических и сексуальных проблем в исследуемых группах пациентов. AMS-тестирование проведено у всех 196 пациентов с дислипидемией исходно и в различные сроки после проведенного лечения (через 3, 6 и 12 месяцев), при этом у большинства пациентов во всех группах наблюдались резко выраженные симптомы соматического и психо-эмоционального дискомфорта: в 1-й группе – у 70 (84,3%) пациентов, во 2-й – у 38 (71,7%) и в 3-й – у 37 (61,7%) (Таблица 10). Среднее значение показателя по шкале AMS в 1-й группе было 56,1±0,73 баллов, во 2-й группе – 48,5±1,45 баллов, в 3-й – 48,6±0,9 баллов.

Депрессия сопровождала процесс возникновения и развития эректильной дисфункции ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Тревожные расстройства фиксировались больными в виде ощущений внутреннего беспокойства, немотивированной угрозы, психического дискомфорта, напряженного ожидания опасности (Таблица 10).

Корреляционный анализ продемонстрировал связанность показателей шкалы AMS с уровнем тестостерона (r= - 0,56; p<0,05), ИМТ (r= 0,52; p<0,05) [108].

В соответствии с принятым дизайном настоящего исследования, первая группа пациентов продолжила прием статинов (розувастатин 10 мг/сут) на протяжении всего периода исследования (12 месяцев), вторая группа на фоне статинотерапии (розувастатин 10 мг/сут – 12 месяцев) получала заместительную гормональную в виде андрогеля по 50 мг/сут и ЛФК в течение 3-х месяцев, в третьей группе базовая статинотерапия (12 месяцев) и ЗГТ (3 месяца) была дополнена бальнео-пелоидотерапией в течение 24 дней.

Таблица 10.

Показатели степени выраженности по шкале AMS в группах (исходно)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
1	(n=83)	(n=53)	(n=60)
Симптомы не выражены (17-26 баллов шкалы AMS)	-	2 (3,8%)	1 (1,7%)
Симптомы слабо выражены (27-36 баллов шкалы AMS)	-	4 (7,5%)	3 (5,0%)
Симптомы средней выраженности (37-49 баллов шкалы AMS)	13 (15,7%)	9 (17,0%)	19 (31,7%)
Симптомы резко выражены (равно или больше 50 баллов шкалы AMS)	70 (84,3%)	38 (71,7%)	37 (61,7%)

Поскольку по основным исходным клиническим показателям три исследуемые группы пациентов были достаточно близкими и сопоставимыми (репрезентативными), отличались лишь по характеру проводимого лечения, поэтому допустимо и правомерно сравнивать полученные результаты в группах с целью определения эффективности различных методов терапии.

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В данной главе сравнивается кинетика клинических и параклинических показателей у пациентов с андрогенным дефицитом и дислипидемией на фоне патологии кровообращения. Мужской гипогонадизм имеет междисциплинарное значение и рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [115, 143, 195, 295]. В России из-за гиподиагностики заместительная терапия при дефиците тестостерона назначается лишь в 5,0–100% случаев [156]. Низкая осведомлённость и сложности диагностики приводят к позднему выявлению патологии и развитию сердечно-сосудистых осложнений [280].

Накопленные данные подтверждают роль дефицита тестостерона в развитии атеросклероза, что обосновывает исследования эффективности заместительной гормональной терапии для профилактики и лечения нарушений липидного обмена у мужчин. Разработка новых технологий восстановительного лечения пациентов с андрогенным дефицитом и коморбидной кардиологической патологией является актуальной задачей медицины.

В нашем исследовании после лечения у большинства пациентов исследуемых групп наблюдалась положительная динамика клинических и параклинических показателей. Положительная динамика показателей липидного обмена свидетельствовала об улучшении метаболизма в исследуемых группах (Таблица 11). Так, в 1-й группе пациентов через 3 месяца от начала исследования на фоне продолжающейся статинотерапии наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина на 13,4% ($p < 0,05$) (Рисунок 6). Во 2-й и в 3-й группах пациентов после завершения 3-х месячного лечения также имелась тенденция к нормализации уровня общего холестерина, хотя и не столь заметная – на 3,2% и 4,4% соответственно.

Таблица 11.

Динамика показателей липидного обмена в исследуемых группах после завершения лечения (M±m)

Показатель	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
	Исходно/ Через 3 мес.	Исходно/ Через 3 мес.	Исходно/ Через 3 мес.
Холестерин (ммоль/л)	5,67±0,10 / 4,91±0,07*	4,90±0,08 / 4,74±0,08	5,01±0,11 / 4,79±0,09
ЛПВП (ммоль/л)	1,12±0,02 / 1,25±0,03*	1,18±0,03 / 1,27±0,04	1,29±0,03 / 1,21±0,03
ЛПНП (ммоль/л)	3,53±0,08 / 3,08±0,07*	3,03±0,08 / 3,00±0,08	3,24±0,12 / 3,05±0,09
Триглицериды (ммоль/л)	1,57±0,06 / 1,46±0,04	1,29±0,06 / 1,27±0,05	1,41±0,06 / 1,39±0,05
КА (ед.)	3,22±0,07 / 2,73±0,05*	2,82±0,08 / 2,72±0,07	3,14±0,10 / 2,99±0,06

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения (через 3 мес.); * - $p < 0,05$

Что касается фракций холестерина, то в 1-й группе пациентов за 3-х месячный период отмечалось достоверное увеличение уровня ЛПВП на 10,4% ($p<0,05$), тогда как во 2-й группе содержание ЛПВП после ЗГТ увеличилось лишь на 7,1%, а в 3-й группе за период проведения ЗГТ наблюдалось тенденция к снижению уровня ЛПВП на 6,2% (различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Что касается динамики фракции ЛПНП в процессе 3-х месячного лечения, то в 1-й группе отмечено снижение уровня ЛПНП на 12,7% ($p < 0,05$), а во 2-й и 3-й группах аналогичный характер динамики сохранялся, хотя и имел вид тенденции (снижение уровня ЛПНП на 1,0% и 5,9% соответственно, $p > 0,05$). Уровень триглицеридов во всех группах пациентов за 3-х месячный период лечения снизился незначительно – от 7,0% в 1-й группе до 1,4-1,6% во 2-й и 3-й группах. Коэффициент атерогенности за это время в 1-й группе снизился на 15,2% ($p < 0,05$), во 2-й группе на 3,5%, в 3-й – на 4,8%.

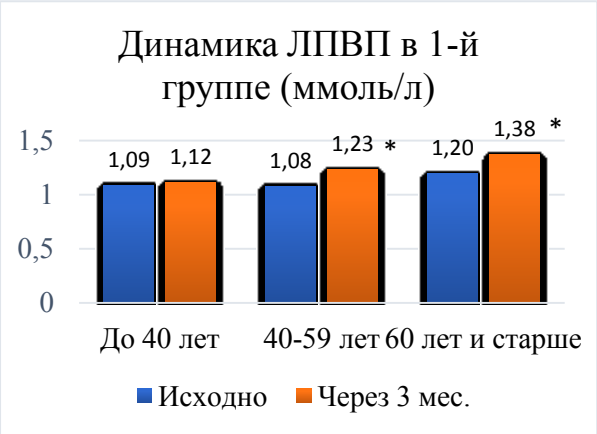
В 1-й группе пациентов, получавших розувастатин по 10 мг ежедневно, наблюдалось снижение уровня общего холестерина на 11,4% - 14,1% независимо от возраста. Дисперсионный анализ показал достоверное снижение холестерина через

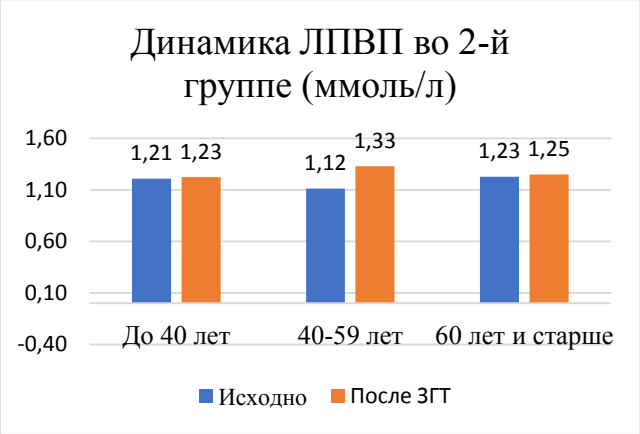
3 месяца лечения ($p < 0,01$). Во второй группе после 3-х месяцев ЗГТ андрогелем и статинотерапии также отмечена тенденция к снижению уровня холестерина у пациентов до 59 лет, в то время как у пациентов 60 лет и старше наблюдалось незначительное повышение (различия статистически недостоверны).

В 3-й группе пациентов после 3-х месяцев ЗГТ андрогелем и бальнео-пелоидотерапии также была отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина в возрастных подгруппах старше 41 года, а в подгруппе пациентов до 40 лет, наоборот, обнаружена тенденция к некоторому повышению уровня общего холестерина (различия между исходными показателями и после ЗГТ во всех подгруппах 3-й группы статистически недостоверны). Такая разнонаправленная динамика уровней общего холестерина во 2-й и 3-й группах в процессе ЗГТ требует дальнейшего исследования.

Непосредственные результаты статинотерапии в 1-й группе пациентов (через 3 месяца) по динамике уровня ЛПВП продемонстрировали нормализацию этого показателя во всех возрастных подгруппах (Рисунок 6), при этом в подгруппах 41-59 лет и 60 лет и старше эти изменения были статистически достоверными ($p < 0,05$). В подгруппе до 40 лет была отмечена тенденция к нормализации этого показателя.

Во 2-й группе после проведения ЗГТ также наблюдалось повышение фракции ЛПВП холестерина во всех возрастных подгруппах (Рисунок 6), хотя и статистически недостоверное. Наибольшее увеличение отмечено в подгруппе 40-59 лет – на 15,8% ($p = 0,09$). В двух других подгруппах увеличение уровня ЛПВП было не столь значительным.





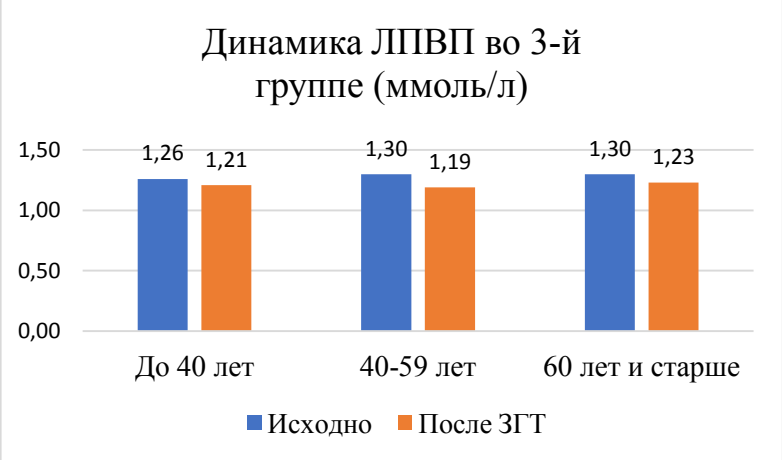


Рисунок 6. Динамика уровня ЛПВП в исследуемых группах в процессе лечения в зависимости от возраста (Примечание: * - $p < 0,05$)

Как явствует из показателей исследования в 3-й группе пациентов после 3-х месячного комплексного лечения (статинотерапия+ЗГТ+бальнео-пелоидотерапия) наблюдалась тенденция к снижению уровня ЛПВП на 6,2%. При анализе динамики уровня ЛПВП в возрастных подгруппах была получена сходная картина – во всех трех подгруппах имелась тенденция к снижению (Рисунок 6). При этом наиболее выраженное снижение было отмечено в подгруппе пациентов 40-59 лет – на 8,5% (различие статистически недостоверно).

Хотя статины в первую очередь направлены на снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, "плохого" холестерина), у некоторых пациентов может наблюдаться снижение ЛПВП. Это может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма липидов.

Изменения в уровнях триглицеридов во всех группах в процессе 3-х месячного лечения статистически недостоверны, но надо отметить, что уровни триглицеридов в группах имели тенденцию к снижению, и эта тенденция была однонаправленной.

Что касается фракции ЛПНП холестерина, то динамика показателей этой фракции в процессе лечения была отрицательной во всех трех группах. В 1-й группе отмечено снижение уровня ЛПНП на 12,7% ($p < 0,05$) (Таблица 11, рисунок 7). При этом, во все возрастных подгруппах 1-й группы после 3-х месяцев статинотерапии наблюдалось снижение показателей ЛПНП, наиболее это заметно в подгруппе больных 40-59 лет – на 18,5% ($p < 0,001$), в меньшей степени уровень ЛПНП снизился в подгруппе пациентов до 40 лет – на 14,6% ($p < 0,05$), а в подгруппе в возрасте 60 лет и старше – лишь на 8,8% - различие статистически недостоверно, - поэтому здесь можно говорить лишь о тенденции к снижению уровня ЛПНП.

Во второй группе больных динамика уровня ЛПНП в процессе лечения в старших возрастных подгруппах 40-59 лет и 60 лет и старше сохраняла аналогичную направленность, хотя степень снижения была менее выраженная по сравнению с 1-й группой (Таблица 11, Рисунок 7).

Однако в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет в процессе лечения наблюдалась лишь тенденция к повышению уровня ЛПНП, что было статистически недостоверным.

Процесс лечения в 3-й группе сопровождался тенденцией к снижению уровня ЛПНП во всех возрастных подгруппах (Рисунок 7) - наблюдаемые различия в исходных уровнях и показателях ЛПНП после лечения были статистически недостоверны.

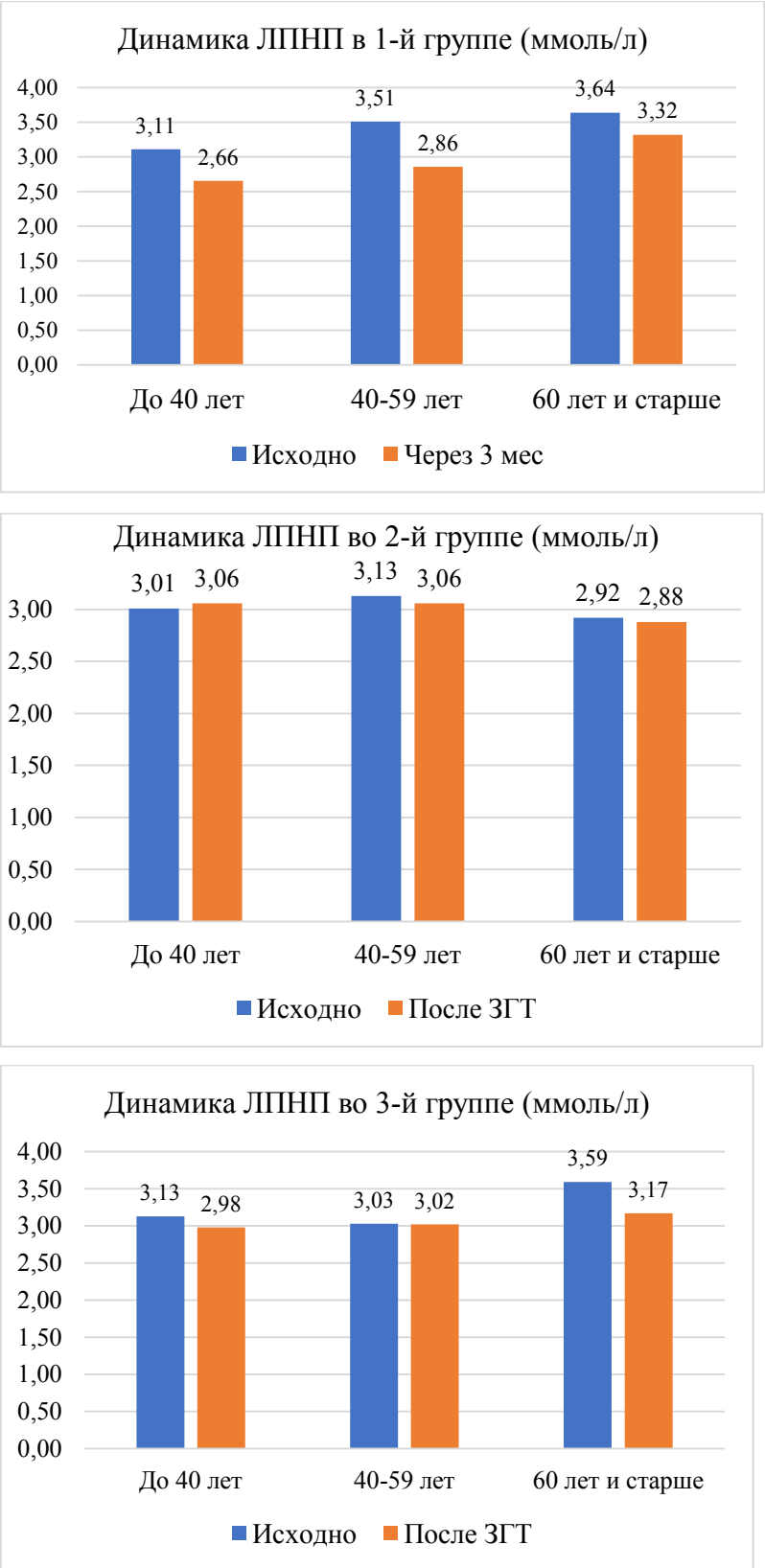


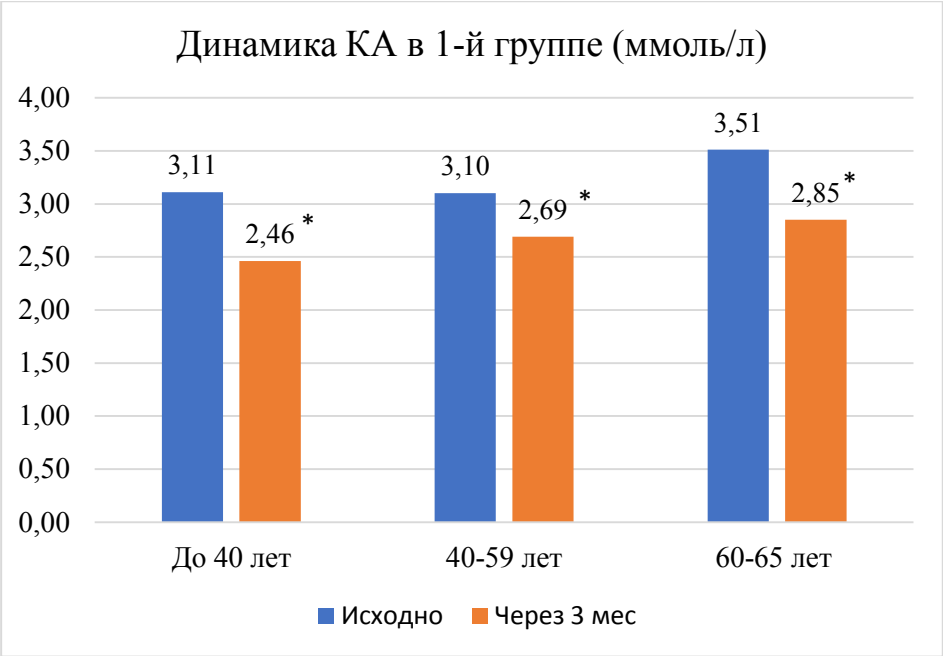
Рисунок 7. Динамика уровня ЛПНП в исследуемых группах в процессе лечения в зависимости от возраста

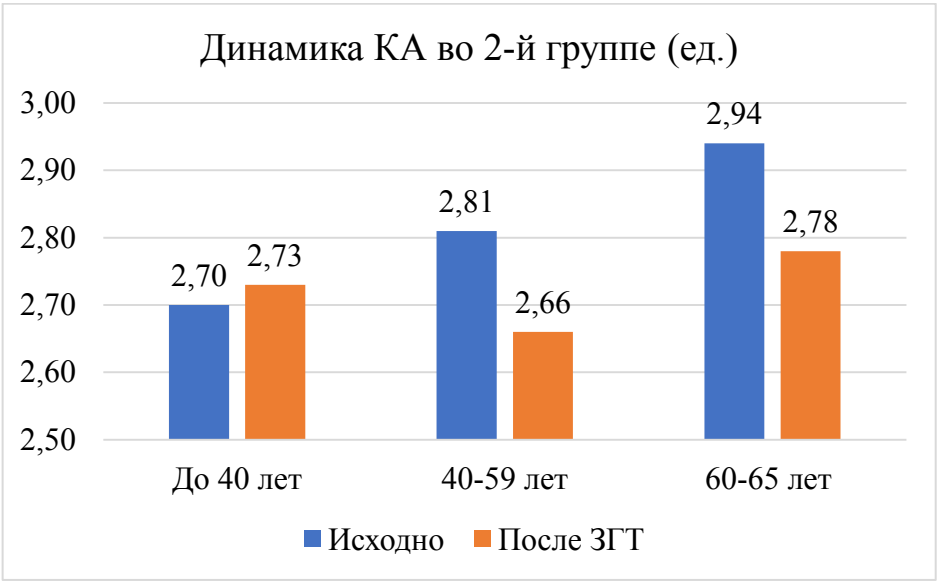
Исходя из полученных данных по фракциям холестерина в исследуемых группах пациентов в процессе лечения (до и после лечения), были получены показатели коэффициента атерогенности (Таблица 11). В 1-й группе отмечена существенное снижение в сторону нормализации значений КА во всех трех возрастных подгруппах после 3-х месячного курса статинотерапии. Так, в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет 1-й группы наблюдалось наибольшее снижение КА – на 20,9% ($p < 0,01$), в подгруппе в возрасте 40-59 лет – значение КА снизилось на 13,2% ($p < 0,01$), в подгруппе в возрасте 60 лет и старше – уровень КА снизился на 18,8% ($p < 0,01$) (Рисунок 8).

Что касается динамики КА во 2-й группе в процессе лечения (Рисунок 8), то изменения значения этого показателя во всех возрастных подгруппах были статистически недостоверными: в подгруппе больных в возрасте до 40 лет зафиксировано незначительное увеличение (на 1,1%), в то время как в двух более старших возрастных подгруппах было отмечена тенденция к снижению этого показателя. В возрасте 40-59 лет снижение показателя КА в процессе ЗГТ было на 5,0%, в возрасте 60 лет и старше – значение КА снизилось на 5,4% ($p > 0,05$). Динамика КА в 3-й группе пациентов в процессе лечения показала сходные результаты (Рисунок 8), изменения показателя КА во всех возрастных подгруппах были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Весьма показательной была динамика гормонального статуса у пациентов в процессе лечения (Таблица 12). Так, на фоне 3-х месячной статинотерапии наблюдалось снижение уровня тестостерона в первой группе пациентов на 15,4% ($p < 0,01$) (Рисунок 9). Это согласуется с публикациями более раннего периода [12]. Такое падение уровня тестостерона объясняется снижением уровня холестерина под влиянием ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы [186, 318].

В то же время, уровни тестостерона во второй и третьей группах пациентов, получавших параллельно со статинотерапией ЗГТ андрогелем, показали статистически достоверное увеличение на 8,4% и 53,7% соответственно ($p < 0,01$).





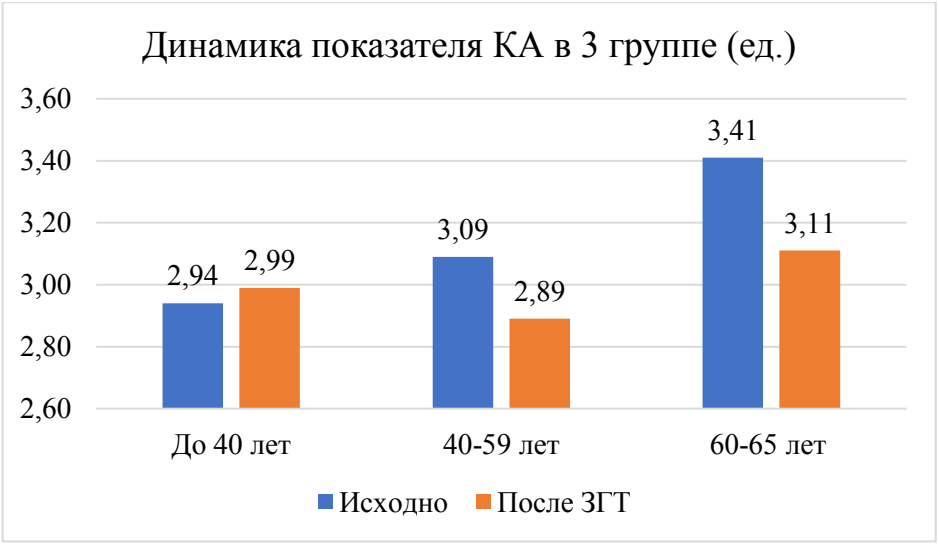


Рисунок 8. Динамика КА в 1-3 группах в процессе лечения в зависимости от возраста (Примечание: * - p<0,05)

Таблица 12.

Динамика показателей гормонального статуса в 1-3 группах после завершения лечения

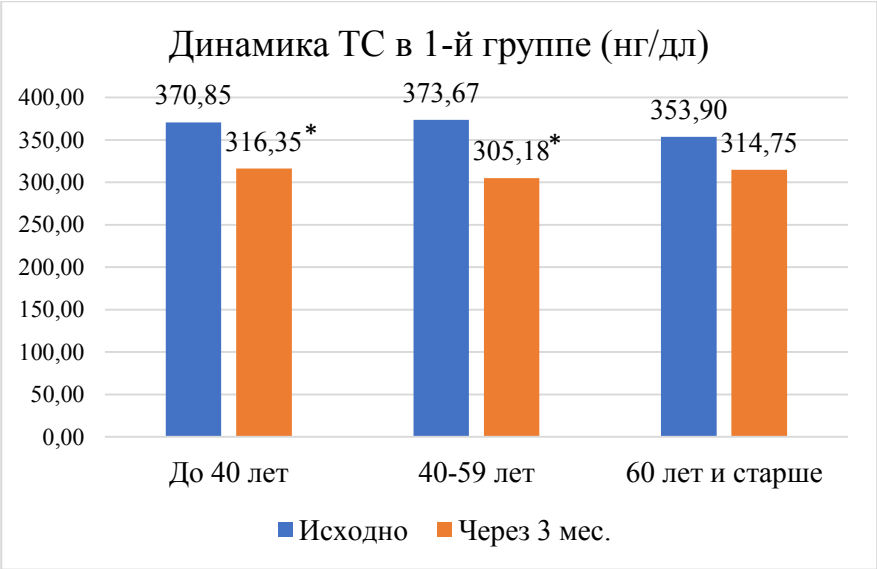
Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
	Исходно/ Через 3 мес.	Исходно/ После лечения	Исходно/ После лечения
Тестостерон общий (нг/дл)	367,3±12,82 / 310,64±9,20*	330,0±6,00 / 357,6±7,47*	315,7±7,59 / 485,2±10,5*
AMS (баллы)	47,67±1,20 / 53,31±1,00*	48,49±1,45 / 32,30±1,30*	48,57±0,88 / 30,42±1,32*
МИЭФ (баллы)	18,29±0,38 / 16,52±0,34*	16,87±0,84 / 18,75±0,86	16,68±0,73 / 18,73±0,70*

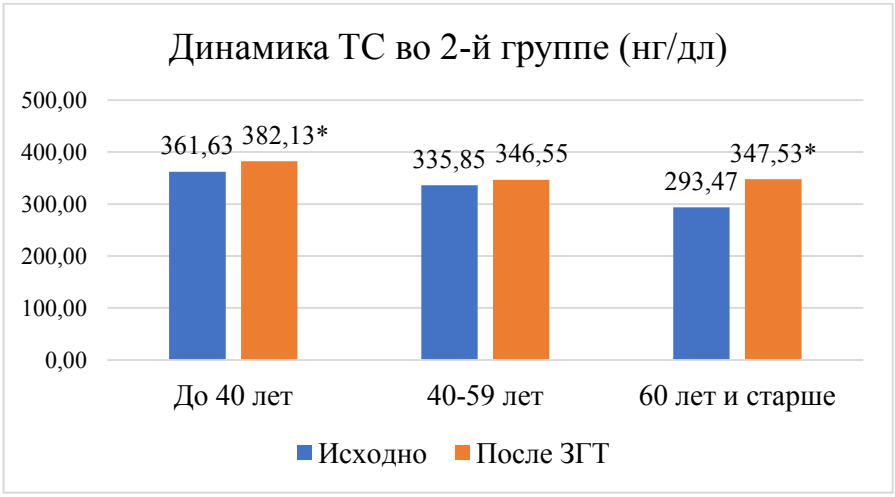
Примечания: В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения (1-я группа – через 3 мес.): * - $p < 0,05$.

Наиболее выражено это повышение в третьей группе, где ЗГТ потенцировалась бальнео-пелоидотерапией.

Представляет интерес исследовать динамику ТС в каждой группе в зависимости от возрастного состава. На рисунке 9 представлены показатели уровня ТС в 1-3-й группах в процессе 3-х месячного лечения. Так, в 1-й группе всех возрастных подгруппах отмечено падение уровня ТС: в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет – на 14,7%, в возрасте 40-59 лет – на 18,3%, в возрасте 60 лет старше – на 11,1%. При этом в двух младших возрастных подгруппах изменения в уровнях тестостерона в процессе лечения были статистически достоверными ($p < 0,05$). Возможно, это обусловлено большей чувствительностью к статинам у лиц мужского пола в возрасте моложе 60 лет.

Во 2-й группе в процессе лечения (статинотерапия + ЗГТ в комплексе с ЛФК) отмечалось повышение уровня общего тестостерона, поэтому представляет интерес изучение влияния терапии на разные возрастные подгруппы (Рисунок 9). В отличие от 1-й, во 2-й группе во всех возрастных категориях после лечения отмечено возрастание уровня тестостерона, при этом наиболее выраженная динамика наблюдалась в возрастных подгруппах пациентов до 40 лет и от 60 лет и старше – уровень тестостерона повысился на 5,6% и 15,6% соответственно ($p < 0,05$). В возрастной подгруппе 40-59 лет наблюдалась лишь тенденция к повышению уровня ТС в процессе лечения.





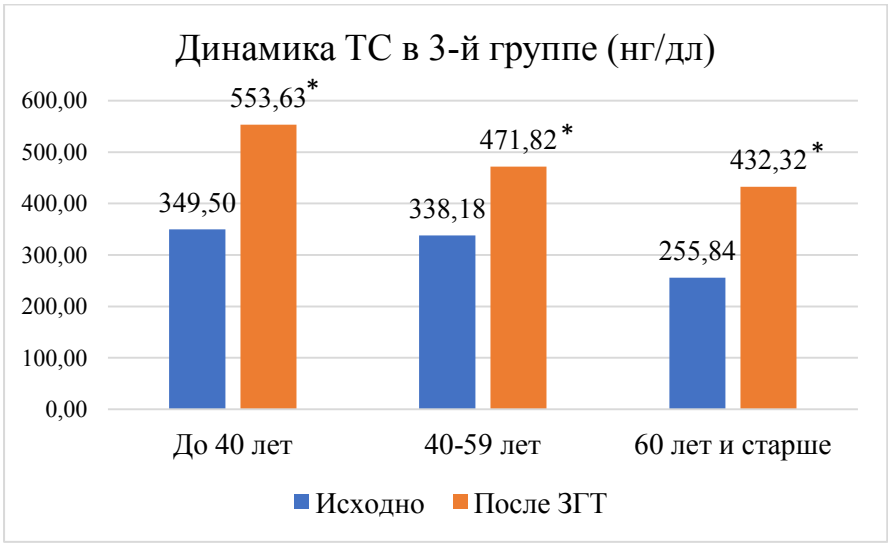
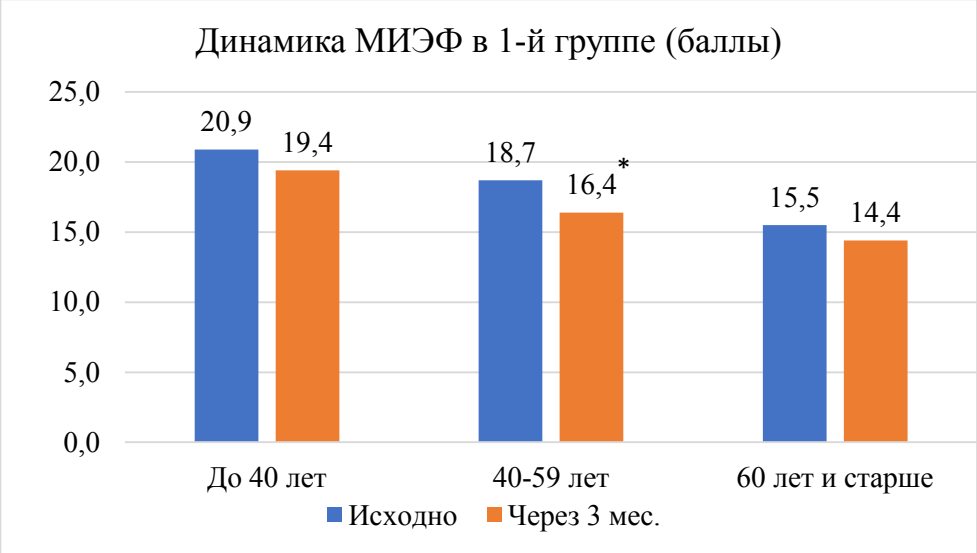
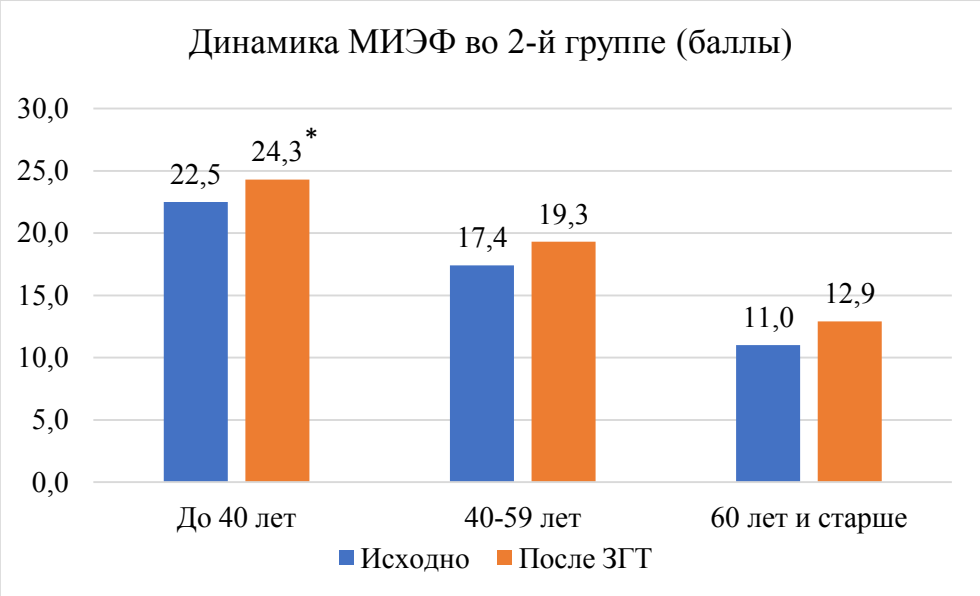


Рисунок 9. Динамика уровня ТС во 1-3-й группах в процессе лечения в зависимости от возраста (Примечение: *- p<0,05)

Наибольший эффект лечение показало в 3-й группе, где во всех возрастных подгруппах отмечалось значительное повышение уровня ТС сразу после завершения терапии (Рисунок 9). Так, в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет уровень тестостерона после лечения повысился на 36,9%, в подгруппе в возрасте 40-59 лет – зафиксировано повышение ТС на 28,3%, а в подгруппе в возрасте 60 лет и старше – ТС повысился на 40,8%. Во всех подгруппах изменения в уровнях ТС в процессе лечения статистически достоверны ($p < 0,01$). Можно предположить, что бальнео-пелоидотерапия существенно повышает эффективность ЗГТ, несмотря на фоновую статинотерапию. Такой потенцирующий ЗГТ фактор отсутствовал при лечении 2-й группы, поэтому эффективность в лечении, в частности, нормализации гормонального профиля, была существенно слабее.

С гормональным статусом неразрывно связан показатель МИЭФ, характеризующий интегральный показатель андрогенных функций (Таблица 12).
В 1-й группе за 3 месяца статинотерапии отмечено снижение показателя МИЭФ на 9,7% ($p < 0,05$). Это хорошо согласуется со снижением уровня общего тестостерона в группе за этот период. И напротив, во 2-й и в 3-й группах в результате лечения наблюдалось увеличение показателя МИЭФ на 11,1% и на 12,3% соответственно. При этом изменения показателя МИЭФ в 1-й и 3-й группах были статистически достоверны ($p < 0,05$). При анализе динамики показателя МИЭФ в 1-й группе за этот период в зависимости от возраста пациентов, то установлено равномерное снижение значения этого показателя во всех возрастных категориях (Рисунок 10): в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет показатель МИЭФ снизился на 7,3%, в возрасте 41-59 лет – этот показатель снизился на 12,3%, в возрасте 60 лет и старше – понижение составило 7,1%, при этом в возрастной подгруппе 40-59 лет это изменение было статистически достоверным ($p < 0,05$). Вторая группа пациентов в процессе лечения, в отличие от первой, продемонстрировала увеличение показателя МИЭФ на 10,0% ($p > 0,05$).





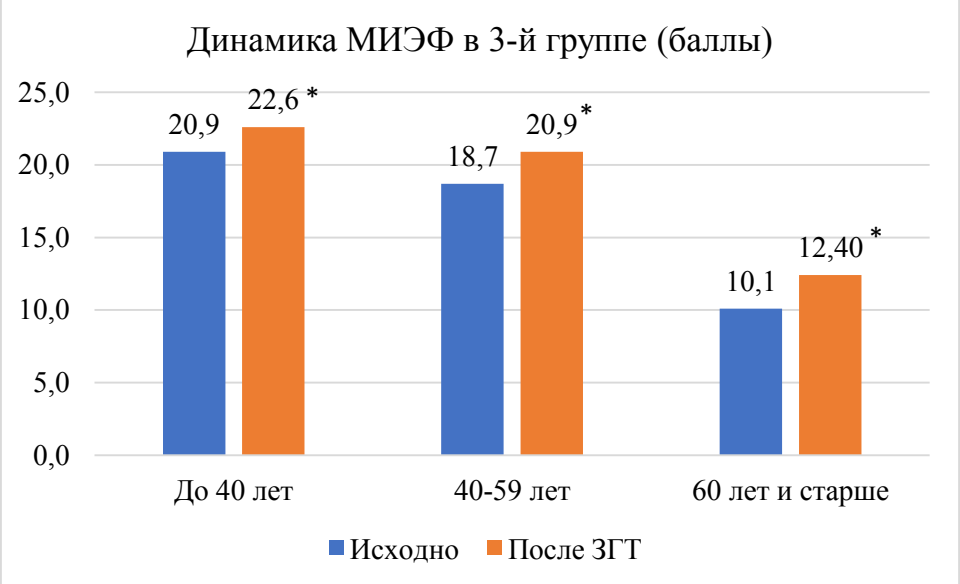


Рисунок 10. Динамика МИЭФ в 1-3-й группах в процессе лечения в зависимости от возраста (Примечание: * - $p < 0,05$)

При анализе этих изменений в разных возрастных подгруппах 2-й группы, были получены следующие результаты (Рисунок 10). Как видно, все три подгруппы показали возрастание показателя МИЭФ на различную величину, при этом увеличение в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет – на 7,4% было статистически значимым ($p < 0,05$). В подгруппе 40-59 лет увеличение показателя МИЭФ было на 10,9%, а в возрастной подгруппе 60 лет и старше этот показатель увеличился на 17,3% ($p > 0,05$). Сходные по характеру изменения показателя МИЭФ в процессе лечения были зафиксированы в 3-й группе пациентов, это касалось всех возрастных подгрупп (Рисунок 10). Здесь было зарегистрировано синхронное увеличение значения показателя МИЭФ: в возрастной подгруппе до 40 лет – на 8,1%, в возрасте 40-59 лет - на 11,8%, в возрасте 60 лет и старше – на 22,8% ($p < 0,05$).

Весьма показательна динамика МИЭФ во 2-й и 3-й группах, где базисная статинотерапия дополнялась ЗГТ с потенцированием ЛФК или бальнео-пелоидотерапией. В соответствующих группах это позволяло улучшить андрологический профиль пациентов в отличие от первой группы, где лечение ограничивалось лишь статинотерапией. В 1-й группе динамика показателя МИЭФ была диаметрально противоположной. Эти данные хорошо согласовываются с динамикой уровня тестостерона в исследуемых группах (Таблица 12).

При сравнении исходных показателей степени выраженности ЭД по шкале МИЭФ (Таблица 9, глава 3) с аналогичными данными, полученными после лечения (1-я группа – базисная статинотерапия, 2-я и 3-я группа – ЗГТ андрогелем с потенцированием ЛФК или бальнео-пелоидотерапией) (Таблица 13, глава 4), можно отметить существенные изменения в структуре показателей выраженности ЭД в различных группах. Так, в 1-й группе количество пациентов с умеренно-легкой степенью ЭД (12-16 баллов по шкале МИЭФ) увеличилось на 133,3%, а всего в группе количество пациентов с ЭД увеличилось в два раза - исходно было 22 пациента, после 3-х месячной статинотерапии – 44 пациента с умеренно-легкой и умеренной степенью ЭД.

Таблица 13.

Показатели степени выраженности ЭД в группах (исходно / после ЗГТ (через 3 мес.)

Показатель	Степень нарушения эректильной функции	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
1	2	3	4	5
МИЭФ	Умеренно-легкая (12-16 баллов)	17/42	7/5	7/8
	Умеренная (8-11 баллов)	4/2	9/5	15/10
	Тяжелая (5-7 баллов)	0/0	5/5	2/0
	Всего в группе с ЭД, человек	21(25,3±4,8%) / 4(53,0±5,5%)	21(39,6±6,7%) / 15(28,3±6,2%)	24(40±6,3%) / 18(30±5,9%)

Эти данные прямо согласуются с ухудшением андрологического статуса пациентов 1-й группа на фоне базисной статинотерапии (Таблица 12, Рисунок 9). Во 2-й группе пациентов после проведенной ЗГТ с ЛФК сразу после завершения курса лечения существенных изменений в структуре степени нарушений ЭД не отмечено, вероятно, динамика будет проявляться несколько позднее – через 6 мес. наблюдения и более. Что касается изменений в 3-й группе, то следует отметить, что в группе не осталось больных с тяжелой степенью ЭД, уменьшилось и количество пациентов с умеренной степенью ЭД (на 9,1%). Пациенты с тяжелой и умеренной степенью ЭД переместились в категорию умеренно-легкой степени ЭД, что свидетельствует о положительной динамике в андрологическом статусе в этой группе.

Сходные по характеру изменения были зафиксированы и в значениях показателя AMS (Таблица 14). Так, в 1-й группе, где было отмечено ухудшение андрологического статуса через 3 месяца наблюдения на фоне базисной статинотерапии, зафиксировано увеличение значения показателя AMS на 11,7% ($p<0,001$).

Таблица 14.

Показатели степени выраженности по шкале AMS в группах в процессе лечения (исходно/после лечения)

Показатель	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
Симптомы не выражены (17-26 баллов шкалы AMS)	0(0%)/ 1(1,2±1,1%)	2(3,8±2,6%)/ 14(26,4±6,1%)	1(1,7±1,6%)/ 27(45,0±6,4%)
Симптомы слабо выражены (27-36 баллов шкалы AMS)	0(0%)/ 4(4,8±2,3%)	4(7,5±3,6%)/ 21(39,6±6,5%)	3(5±2,8%)/ 14(23,3±5,4%)
Симптомы средней выраженности (37-49 баллов шкалы AMS)	13(15,7±4,0%)/ 17(20,5±4,4%)	9(17±5,2%)/ 14(26,4±6,1%)	19(31,7±6,0%)/ 18(30,0±5,9%)
Симптомы резко выражены (равно или больше 50 баллов шкалы AMS)	70(84,3±4,0%)/ 61(73,5±4,8%)	38(71±6,2%)/ 4(7,6±3,6%)	37(61,7±6,3%)/ 1(1,7±1,6%)

Напротив, во 2-й и в 3-й группах в результате лечения на фоне улучшения андрогогического статуса зафиксировано снижение значения показателя AMS: во 2-й группе на 33,4% ($p < 0,001$), в 3-й – на 37,4% ($p < 0,001$) (Рисунок 11).

При анализе динамики показателя AMS в процессе лечения в исследуемых группах в различных возрастных подгруппах были получены следующие данные: в 1-й группе во всех трех возрастных подгруппах было отмечено заметное увеличение значение показателя AMS (Рисунок 12).

При этом, в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет увеличение значения показателя AMS отмечено на 15,3% ($p < 0,05$), в подгруппе в возрасте 40-59 лет – увеличение на 11,7% ($p < 0,05$), а в подгруппе 60 лет и старше – показатель AMS увеличился на 9,3%. Наибольшее снижение значений показателя AMS зарегистрировано среди наиболее молодых пациентов.

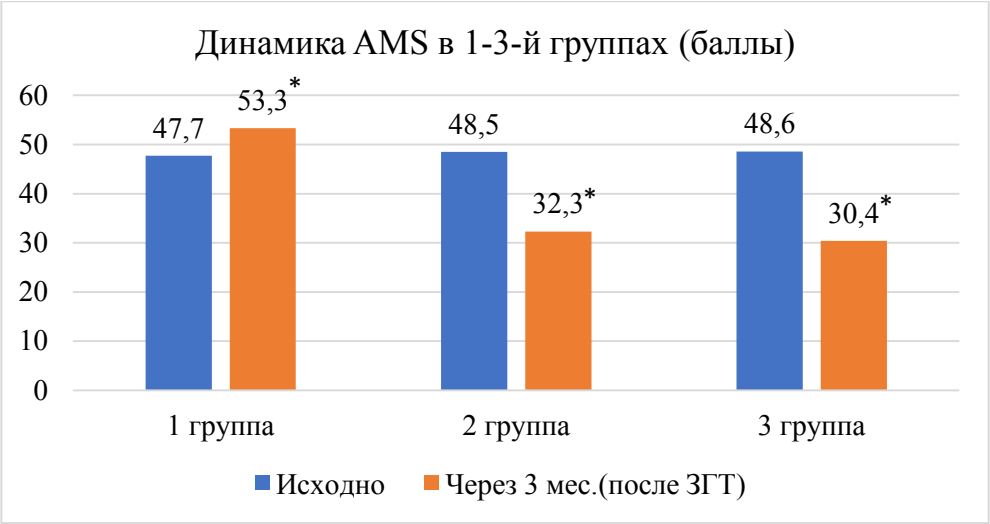


Рисунок 11. Динамика AMS в 1-3-й группах в процессе лечения (Примечание: * - $p < 0,001$)

Во 2-й группе, напротив, у пациентов во всех возрастных подгруппах в результате лечения было отмечено значительное снижение значения показателя AMS: в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет снижение значения показателя AMS отмечено на 39,7% ($p < 0,001$), у пациентов в возрасте 40-59 лет – снижение на 31,7% ($p < 0,001$), в подгруппе пациентов в возрасте 60 лет и старше – показатель AMS снизился на 30,6% ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

Третья группа пациентов по характеру изменений показателя AMS в процессе лечения продемонстрировала сходную картину (Рисунок 12). Динамика показателя AMS в возрастных подгруппах 3-й группы продемонстрировала значительную инволюцию признаков андрогенного дефицита, что проявлялось в заметном снижении показателей соматического и психоэмоционального дискомфорта. Так, в возрасте пациентов до 40 лет значение показателя AMS в результате лечения снизилось на 29,7% ($p < 0,001$), у пациентов в возрасте 40-59 лет – уровень AMS снизился на 46,9% ($p < 0,001$), а у больных 60 лет и старше снижение показателя AMS было на 33,9% ($p < 0,001$).

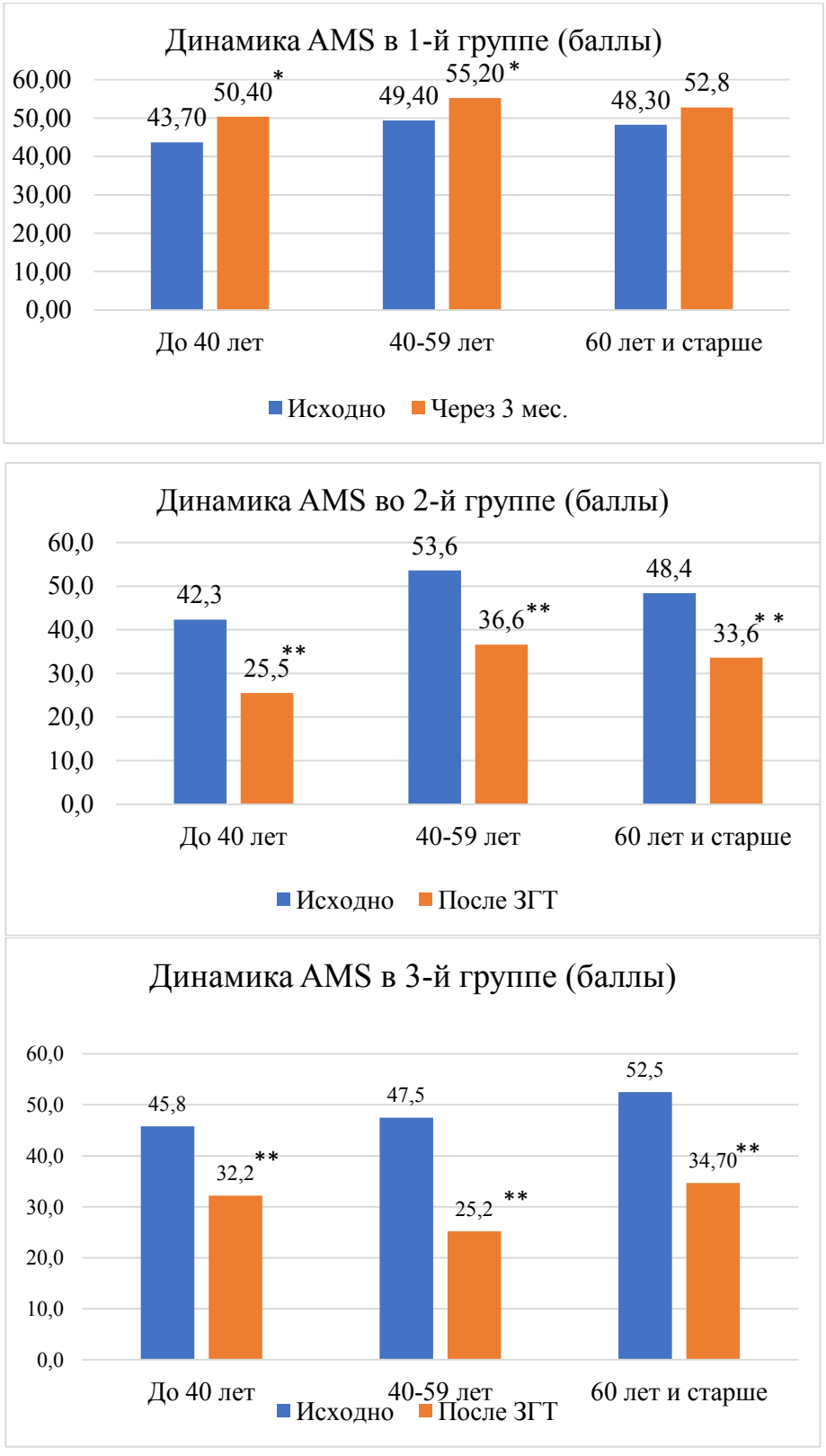


Рисунок 12. Динамика AMS в 1-3-й группах в процессе лечения в зависимости от возраста (Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$)

AMS-тестирование 196 пациентов с дислипидемией на фоне длительного приема статинов выявило исходно резко выраженные симптомы соматического и

психоэмоционального дискомфорта у большинства пациентов: в 1-й группе — 84,3%, во 2-й — 71,7%, в 3-й — 61,7%. После 3-х месяцев продолжающейся статинотерапии число пациентов с резко выраженными симптомами дискомфорта снизилось на 10,8% (до 73,5%). Во 2-й группе после лечения отмечено значительное улучшение — снижение на 64,2% (до 7,6% пациентов). В 3-й группе после комплексного восстановительного лечения лишь 1,7% пациентов сохранили резко выраженные симптомы. Количество пациентов без патологических симптомов по шкале AMS увеличилось: в 1-й группе — на 1 (на 1,2±1,1%) человека, во 2-й — на 12 (на 22,6±5,7%) человек, в 3-й — на 26 (на 43,3±6,4%) человек (Таблица 14).

Динамика уровня триглицеридов в группах после лечения показала незначительное снижение показателей во всех группах, свидетельствующее о наметившейся тенденции к нормализации липидного обмена (Рисунок 13).

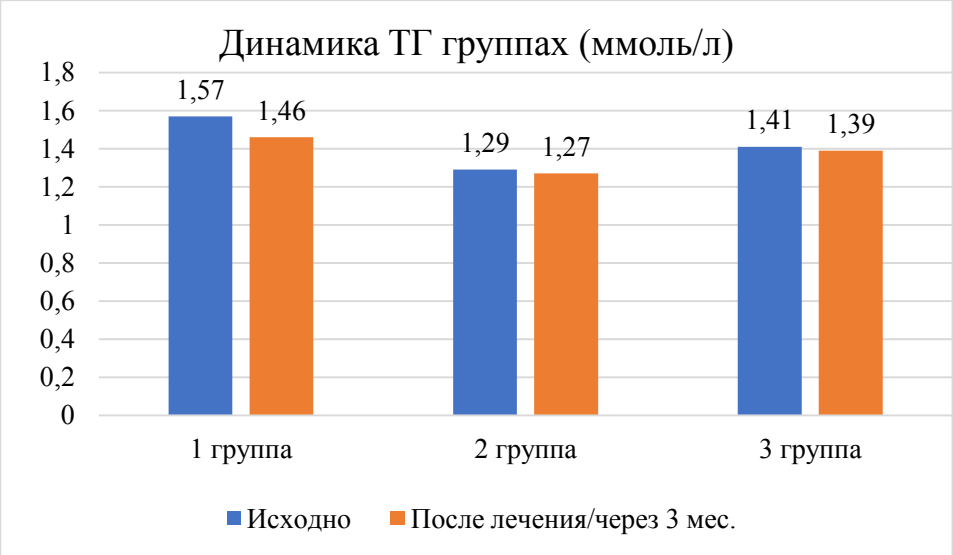


Рисунок 13. Динамика уровня ТГ в группах в процессе лечения

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии комплексной медикаментозной и бальнео-пелоидотерапии при восстановительном лечении пациентов с андрогенным дефицитом и дислипидемией в ассоциации с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Анализ отдаленных результатов лечения позволяет оценить стойкость терапевтического эффекта, выявить побочные эффекты и судить о медико-социальной значимости и экономическом эффекте лечения. Оценка этих результатов имеет важное значение для определения эффективности терапии, устойчивости положительных результатов, прогнозирования долгосрочного исхода и оптимизации лечебных протоколов для повышения эффективности и безопасности [181, 238, 272].

Таблица 15.

Динамика показателей липидного обмена в исследуемых группах в различные сроки после завершения лечения (M±m)

Показатель	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
	Исходно/ Через 3 мес./ Через 6 мес./ Через 12 мес.	Исходно/ После лечения/ Через 6 мес./ Через 12 мес.	Исходно/ После лечения/ Через 6 мес./ Через 12 мес.
Холестерин (ммоль/л)	5,67±0,10 4,91±0,07* 4,51±0,07* 4,30±0,07**	4,90±0,08 4,74±0,08 4,79±0,08 4,91±0,08	5,01±0,11 4,79±0,09 4,72±0,11 4,76±0,09
ЛПВП (ммоль/л)	1,12±0,02 1,25±0,03* 1,13±0,02 1,16±0,02*	1,18±0,03 1,27±0,04* 1,20±0,03 1,21±0,03	1,29±0,03 1,21±0,03* 1,19±0,02* 1,16±0,03*
ЛПНП (ммоль/л)	3,53±0,08 3,08±0,07* 2,95±0,05* 2,71±0,05**	3,03±0,08 3,00±0,08 2,92±0,08 2,99±0,12	3,24±0,12 3,05±0,09 2,99±0,10* 2,89±0,10**
Триглицериды (ммоль/л)	1,57±0,06 1,46±0,04 1,21±0,04** 1,22±0,04**	1,29±0,06 1,27±0,05 1,36±0,06 1,44±0,06	1,41±0,06 1,39±0,05 1,29±0,05 1,25±0,09
КА (ед.)	3,22±0,07 2,73±0,05* 2,70±0,05** 2,93±0,06*	2,82±0,08 2,72±0,07 2,80±0,08 2,86±0,09	3,14±0,10 2,99±0,06 2,86±0,11* 2,87±0,07*

Примечения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

В нашем исследовании отдаленные результаты лечения оценены у 196 пациентов через 3, 6 и 12 месяцев с использованием анкетирования по шкалам МИЭФ и AMS, клинико-лабораторного обследования и повторного санаторно-курортного лечения. Критериями эффективности лечения стали: восстановление либидо и эректильной функции, улучшение качества жизни (по шкалам МИЭФ и AMS), нормализация липидного и гормонального профиля, уменьшение симптомов ССЗ. Особый интерес представляет динамика показателей липидного обмена во всех группах пациентов (Таблица 15).

В первой группе пациентов за 12 месяцев базисной статинотерапии уровень общего холестерина снизился на 24,2% ($p < 0,001$). Во второй группе сразу после восстановительного лечения этот показатель практически не изменился (4,91±0,08 ммоль/л против 4,90±0,08 ммоль/л), а в третьей группе - снизился на 5,0% ($p > 0,05$). Таким образом, в первой группе наблюдалось равномерное снижение холестерина на фоне статинотерапии (Рисунок 14).

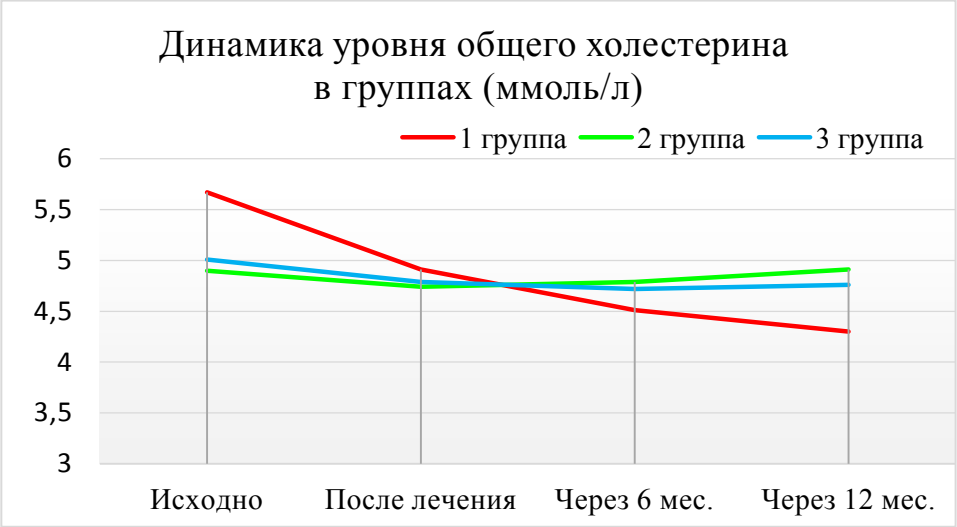


Рисунок 14. Показатели уровня общего холестерина в группах в процессе лечения и наблюдения

Во второй группе, получавшей ЗГТ на фоне статинотерапии, тенденция к снижению уровня холестерина после окончания ЗГТ не сохранилась, и показатель вернулся к исходным значениям. В третьей группе уровень холестерина через 12 месяцев после завершения ЗГТ продолжал снижаться (5,0% против 6,2%, $p > 0,05$).

Поскольку динамика в уровнях общего ХС во 2-й и 3-й группах по характеру графических изменений оказалась весьма сходной (Рисунок 14), представляется актуальным исследовать эту динамику более подробно с интервалом измерений в 3 месяца (Рисунок 15).

В процессе лечения в обеих исследуемых группах наблюдалось снижение уровня общего ХС примерно на равные по значению величины: во 2-й группе - на 3,2±2,4%, в 3-й группе – на 4,4±2,6% (Рисунок 15).

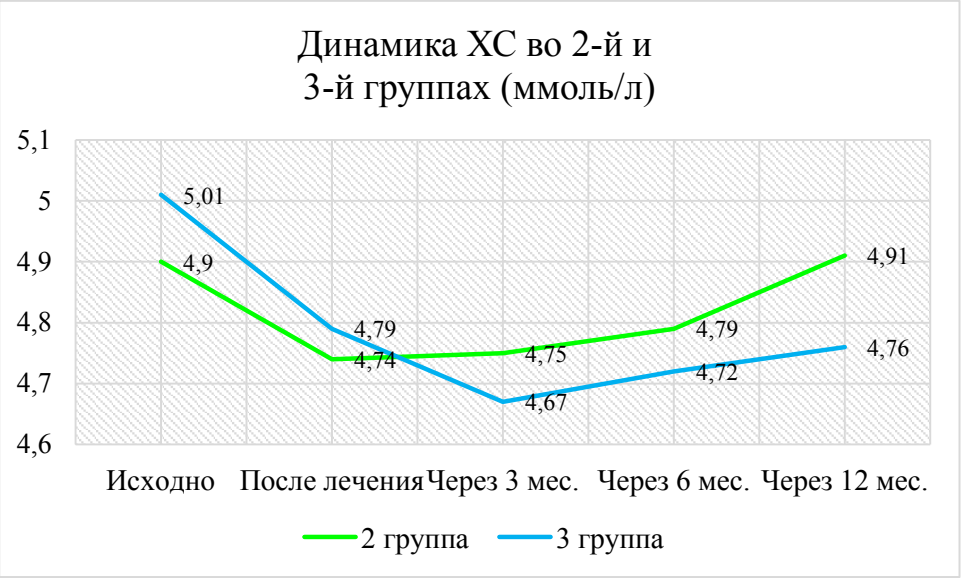


Рисунок 15. Динамика ХС во 2-й и 3-й группах в процессе лечения и наблюдения

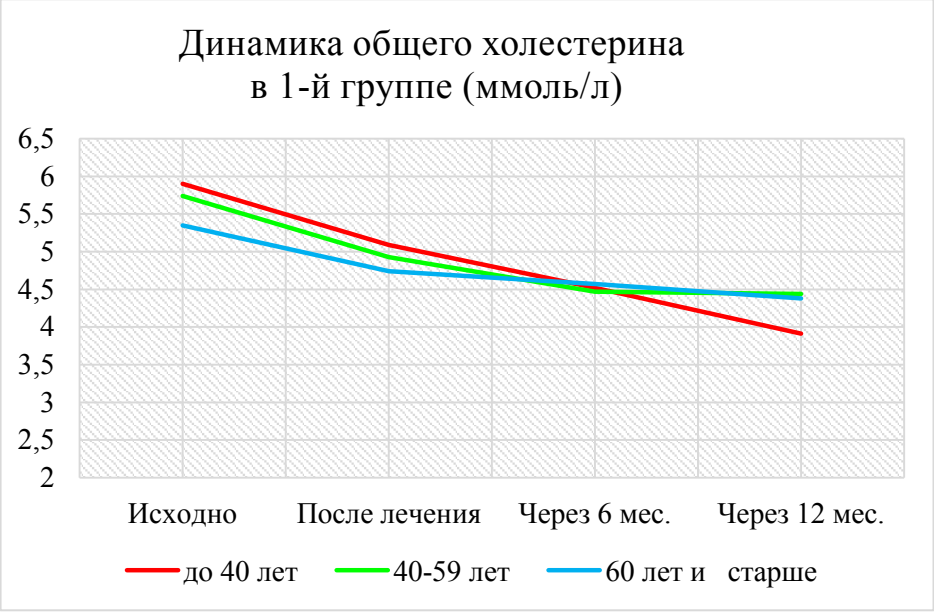
Однако после курса восстановительного лечения динамика изменений уровня общего холестерина во упомянутых выше группах изменилась: если во 2-й группе уровень тестостерона сразу же начал медленно увеличиваться, достигнув к 12-месячному периоду наблюдения исходных значений, то в 3-й группе снижение уровня общего ХС продолжалось ещё в течение трёх месяцев и только после этого началось его возрастание, так и не достигнув исходных значений через 12 месяцев (ниже исходного уровня на 5,0±2,8%, $p > 0,05$).

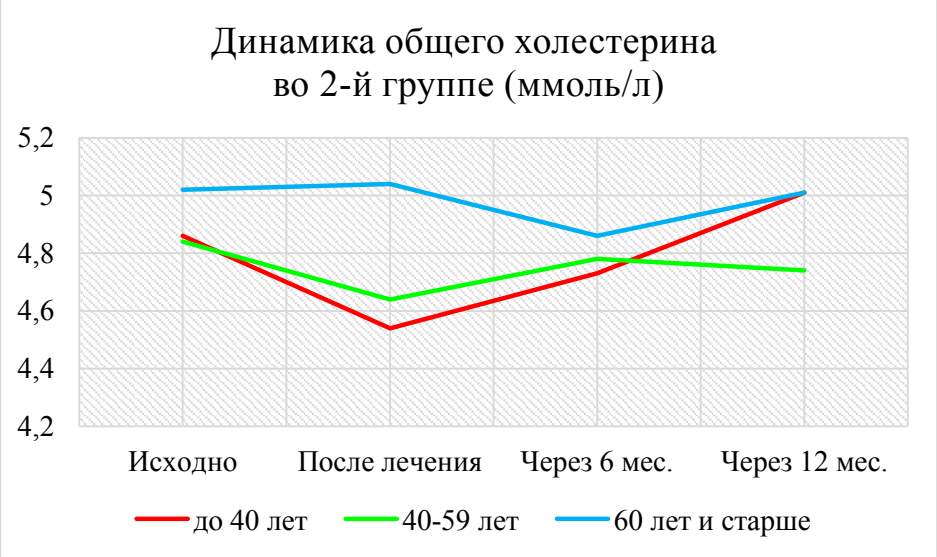
В 1-й группе пациентов существенных различий в динамике уровня общего холестерина в зависимости от возраста не отмечено (Рисунок 16). Здесь все возрастные подгруппы демонстрировали почти синхронное снижение уровня

общего ХС в течение 12-ти месячного лечения статинами (все изменения через 3, 6 и 12 месяцев статистически достоверны).

Во 2-й группе пациентов, получавших ЗГТ с ЛФК, динамика уровня общего холестерина в различных возрастных подгруппах отличалась от первой группы (Рисунок 16). Здесь у пациентов возраста до 40 лет и 40-59 лет уровень общего холестерина заметно снизился ($p < 0,05$), но через год в подгруппе 40-59 лет он практически вернулся к исходным значениям, а у молодых пациентов даже превысил исходный уровень на 3,1% ($p > 0,05$). У пожилых пациентов уровень общего холестерина практически не изменился, вернувшись к исходным величинам после незначительного снижения через 6 месяцев.

В третьей группе изменения уровня холестерина в зависимости от возраста носили иной характер, чем в других группах (Рисунок 16). Особенно заметна динамика уровня общего ХС в старшей возрастной подгруппе (60 лет и старше): здесь после лечения отмечено слабое снижение данного показателя (на 3,4%), затем через 6 месяцев после лечения зафиксировано возвращение к исходному значению, но к 12 месяцам наблюдения уровень общего ХС снизился на 10,3% ($p > 0,05$). Данная динамика уровня общего ХС весьма значима именно в старшей возрастной подгруппе, где в наибольшей степени проявляется коморбидная кардиоваскулярная патология. У пациентов младшей (до 40 лет) и средней (40-59 лет) возрастных подгрупп 3-й группы изменения в уровнях общего ХС (исходно, после лечения и через 6 и 12 месяцев наблюдения) носили незначительный характер, оставаясь в пределах референсных значений.





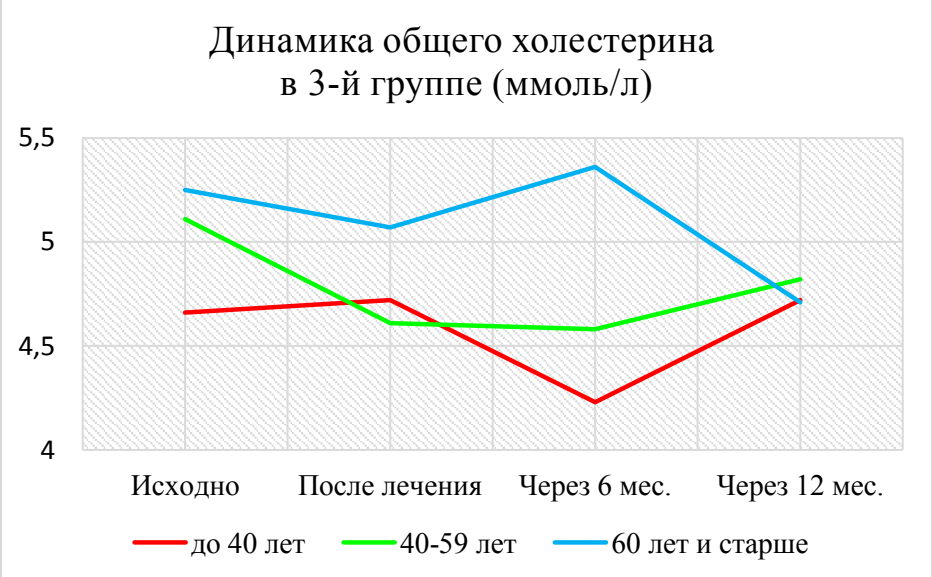


Рисунок 16. Динамика общего холестерина в 1-3-й группах в зависимости от возраста пациентов

Исследование динамики ЛПВП в трех группах пациентов исходно, в процессе лечения и в течение 6 и 12 месяцев после окончания терапии продемонстрировало некоторую особенность изменений уровня данной фракции холестерина (Рисунок 17): в 1-й и 2-й группах пациентов отмечен определенный параллелизм изменений – через 3 месяца приема статинов в 1-й группе и сразу после завершения лечения (через 3 мес.) во 2-й -зафиксировано увеличение уровней ЛПВП, но в динамике происходило медленное снижение ЛПВП почти до исходных значений.

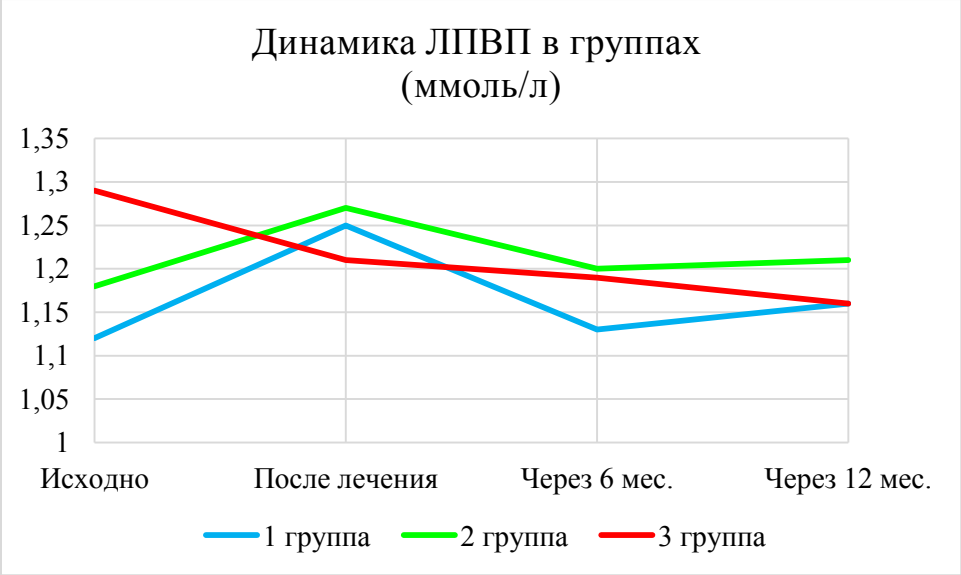


Рисунок 17. Динамика ЛПВП в группах в процессе лечения и наблюдения

В 3-й же группе, начиная с самого курса лечения, и в течение 6 и 12 месяцев наблюдалось равномерное снижение уровня ЛПВП на 10,1% ($p < 0,05$). Обращает внимание одинаковые значения этого показателя в 1-й и 3-й группах после годичного периода наблюдения пациентов, хотя исходные значения до лечения отличались на 13,2% ($p < 0,05$).

Показательна динамика ЛПНП в группах в процессе лечения и дальнейшего наблюдения (Рисунок 18). При детальном рассмотрении кривых, можно заметить существенное снижение уровня ЛПНП у пациентов 1-й группы – на 23,2% ($p < 0,05$), в то время как в 3-й группе этот показатель снизился за этот же срок на 10,8% ($p > 0,05$), а во второй – практически не изменился. Показатель КА, как производное

значение от ЛПВП и ЛПНП, достаточно информативно отражает характер изменений во фракциях холестерина (Рисунок 19).

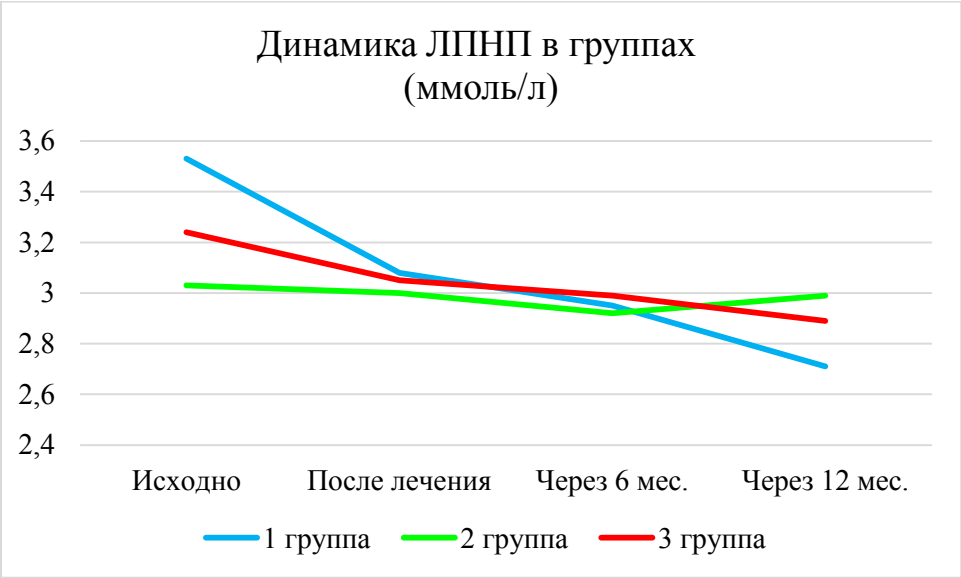


Рисунок 18. Динамика ЛПНП в группах в процессе лечения и наблюдения

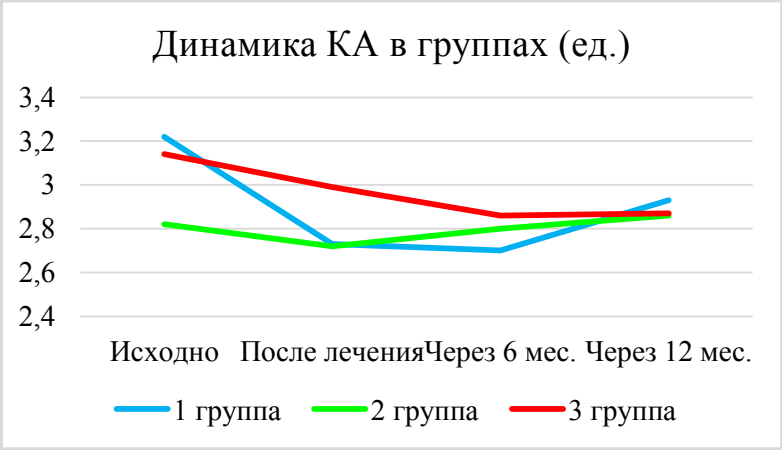


Рисунок 19. Динамика КА в группах в процессе лечения и наблюдения

В 1-й и 3-й группах пациентов наблюдалось снижение данного показателя, особенно через 6 месяцев после лечения. В конце наблюдения (через 12 месяцев) показатели КА во всех группах были близкими по значению, в пределах нормы. Обращает внимание тот факт, что во 2-й группе пациентов значения КА в течение всего периода наблюдения практически не изменились.

Триглицериды (ТГ), как один из видов липидов крови, в нашем исследовании применялся наряду с холестеринами для комплексной оценки липидного профиля и сердечно-сосудистого риска. Динамика уровня ТГ в процессе лечения и наблюдения пациентов 1-3 групп изображена на рисунке 20.

Если исходно уровень ТГ у пациентов в группах отличался примерно на 8,5-10,1%, при этом максимальное значение было у пациентов 1-й группы (1,6±0,06 ммоль/л), а минимальное – во 2-й группе (1,3±0,06 ммоль/л), то через три месяца после лечения уровни ТГ во всех группах практически сравнялись. Однако к концу наблюдения (через 12 мес.) данные показатели в 1-й и 2-й группах поменялись местами: уровень ТГ во 2-й группе превысил значения этих липидов в 1-й группе на 13,2% ($p < 0,05$).

В то же время в 3-й группе пациентов уровень ТГ за весь период исследования умеренно понизился (на 11,3%, $p > 0,05$).

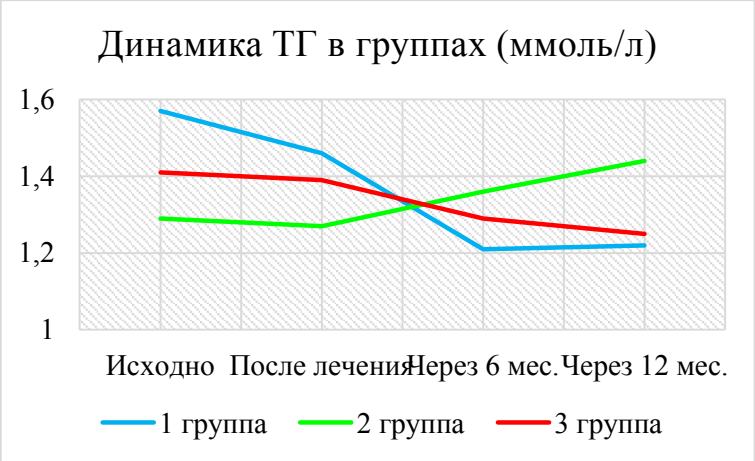


Рисунок 20. Динамика уровня ТГ в группах в процессе лечения и наблюдения

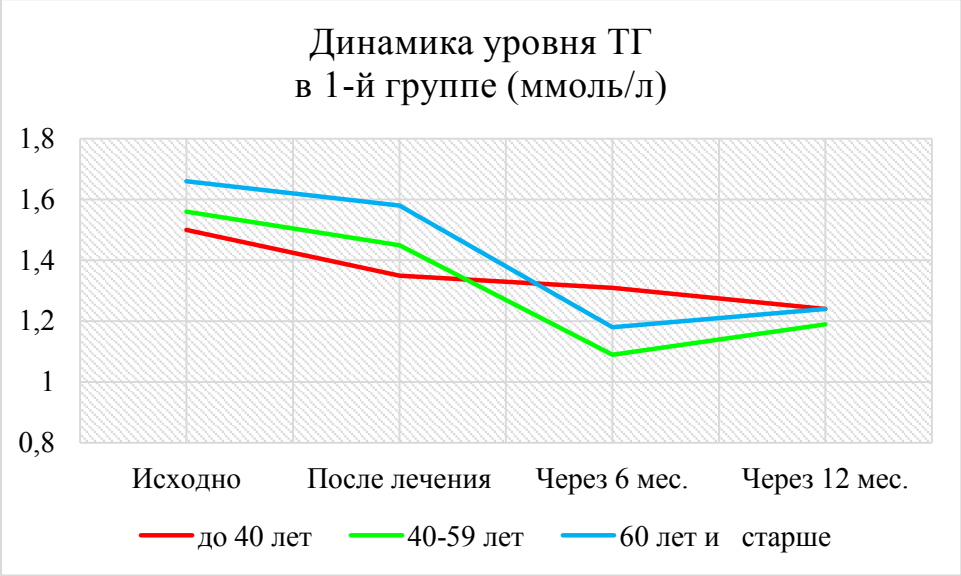
Принимая во внимание разнонаправленный характер динамики уровня ТГ в 1-й и 2-й группах пациентов в процессе лечения и наблюдения, представляет интерес проведение анализа динамики ТГ в этих группах в зависимости от возраста больных. В 1-й группе пациентов в разных возрастных подгруппах графически динамика уровня ТГ выглядит довольно синхронно, особенно исходные и конечные значения (Рисунок 21).

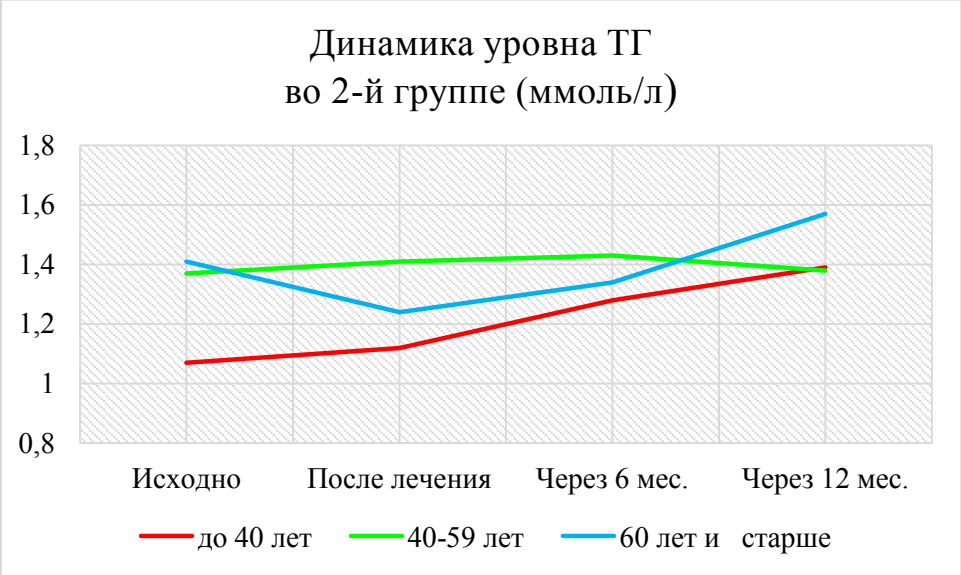
Можно отметить разную направленность кривых, отражающих динамику уровня ТГ, в 1-й и 2-й группах: если в 1-й группе наблюдалась тенденция к плавному снижению уровня ТГ в процессе лечения и дальнейшего наблюдения пациентов, то во 2-й группе, наоборот, во всех возрастных подгруппах за данный период имело место равномерное возрастание уровня ТГ (в пределах референсных значений).

В 3-й группе кривые, отражающие колебания уровня ТГ в процессе лечения и наблюдения, выглядят несколько иначе, чем в 1-й и 2-й группе (Рисунок 21). Если в младшей (до 40 лет) и старшей (60 лет и старше) возрастных подгруппах 3-й группы наблюдалось снижению уровня ТГ от 18,6 до 25,0% ($p < 0,05$), то в средней возрастной подгруппе после лечения и 6-месячного наблюдения, когда было отмечено понижение уровня ТГ на 6,9%, вдруг к 12-му месяцу после ЗГТ был зафиксирован резкий скачок уровня ТГ на 29,4% ($p < 0,05$). Это обусловило повышение уровня ТГ в целом во 2-й группе в конце наблюдения.

В нашем исследовании изучалось влияние комбинированной терапии статинами и тестостероном на пациентов с дислипидемией и коморбидной кардиоваскулярной патологией. Целью лечения было нормализовать липидный обмен и восстановить гормональный профиль у пациентов 2-й и 3-й групп с помощью статинов и андрогеля, дополненных ЛФК или бальнео-пелоидотерапией.

В данной главе анализируются отдаленные результаты лечения пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы, получавшими базисную статинотерапию. В 1-й группе статинотерапия в течение 12 месяцев привела к снижению уровня тестостерона на 27,3±4,9% ($p < 0,01$) и выявила прямую сильную корреляцию между динамикой тестостерона и общего холестерина ($r = 0,995$; $p < 0,05$) (Таблица 16; Рисунок 22).





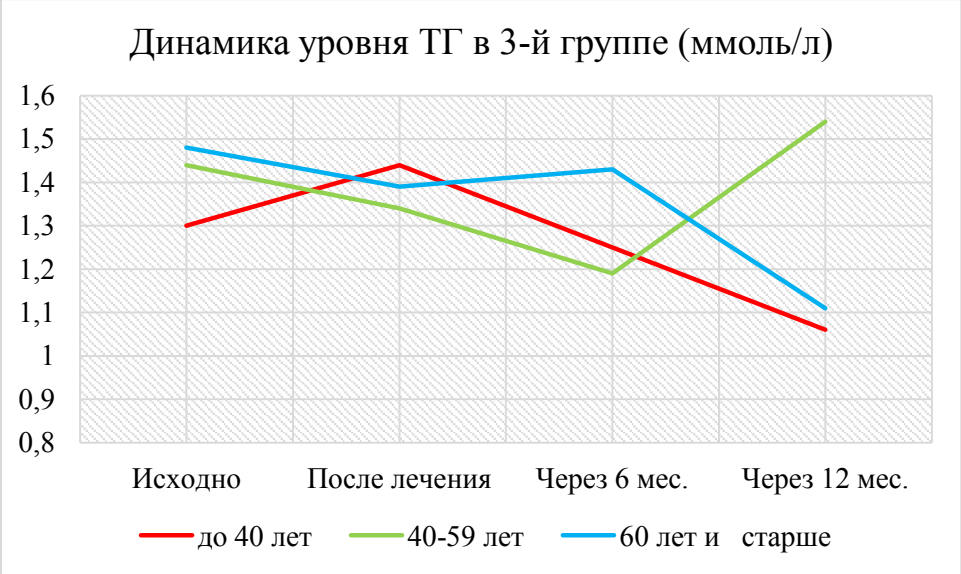


Рисунок 21. Динамика уровня ТГ в 1-3-й группах
в зависимости от возраста

Таблица 16.

Динамика показателей гормонального статуса
в исследуемых группах (M±m)

Показатель	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
	Исходно/ Через 3 мес./ Через 6 мес./ Через 12 мес.	Исходно/ После лечения/ Через 6 мес./ Через 12 мес.	Исходно/ После лечения/ Через 6 мес./ Через 12 мес.
Тестостерон общий (нг/дл)	367,3±12,82 310,64±9,20* 291,14±9,31** 266,95±8,87**	330,0±6,00 357,6±7,47* 279,74±6,52** 237,97±8,79**	315,70±7,59 485,20±10,5* 448,05±8,13** 371,53±9,68**
AMS (баллы)	47,67±1,20 53,31±1,00* 56,01±0,73** 59,40±0,74**	48,49±1,45 32,30±1,30** 42,65±1,33* 48,62±1,48	48,57±0,88 30,42±1,32** 28,38±0,95** 35,93±1,03**
МИЭФ (баллы)	18,29±0,38 16,52±0,34* 14,88±0,38 13,28±0,37**	16,87±0,84 18,75±0,86 17,42±0,82 16,68±0,80	16,68±0,73 18,73±0,70* 19,10±0,74* 16,87±0,69

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением

Во 2-й группе комбинированное лечение с базисной статинотерапией и ЗГТ андрогелем в течение 12 месяцев привело к кратковременному повышению уровня тестостерона на 8,4±3,8% ($p < 0,05$), но к концу исследования уровень тестостерона снизился на 27,9±6,2% ($p < 0,01$), с умеренной обратной корреляцией с уровнем холестерина ($r = -0,61$; $p < 0,05$). В 3-й группе, получавшей базисную статинотерапию и 3-месячный курс ЗГТ с бальнео-пелоидотерапией, уровень тестостерона значительно увеличился на 53,7±6,4% ($p < 0,001$) и оставался повышенным на протяжении всего наблюдения (Таблица 16; Рисунок 22).

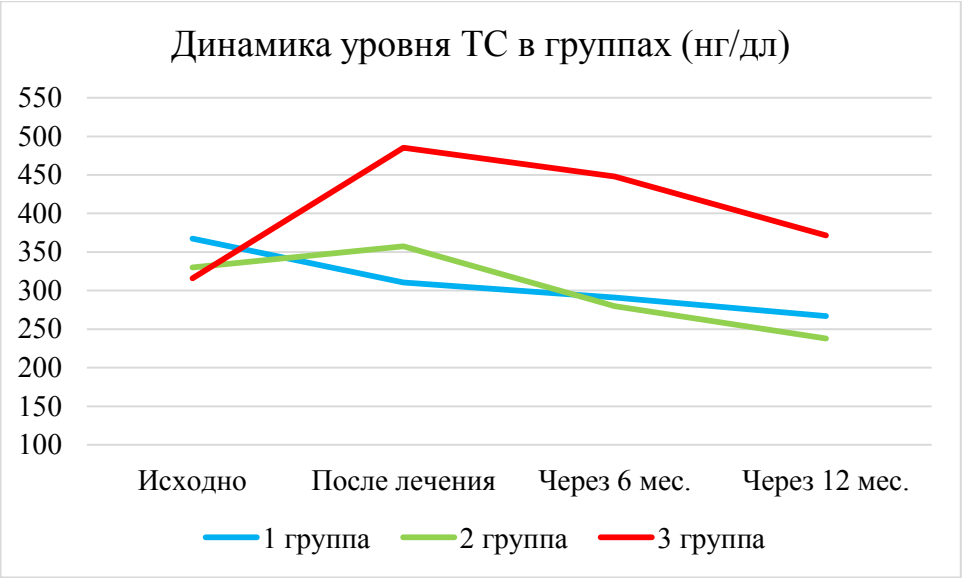


Рисунок 22. Динамика уровня ТС в группах
в процессе лечения и наблюдения

При более детальном изучении динамики уровня ТС во 2-й и 3-й группах во временных интервалах за 3 месяца, формируется следующая картина (Рисунок 23). Если исходные уровни ТС в исследуемых группах различались незначительно ($p > 0,05$), то уже после курса восстановительного лечения эти различия достигают 45,0±6,4% в пользу 3-й группы ($p < 0,01$). Более того, в 3-й группе и после завершения лечения уровень тестостерона продолжал возрастать ещё в течение 3-х месяцев, превысив исходные значения на 58,9±6,8% ($p < 0,001$), тогда как во 2-й группе сразу же после курса лечения уровень ТС начал снижаться, достигнув к концу наблюдения более низких значений, чем в исходном состоянии. В то же время, в 3-й группе пациентов уровень ТС начал медленно снижаться после 3-х месячного интервала, а к завершению периода наблюдения (12 месяцев) сохранялся на 17,7±5,2% выше исходных значений ($p < 0,05$) (Таблица 16; Рисунок 23).

Анализ динамики ТС в 1-й группе в зависимости от возраста показал почти абсолютно синхронное изменение уровня ТС в различных возрастных подгруппах в процессе 12-ти месячного периода наблюдения (Рисунок 24). Наблюдалось плавное и равномерное снижение уровня ТС на фоне непрерывного приема статинов (розувастатин 10 мг/сут) на 27,3±4,9% ($p < 0,01$). Во 2-й группе пациентов

анализ возрастных особенностей, влияющих на динамику тестостерона в процессе лечения и наблюдения, обнаружил следующую картину (Рисунок 24).

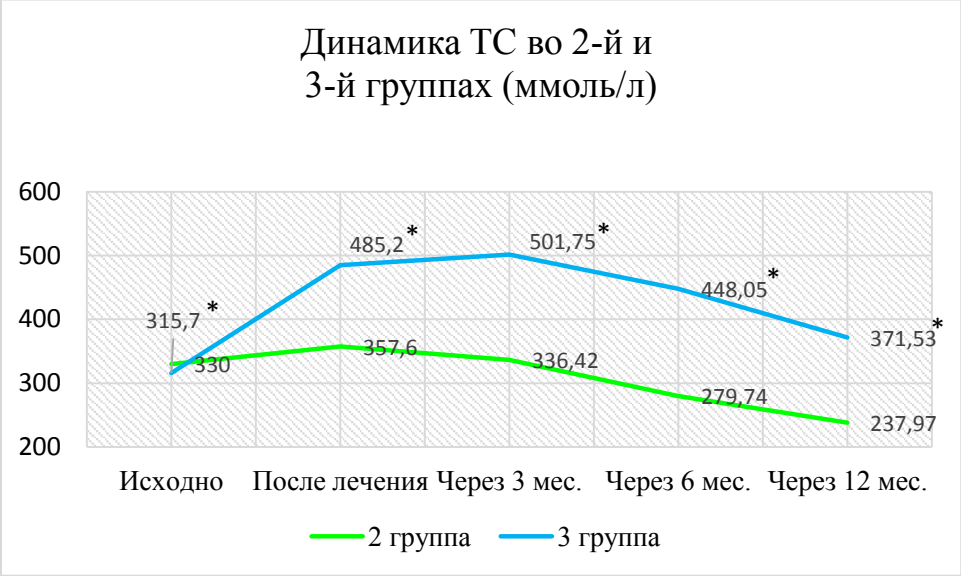
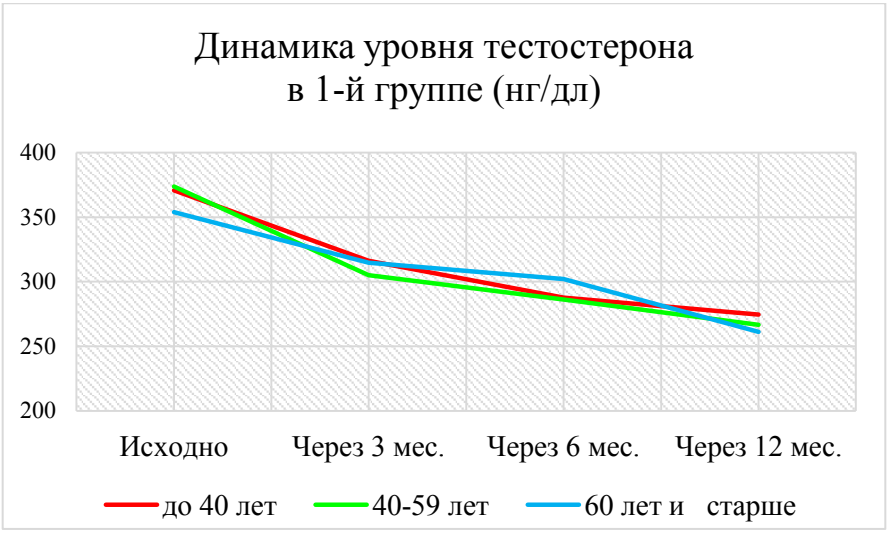
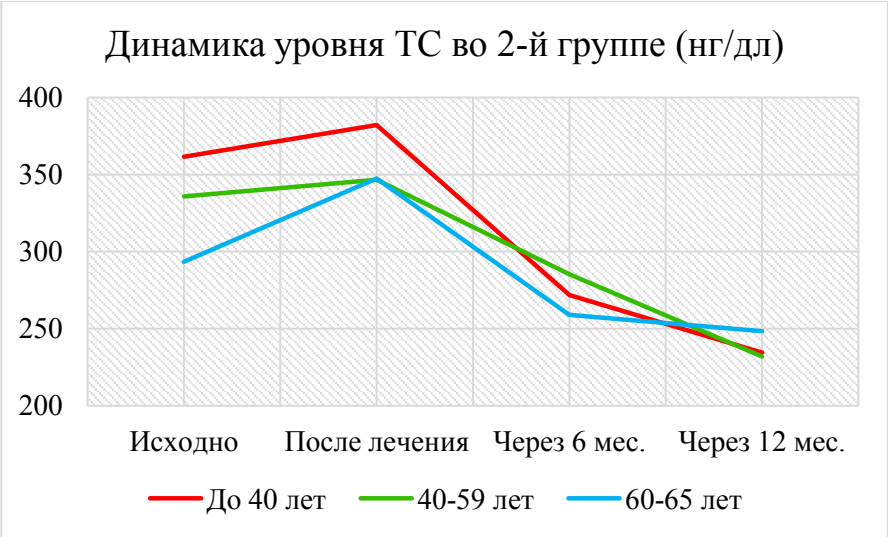


Рисунок 23. Динамика ТС во 2-й и 3-й группах в процессе лечения и наблюдения (Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим значением 2-й группы)

Несложно заметить, что уровни тестостерона разных возрастных групп, несколько различающиеся по величине в исходном состоянии, после проведения ЗГТ обнаруживают некоторый подъем, а в течение 12-ти месячного наблюдения имеют плавный нисходящий характер и в конце исследования значительно сближаются, демонстрируя близкие значения, но более низкие, чем в исходном состоянии ($p < 0,05$).

Динамика уровня ТС в 3-й группе пациентов (Рисунок 24) в зависимости от возраста по сравнению с таковой во 2-й группе по своему характеру и конфигурации имела сходные признаки, однако после лечения снижение уровня ТС во всех возрастных подгруппах вплоть до завершения исследования не носило столь стремительного снижения. Конечные уровни ТС во всех подгруппах 3-й группы имели более высокие значения, чем исходные ($p < 0,05$).





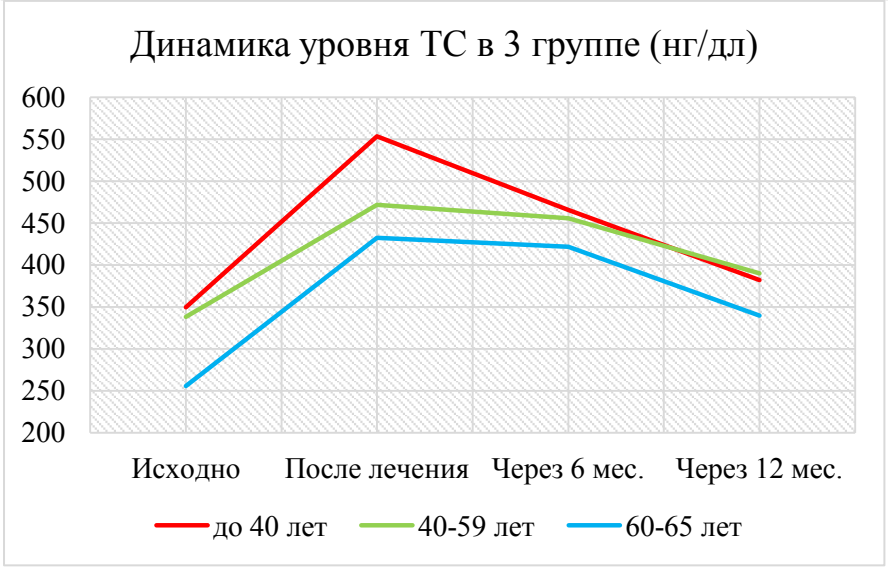


Рисунок 24. Динамика уровня тестостерона в 1-3-й группах в процессе лечения и наблюдения в зависимости от возраста

Известно, что тест МИЭФ может быть полезен в восстановительном лечении пациентов после перенесённых заболеваний, позволяя разрабатывать более индивидуализированные программы восстановления [168]. В нашем исследовании тест был использован для оценки эффективности проведенной терапии непосредственно после завершения лечения и далее на протяжение 12 месяцев наблюдения (Таблица 17; Рисунок 25).

Таблица 17.

Показатели степени выраженности ЭД в группах в процессе лечения и наблюдения (исходно / через 12 месяцев)

Показатель	Степень нарушения эректильной функции	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
1	2	3	4	5
МИЭФ	Умеренно-легкая (12-16 баллов)	17/37	7/10	7/8
	Умеренная (8-11 баллов)	4/28	9/8	15/14
	Тяжелая (5-7 баллов)	0/0	5/4	2/1
	Всего в группе с ЭД, человек	21 (25,3±4,8%)/ 65 (78,3±4,5%)	21 (39,6±6,7%)/ 22 (41,5±6,8%)	24 (40,0±6,3%)/ 23 (38,3±6,7%)

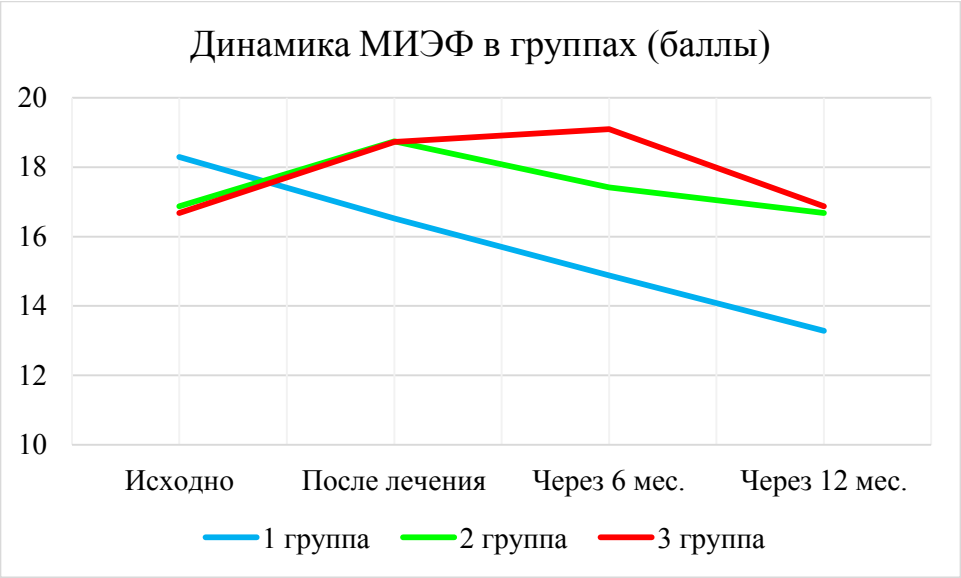


Рисунок 25. Динамика показателя МИЭФ в группах в процессе лечения и наблюдения

В 1-й группе пациентов, принимающих статины, наблюдалось равномерное снижение показателя МИЭФ на 27,4% ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах после 3-месячной восстановительной терапии показатели МИЭФ увеличились на 11,1% и 12,3% соответственно. Однако через 6 месяцев динамика показателей изменилась: во 2-й группе началось снижение, тогда как в 3-й группе рост продолжился благодаря бальнео-пелоидотерапии. Через 12 месяцев уровень МИЭФ в 3-й группе почти сравнялся со 2-й, но оставался значительно выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Учитывая схожесть изменений в 2-й и 3-й группах, целесообразно изучить их динамику в 3-месячных интервалах. Обращает внимание характер динамики показателя МИЭФ в 3-й группе пациентов: в процессе лечения имело место возрастание значения на 11,0±4,3% ($p > 0,05$), но и после завершения курса лечения значения показателя продолжали рост еще в течение 3-х месяцев, пока не выросли в целом на 15,2±4,9% ($p < 0,05$). В то время, как во 2-й группе сразу же после завершения курса восстановительного лечения показатель МИЭФ стал плавно снижаться вплоть до исходных значений через 12 месяцев.

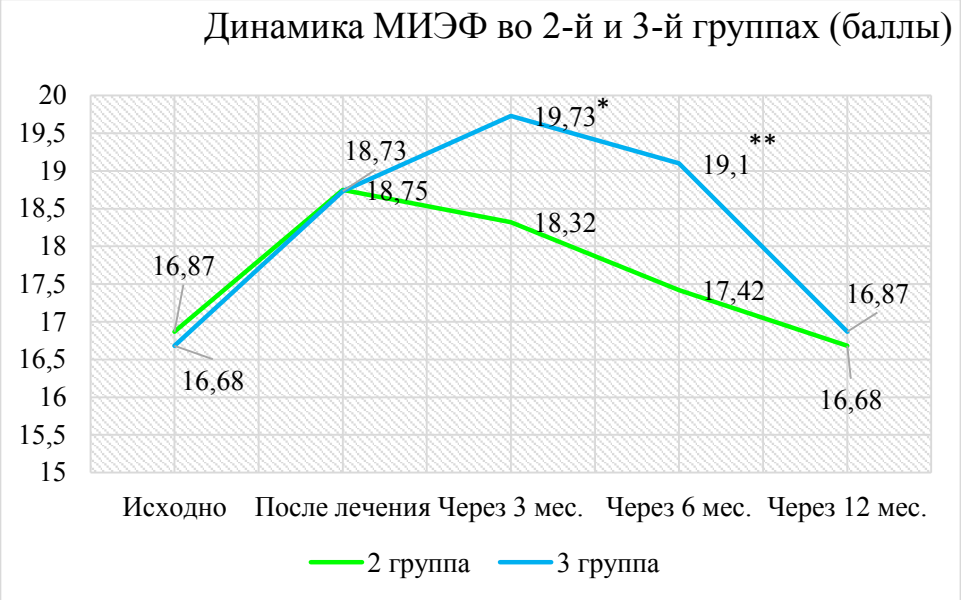


Рисунок 26. Динамика МИЭФ во 2-й и 3-й группах в процессе лечения и наблюдения (Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ посравнению с соответствующим значением 2-й группы)

Исследование динамики показателя МИЭФ в 1-й группе в зависимости от возраста показало, что во всех возрастных подгруппах значение МИЭФ пропорционально и равномерно понижалось на протяжение всего периода наблюдения (12 мес.) в среднем на 26,1±4,8% ($p < 0,05$) (Рисунок 27).

Наиболее выраженным снижение показателя МИЭФ было в средней (40-59 лет) и старшей (60-65 лет) возрастных подгруппах – 32,8±5,1% и 27,7±4,9% соответственно ($p < 0,05$).

Динамика показателя МИЭФ во 2-й группе пациентов в различных возрастных подгруппах за период лечения и наблюдения оставалась практически без изменений, хотя в абсолютных значениях наблюдались отличия, по-видимому, обусловленные возрастными особенностями.

В 3-й группе пациентов показатель МИЭФ за период лечения и годичного наблюдения в динамике имел более показательный характер в подгруппе пациентов в возрасте до 40 лет (Рисунок 27). Здесь максимальное значение показатель МИЭФ приобрел через 6 месяцев после основного лечения (ЗГТ + бальнеотерапия, $p < 0,001$), а к 12-ти месячному сроку наблюдения понизился до исходных уровней.

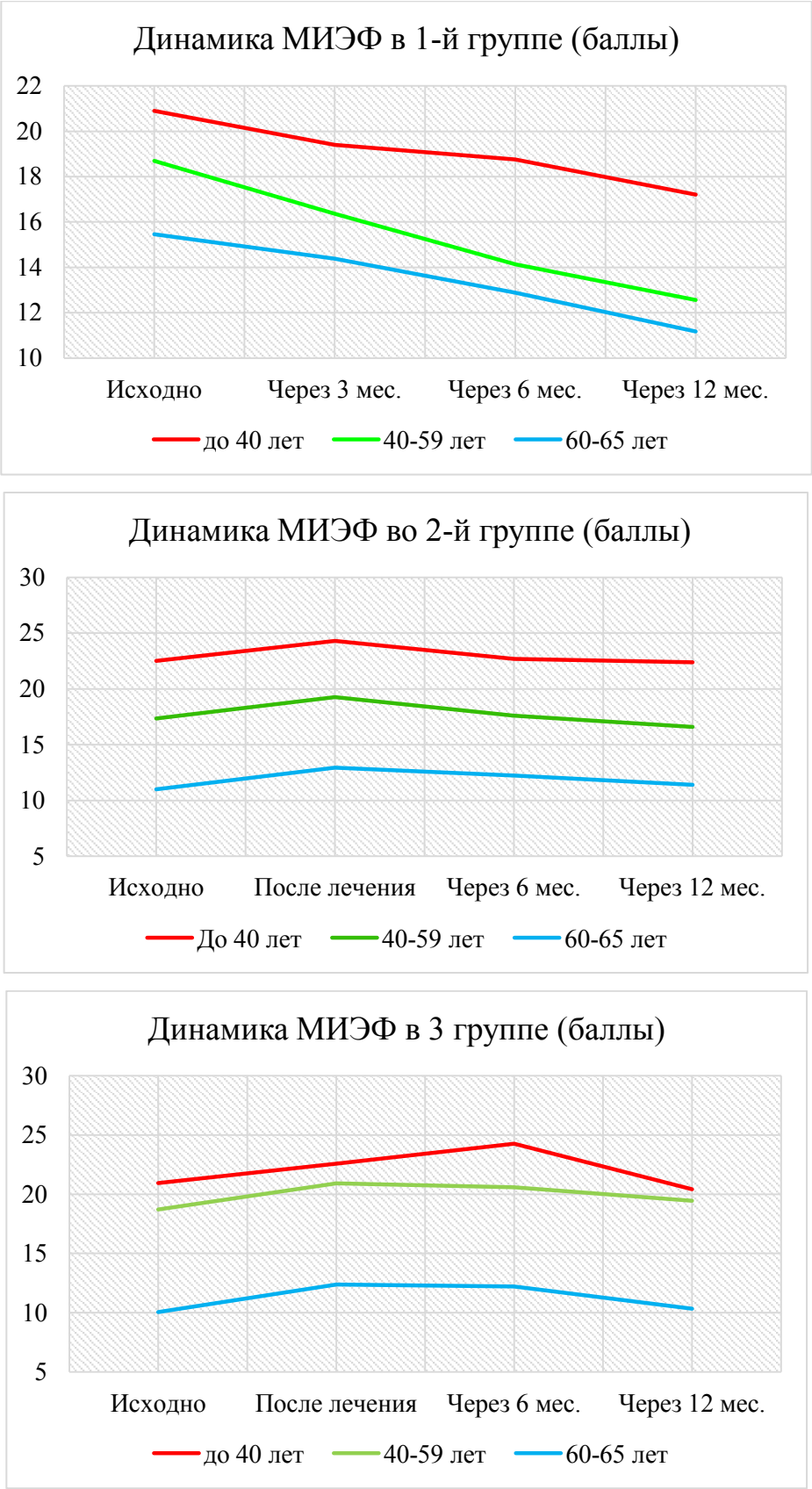


Рисунок 27. Динамика показателя МИЭФ в 1-3-й группах в процессе лечения и наблюдения в зависимости от возраста пациентов

В средней (40-59 лет) и старшей (60-65 лет) возрастных подгруппах 3-й группы показатель МИЭФ после незначительного повышения после основного курса терапии к 12-ти месячному периоду наблюдения понизился до исходных значений.

Анализ степени выраженности эректильной дисфункции (ЭД) в исследуемых группах пациентов в процессе наблюдения в течение 12-месяцев показал, что в 1-й группе в результате статинотерапии количество пациентов с различной степенью ЭД возросло на 44 человека (с 21 до 65 пациентов), возрастание составило 53,0% (Таблица 9, глава 3; Таблица 18, глава 5).

Таблица 18.

Показатели степени выраженности ЭД в группах в процессе лечения и наблюдения (исходно / через 12 месяцев)

Показатель	Степень нарушения эректильной функции	1 группа (n=83)	2 группа (n=53)	3 группа (n=60)
1	2	3	4	5
МИЭФ	Умеренно-легкая (12-16 баллов)	17/37	7/10	7/8
	Умеренная (8-11 баллов)	4/28	9/8	15/14
	Тяжелая (5-7 баллов)	0/0	5/4	2/1
	Всего в группе с ЭД, человек	21(25,3±4,8%) / 65(78,3±4,5%)	21(39,6±6,7%) / 22(41,5±6,8%)	24(40,0±6,3%) / 23(38,3±6,7%)

Во 2-й группе пациентов в результате ЗГТ и дальнейшего наблюдения в течение 12 месяцев было отмечено уменьшение количества пациентов с умеренной

и тяжелой формами ЭД на 2 пациента при некотором увеличении пациентов с умеренно-легкой степенью ЭД на 1,9% (на 3 пациента).

В 3-й группе пациентов наблюдалось также уменьшение количества больных с умеренной и тяжелой степенью ЭД также на два человека (3,3±1,3%), с увеличением на 1 (1,7±1,5%) пациента с умеренно-легкой степенью ЭД (Таблица 18).

Сходно с динамикой показателя МИЭФ в группах, показатель AMS в 1-й группе в процессе лечения и наблюдения по характеру изменений значительно отличался от таковых во 2-й и 3-й группах: если в 1-й группе динамика показателя AMS демонстрировала непрерывное и равномерное возрастание, в то время, как во 2-й и 3-й группах после лечения наблюдалось значительное снижение значений AMS, однако же после этого величина показателя AMS начала возрастать, и во 2-й группе к концу наблюдения достигнув исходных значений (Таблица 19). Но в 3-й группе показатель AMS к 12-месячному периоду наблюдения сохранялся пониженным на 26% ($p<0,05$) (Рисунок 28) по сранению с исходным значением. Принимая во внимание близкой характер динамики показателя AMS во 2-й и 3-й группах, признано целесообразным рассмотреть эти процессы более подробно, с интервалом исследований в 3 месяца. Из диаграммы явствует, что во 2-й группе после курса восстановительного лечения (ЗГТ + ЛФК) наблюдалось снижение показателя AMS на 33,4±6,5% ($p < 0,05$), однако сразу же началось его возрастание, что привело к 12-месячному сроку к возврату значений исходного статуса. В 3-й группе также после курса восстановительной терапии (ЗГТ + бальнео-пелоидотерапия) произошло значительное снижение показателя AMS на 37,4±6,2% ($P < 0,01$), и, что важно, в течение последующих 3-х месяцев наблюдалось дальнейшее снижение значений этого показателя ещё на 11,9±4,2% ($P < 0,001$) (Рисунок 29).

Таблица 19.

Показатели степени выраженности по шкале AMS в группах (исходно/после лечения/через 12 месяцев)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
	(n=83)	(n=53)	(n=60)
Симптомы не выражены (17-26 баллов шкалы AMS)	0(0%)/ 1(1,2±1,1%)/ 0(0%)	2(3,8±2,6%)/ 14(26,4±%)/ 1(1,9±1,8%)	1(1,7±1,6%)/ 27(45±6,4%)/ 4(6,7±3,2%)
Симптомы слабо выражены (27-36 баллов шкалы AMS)	0/ 4(4,8±2,3%)/ 0	4(7,5±3,6%)/ 21(39,6±6,7%)/ 6(11,3±4,3%)	3(5,0±2,8%)/ 14(23,3±5,5%)/ 33(55±6,4%)
Симптомы средней выраженности (37-49 баллов шкалы AMS)	13(15,7±4,0%)/ 17(20,5±4,4%)/ 7(8,4±3,0%)	9(17,0±5,2%)/ 14(26,4±6,1%)/ 16(30,2±6,3%)	19(31,7±6,0%)/ 18(30±5,9%)/ 16(26,7±5,7%)
Симптомы резко выражены (равно или больше 50 баллов шкалы AMS)	70(84,3±4,0%)/ 61(73,5±4,8%)/ 76(91,6±3,0%)	38(71,7±6,2%)/ 4(7,6±3,6%)/ 30(56,6±6,8%)	37(61,7±6,3%)/ 1(1,7±1,6%)/ 7(11,7±4,1%)

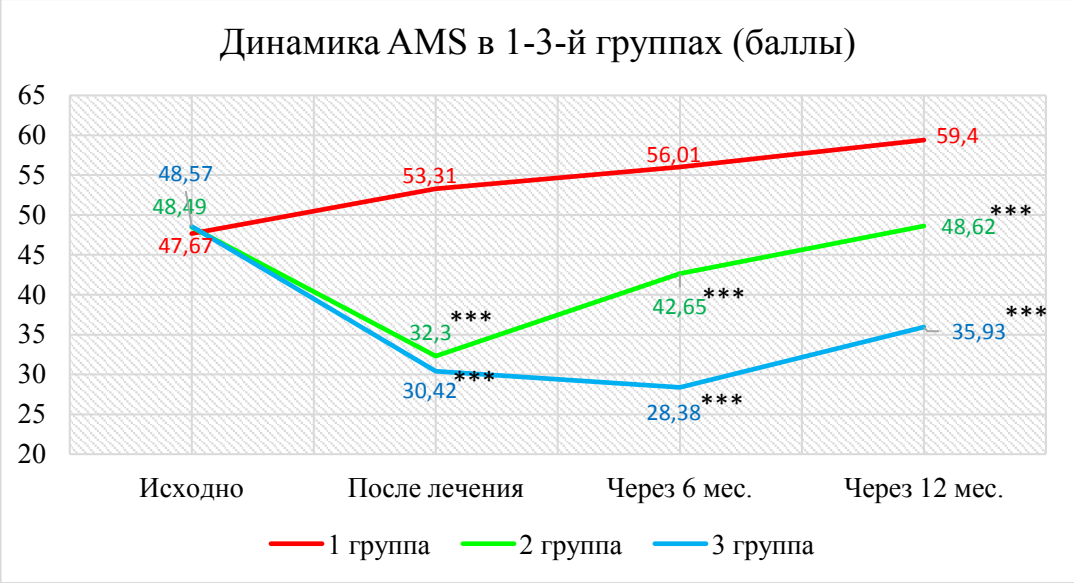


Рисунок 28. Динамика показателя AMS в 1-3-й группах в процессе лечения и наблюдения (Примечание: *** - $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим значением 1-й группы)

И только к шестому месяцу наблюдения значение показателя AMS возрастали, но всё же к концу наблюдения были ниже исходного уровня на 26,0±5,7% ($p < 0,01$) (Рисунок 29).

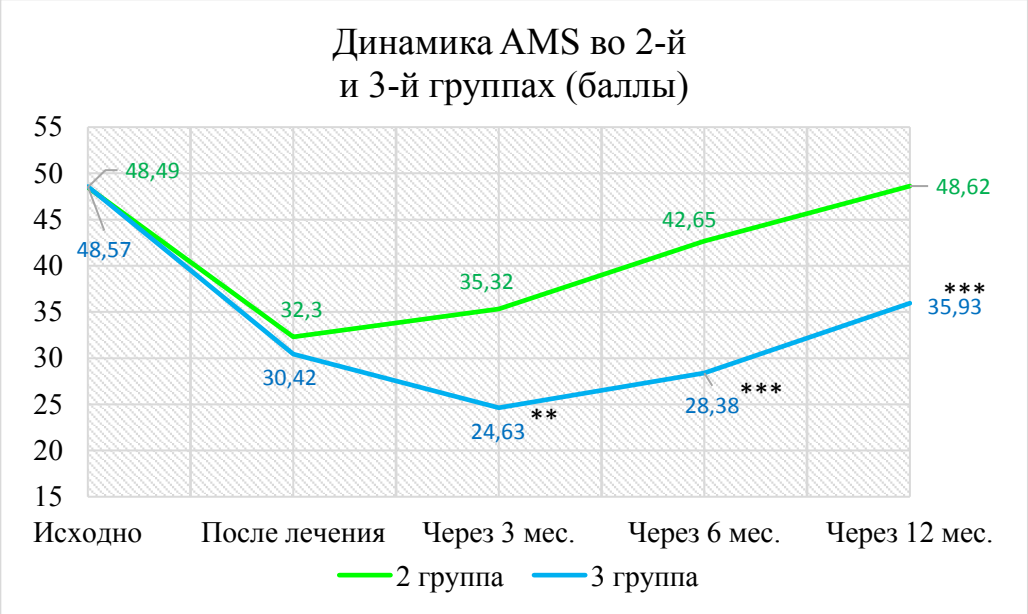
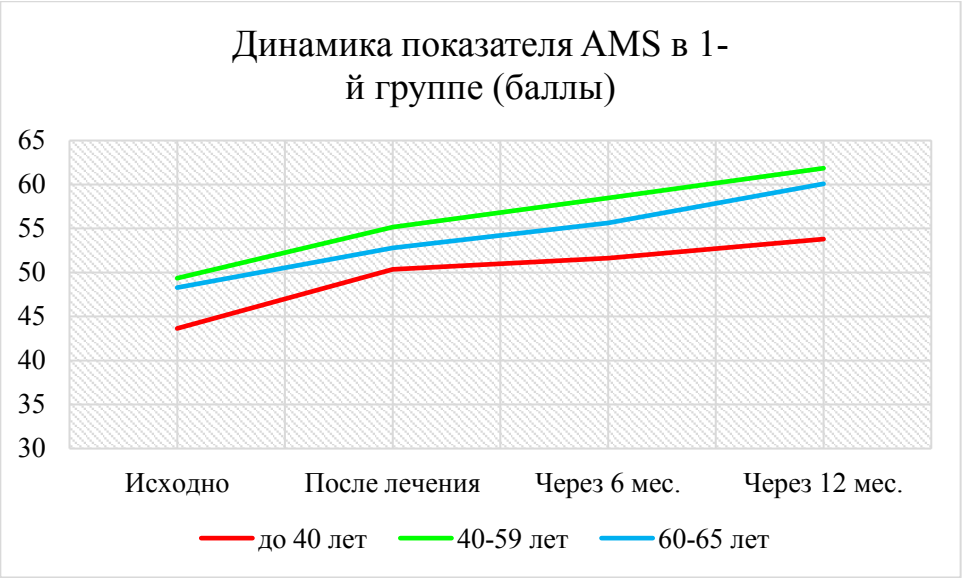
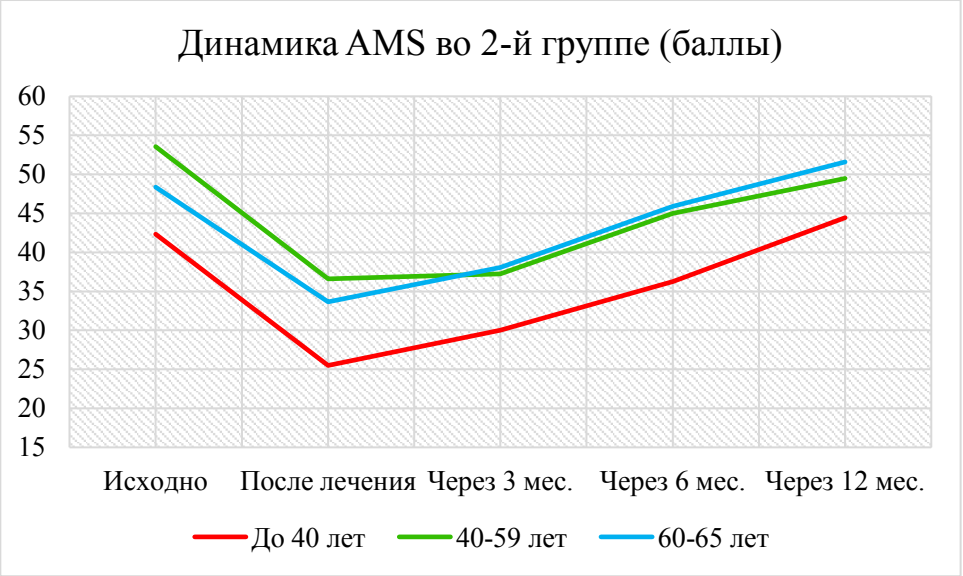


Рисунок 29. Динамика AMS во 2-й и 3-й группах в процессе лечения и наблюдения (Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

Динамика показателя AMS в возрастных подгруппах 1-3-й групп представлена на рисунке 30. Можно заключить, что в 1-й группе во всех возрастных подгруппах, аналогично динамике показателя МИЭФ, значения синхронно и равномерно возрастали в течение всего наблюдаемого периода, и в конце исследования значительно превосходили исходные уровни: в подгруппе с возрастным значением до 40 лет величина показателя AMS возросла на 23,3±%, в подгруппе в возрасте 40-59 лет – на 25,3%, в подгруппе с возрастными рамками 60-65 лет – на 25,9% (во всех подгруппах по сравнению с исходными значениями $p < 0,05$). В более старших возрастных подгруппах абсолютные значения показателя AMS были выше, чем в подгруппе пациентов с возрастом до 40 лет, что объясняется возрастными особенностями пациентов. Также, в младшей возрастной подгруппе (до 40 лет), кривая, отражающая динамику на протяжение 12 месяцев, была более пологой, что говорит о меньшей уязвимости под воздействием статинов гормонального профиля пациентов, находящихся в более молодом возрасте.

Во 2-й группе динамика значений показателя AMS в зависимости от возраста пациентов имела несколько другой характер (Рисунок 30). В отличие от 1-й группы, где показатель AMS с самого начала исследования неуклонно возрастал, во 2-й группе этот показатель после курса восстановительной терапии значительно снизил свое значение во всех возрастных подгруппах (в среднем на 33,9±6,5%, $p<0,01$).





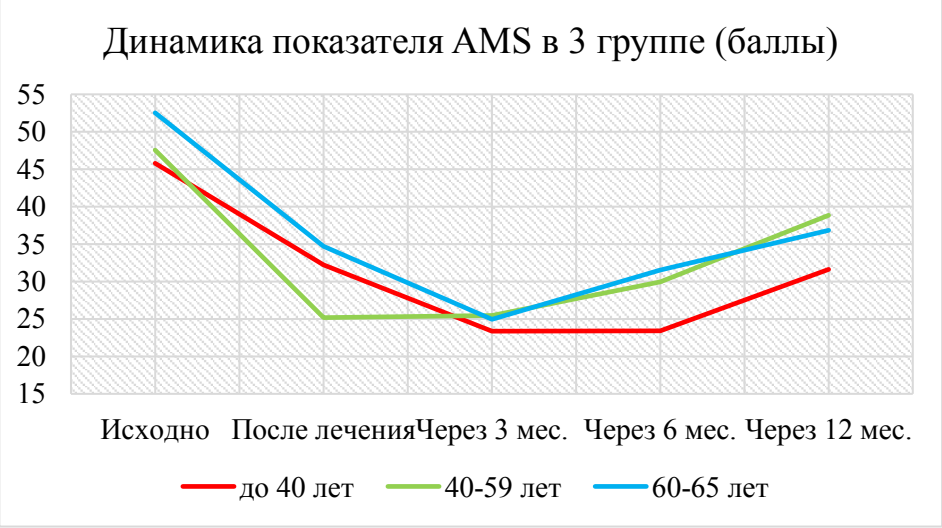


Рисунок 30. Динамика показателя AMS в 1-3-й группах в зависимости от возраста в процессе дечения и наблюдения

Однако, сразу же после этого было отмечено возрастание значений данного показателя практически до исходного уровня к сроку завершения исследования (через 12 месяцев).

Показатель AMS в 3-й группе продемонстрировал несколько иную динамику (Рисунок 30). В возрастных подгруппах пациентов до 40 лет и 60-65 лет эффект восстановительного лечения сохранялся ещё до 3-х месяцев после его завершения. В подгруппе 40-59 лет остаточного терапевтического эффекта не наблюдалось, увеличение показателя AMS наблюдалось сразу по завершению терапии.

В то же время можно заметить, что к сроку завершения исследования (через 12 месяцев после окончания лечения) значения показателя AMS во всех возрастных подгруппах 3-й группы оставались ниже исходных значений в среднем на 26,4±5,7% ($p < 0,05$).

В результате статинотерапии в дозе 10 мг/сут в течение 1 года показатели по шкале AMS в 1-й группе пациентов значительно ухудшились: число пациентов, с резко выраженными симптомами психоэмоционального дискомфорта увеличилось на 6 (7,3±2,9%) человек, эти пациенты переместились из подгруппы с симптомами средней выраженности (Таблица 19). Во 2-й группе, в которой пациенты на фоне базисной статинотерапии (аторвастатин 10 мг/сут в течение 1 года) получали 3-х месячную ЗГТ на фоне ЛФК, число пациентов с резко выраженными симптомами психо-эмоционального дискомфорта уменьшилось на 8 (15,1±4,9%), но увеличилось количество больных с симптомами средней выраженности на 7 (13,2±4,6%) пациентов и число больных со слабо выраженными симптомами на 2 (3,8±2,6%) человека. И только в 3-й группе согласно шкале AMS к 12-месячному периоду наблюдения количество пациентов с резко выраженными симптомами психоэмоционального дискомфорта уменьшилось на 30 человек (50,0±5,6%) ($p < 0,001$).

Таким образом, можно заключить, что только комплексная лекарственная терапия в сочетании с бальнеологическими процедурами обладает эффективным воздействием на различные звенья липидного и гормонального статуса, психоэмоциональную и сексуальную сферу пациентов с дислипидемией и андрогенодефицитом на фоне коморбидной кардиологической патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы мужского здоровья всё более возрастает по мере её обострения. Основными факторами является неблагоприятная демографическая ситуация, сформировавшаяся в 90-е годы XX столетия, рост заболеваемости и снижение продолжительности жизни мужчин [366].

Анализ динамики заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) взрослого населения показывает, что за последние шесть лет, несмотря на внедрение эффективных методов лечения, совершенствование профилактики и организации медицинской помощи сохраняется тенденция к росту их распространенности. Темп прироста распространенности БСК в Российской Федерации составил 8,9%, а в Ставропольском крае 14,0%, первичная заболеваемость взрослого населения Ставрополья выросла более значимо на 39,2% по сравнению 2018 годом и на 17,4% по сравнению со средним значением показателя за пять лет. Хотелось бы отметить, что частота встречаемости БСК в целом по стране и в нашем крае была приблизительно одинаковой в 2018 году, но в дальнейшем рост значений краевых показателей намного опередил статистические данные по России [119, 244].

В Ставропольском крае структура болезней системы кровообращения в основном представлена болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением (41,7%), ишемической болезнью сердца (30,8%) и цереброваскулярными болезнями (15,5%), которые являются клиническими проявлениями атеросклероза. Мужчины чаще страдают от атеросклероза, особенно в возрасте старше 45 лет, что связано с дислипидемиями. В настоящее время активно обсуждается роль гипогонадизма в метаболических заболеваниях у мужчин [244].

Гипогонадизм — обычно недиагностированное заболевание, связанное с факторами риска атеросклероза [218, 254, 363]. Механистические связи между уровнями тестостерона и атеросклерозом недостаточно изучены, но очевидны. Дефицит андрогенов считается патогенетическим фактором, способствующим

метаболическим нарушениям, таким как сахарный диабет, ожирение и артериальная гипертония [200, 370].

Гипогонадизм стимулирует образование висцерального жира и связано с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и диабетом II типа [241]. Неблагоприятный липидный профиль и гипертония также связаны с гипогонадизмом [352]. Связь между этими факторами и гипогонадизмом двунаправленная. Гипогонадизм влияет на патогенез атеросклероза через воспаление и нарушение функции эндотелия [13, 240]. Тестостерон воздействует на миокард, и гипогонадное состояние связано с его восприимчивостью к ишемии [202]. Толщина интима-медиа (ТИМ) — маркер атеросклероза, и исследования показывают обратную зависимость между тестостероном и ТИМ [208]. Эректильная дисфункция (ЭД) является симптомом гипогонадизма и может быть следствием заболевания периферических сосудов при атеросклерозе [208].

Гипогонадизм, дислипидемия, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют общие механизмы патогенеза, влияющие на патологические эффекты как на биохимическом, так и на клиническом уровне [205]. Снижение общего тестостерона с симптомами дефицита андрогенов наблюдается у 45,0% пациентов с артериальной гипертензией, 66,6% с ишемической болезнью сердца и АГ, 70,0% с сочетанием ИБС и диабета II типа, и у 100,0% пациентов с диабетом, ожирением и ИБС [18, 100]. Увеличение активности воспаления может способствовать атеросклерозу у мужчин с низким уровнем свободного тестостерона [254]. Низкие уровни тестостерона усиливают окислительный стресс [124], а заместительная терапия может это исправить [201]. Эффект лечения тестостероном также изучается у мужчин с хронической сердечной недостаточностью [267]. Актуально исследовать взаимодействие статинов и секреции тестостерона у мужчин, так как многие пациенты, принимающие статины, жалуются на эректильную дисфункцию [308]. В то же время, детальный обзор 11 исследований, проведенный G.Corona и соавт. (2019), показал, что статины могут снижать риск ЭД благодаря улучшению эндотелиальной функции [328]. С этим согласуется. проспективное исследование Zhou Y. и соавт.

(2024) с участием 5000 мужчин, показывающее, что длительный прием статинов (> 5 лет) ассоциирован с незначительным снижением риска ЭД, вероятно, из-за кардиоваскулярных воздействий [261].

По данным литературы, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у мужчин с гипогонадизмом может улучшать липидный профиль, но при выраженной дислипидемии требуется дополнительная терапия статинами [370]. Важно учитывать, что статины и андрогены могут влиять на метаболизм друг друга, но при адекватном контроле их совместное применение считается безопасным. Некоторые исследования показывают, что ЗГТ не ухудшает липидный профиль и не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний при терапии статинами [187].

Мониторинг показателей липидного обмена в нашем исследовании показал, что полугодовой прием статинов наиболее эффективно снизил уровень общего холестерина. По сравнению с исходными показателями ОХС снизился в первой группе на 25,0%, во второй - на 26,3%, а в третьей - на 22,6%. Это объясняется влиянием статинов на эндогенный синтез холестерина [276, 308]. Аналогичные существенные изменения отмечались и ХС ЛПНП, их уровень уменьшился в первой группе на 28,4%, во второй на 52,1%, а в третьей 30,7%.

Содержание триглицеридов при систематическом приеме статинов в течение полугода также снизилось во всех группах наблюдения (в первой группе на 25,1%, во второй на 23,2%, а в третьей 18,8%), а вот уровень ХС ЛПВП незначительно повысился.

В норме триглицериды обеспечивают энергию для клеток, участвуют в обмене веществ и поддержании энергетического баланса [227]. Клинически повышенный уровень триглицеридов ассоциируется с повышенным риском атеросклероза, панкреатита и сердечно-сосудистых заболеваний [284]. Высокие ТГ часто сопровождаются снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что усугубляет риск сосудистых осложнений [284]. Статины могут умеренно снижать уровень триглицеридов, особенно у пациентов с их исходным повышением. Механизм включает улучшение метаболизма липопротеинов и снижение продукции

липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которыми богаты триглицериды [324].

Прием андрогенов у мужчин может влиять на уровень триглицеридов неоднозначно [268]. В некоторых случаях андрогены способствуют снижению ТГ за счет улучшения липидного обмена и увеличения активности липопротеинлипазы — фермента, расщепляющего триглицериды [284]. Однако при длительном или высокодозном применении андрогенов возможны негативные изменения липидного профиля, включая повышение ТГ [142]. Эффект зависит от дозы, формы и длительности терапии, а также индивидуальных особенностей пациента [177].

В нашем исследовании были получены обнадеживающие результаты: в 1-й группе уровень ТГ умеренно понизился на фоне пролонгированной статинотерапии. Во 2-й и 3-й группах произошло снижение содержания ТГ за счет статинотерапии и одновременно ЗГТ андрогелем (с бальнео-пелоидотерапией в 3-й группе).

Дальнейшее изучение липидного обмена у пациентов, принимающих розувастатин, показало, что средние показатели общего холестерина продолжают существенно снижаться в процессе лечения, достигая нормативных значений по окончании 12 месяцев, а затем они стабилизируются. Статистически значимые положительные изменения показателей липидного спектра произошли во всех группах наблюдения: снижалась концентрация общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Выявлена тенденция к повышению уровня липопротеидов высокой плотности.

Динамика жалоб на симптомы андрогенного дефицита у больных с дислипидемией на фоне тестостерон поддерживающей терапии по опроснику МИЭФ. Тест МИЭФ (International Index of Erectile Function, IIEF) в настоящем исследовании был применен в лечении пациентов с гипогонадизмом, для разработки более индивидуализированных программ восстановления. Примером этому служат многочисленные публикации [168, 170, 216, 292]. Сравнительный анализ результатов лечения ЭД в первой группе пациентов выявил статистически значимое снижение самооценки качества сексуальной жизни у

мужчин, принимающих статины. Особенно существенные изменения произошли в возрастной группе 41-59 лет и у лиц старше 60 лет, тогда как у мужчин молодого возраста (до 40 лет) достоверных различий в оценке сексуального здоровья не отмечено по сравнению с исходными показателями.

Оценивая по анкете МИЭФ среднее количество баллов, набранных пациентами 1-й группы на разных этапах лечения легко убедиться, что симптомы андрогенного дефицита наиболее ярко проявляются к концу 3 месяца медикаментозной терапии. Число больных с легкой степенью ЭД снизилось на 10,2% к концу первых трех месяцев наблюдения. Темп прироста числа пациентов в группе с умеренной степенью ЭД за этот же период составил 12,5%, а с выраженной степенью ЭД 14,3%. По нашему мнению, ухудшение в оценке сексуального здоровья пациентами первой группы, произошедшее в начале курса лечения, может быть связано со снижением уровня общего холестерина, как субстрата для синтеза тестостерона.

В дальнейшем к шестому месяцу наблюдения тяжесть симптоматики андрогенного дефицита, согласно анкете МИЭФ, в 1-й группе несколько стабилизируется.

Во 2-й группе после проведения курса тестостерон-заместительной терапии с использованием трансдермального геля в целом наблюдается улучшение потенции, но репрезентативные отличия от первоначального уровня получены только в группе молодых мужчин в возрасте до 40 лет в течение первых трех месяцев после проведения процедуры. В дальнейшем оценка эректильной функции по шкале МИЭФ демонстрирует медленное нарастание сексуальной неудовлетворенности.

Отвечая на вопросы анкеты МИЭФ, пациенты 3-й группы, получавшие гормонотерапию и бальнео-пелоидотерапию, отметили более длительный эффект от проведенного лечения. В этой группе положительный результат наблюдался не только в процессе комплексной терапии, но и через 3 и 6 месяцев после окончания лечения. Уже доказано, что уровни тестостерона в мужском организме и показатель МИЭФ тесно связаны, особенно в контексте лечения андрогенами или ЗГТ [217].

Наиболее значимо уменьшилась проявления эректильной дисфункции у молодых мужчин, принимавших статины, а также в возрастной группе 60 лет и старше.

Динамика жалоб на симптомы андрогенного дефицита у больных с дислипидемией на фоне тестостерон поддерживающей терапии по опроснику AMS. Средняя сумма баллов, рассчитанная по опроснику AMS для всех пациентов, принимающих статины, в первой группе, подтвердила постепенный переход симптомов андрогенного дефицита от степени средней выраженности (37–49 баллов) к резко выраженным (50 и более баллов). Ухудшение результатов наблюдается в подшкалах психологических симптомов - на 25,4%, соматических - на 17,7%, сексуальных - на 22,9%.

Опросник AMS оказался более чувствителен к изменениям, происходящим на фоне лечения ЭД во 2-й группе пациентов. Сравнительный анализ результатов анкетирования, у пациентов, принимающих статины, показал существенное улучшение эректильной функции непосредственно в ходе и в течение 3 месяцев после проведения ЗГТ у мужчин всех возрастов. Так, в возрасте до 40 лет улучшение общего состояния здоровья и снижение симптомов андрогенной недостаточности стали отмечать 39,7% мужчин, в 41-59 лет – 31,7%, а в возрасте 60-65 лет – 30,6%.

Снижение среднего количества баллов, набранных по опроснику андрогенного статуса AMS у мужчин 3-й группы, принимающих липидснижающую терапию статинами и прошедших курс гормонотерапии в сочетании с бальнео-пелоидотерапией, свидетельствует об улучшении эректильной функции, соматического и психологического здоровья во всех возрастных группах. Статистически значимые позитивные различия в оценке своего состояния наблюдались через 3, 6 и 12 месяцев после проведенного комплексного лечения нарушений эректильной функции.

Анкетирование мужчин непосредственно после проведенного лечения показало, что 46,7±6,4% из них не имели признаков дефицита тестостерона, у 23,3±5,5% были слабо выраженные признаки, а у 28,3±5,8% средней степени выраженности. Через три месяца эти показатели составили соответственно

66,7±6,1; 25,7±5,7; и 6,7±3,2%. По окончании 6 месяцев от начала терапии доля пациентов, имеющих среднюю степень выраженности признаков дефицита тестостерона, уменьшилась с 28,3±5,8% до 13,3±4,4% ($t = 2,1$, $p = 0.041577$), а резко выраженные признаки отсутствовали.

Статистически значимая связь установлена между возрастом мужчин третьей группы и изменениями выраженности признаков дефицита тестостерона в процессе проведенного курса лечения (χ^2=16.460, при числе степеней свободы n=4 и уровне значимости $p < 0.01$). Эффективность от проведенной терапии была достоверно выше у молодых мужчин в возрасте до 40 лет.

Подводя итоги по отдаленным совокупным показателям опросников МИЭФ и AMS, можно заметить, что эффективность лечения в третьей группе была выше по сравнению с первой группой на 33,4% и на 13,7% выше, в сравнении со второй группой.

Данные, полученные по результатам анкетирования по опросникам МИЭФ и AMS необходимы не только для своевременного выявления признаков андрогенного дефицита, но и для точной диагностики проблем мужского здоровья - при этом их нужно дополнять биохимическими показателями. Также и другие авторы подтверждают эффективность шкал МИЭФ и AMS в оценке результатов лечения мужчин с гипогонадизмом [277, 347, 365].

Изменения уровня тестостерона в сравниваемых группах после начала лечения эректильной дисфункции. Клинический эффект от проведенной терапии оценивали по изменению содержания тестостерона в сыворотке крови. Анализ результатов исследования показал, что повышение концентрации общего тестостерона не наблюдалось в 1-й группе мужчин, наоборот происходило медленное нарастание андрогенного дефицита по сравнению с исходными данными. Это согласуется с исследованиями, опубликованными ранее [12]. Снижение среднего уровня общего тестостерона быстрее происходит в возрастной группе 41-59 лет, что практически полностью совпадает с самооценкой своего сексуального здоровья по опроснику МИЭФ мужчинами этого возраста. В возрасте до 40 лет достоверное снижение уровня общего тестостерона произошло через 6

месяцев наблюдения у уролога-андролога, а у лиц пожилого возраста через 12 месяцев. Такое падение уровня тестостерона объясняется снижением уровня холестерина под влиянием ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы [221, 318].

В целом уровень общего тестостерона в 1-й группе снизился через 3 месяца на 15,6±4,0%, через 6 месяцев на 20,7±4,4%, а через 12 месяцев от начала наблюдения - на 27,3±4,9%.

Во 2-й группе пациентов непосредственно после проведения курса тестостерон-заместительной терапии с использованием трансдермального геля содержания тестостерона существенно повысилось ($t = 2,9$, $p = 0.004930$). Особенно значимые изменения произошли у молодых мужчин в возрасте до 40 лет ($t = 2,9$, $p = 0.036533$) и у лиц старше 60 лет ($t = 2,8$, $p = 0.008804$).

Уровень общего тестостерона через 3 месяца после проведенного курса ЗГТ у мужчин в возрасте до 40 лет снизился на 6,1±3,3% от исходных значений. В тоже время, в средней возрастной группе увеличился на 1,4±1,3%, а у пожилых мужчин рост показателя составил 12,0±4,5%. К концу года уровень тестостерона достоверно снизился во всех возрастных группах по сравнению со значениями до начала лечения.

В 3-й группе пациентов после комплексного санаторно-курортного лечения, включающего заместительную гормональную и бальнеотерапию, содержание тестостерона существенно повысилось и сохранялось на высоком уровне как через три, так и через шесть месяцев от начальных значений. У мужчин до 40 лет через 3 месяца он был выше исходных значений на 56,8±6,4%, через 6 месяцев на 34,4±6,1%, у 41-59 летних на 48,7±6,5% и 34,7±6,1%, а у 60-65 летних – на 79,5±5,2% и 64,9±6,2% соответственно. По окончании года содержание общего тестостерона существенно не изменилось в группе мужчин моложе 40 лет, а в более старших возрастных группах оказалось достоверно выше, чем до начала проведения урологического восстановительного лечения.

Таким образом, можно заключить, что комбинированная лекарственная терапия в сочетании с бальнеологическими процедурами обладает эффективным

воздействием на различные звенья гормонального статуса, психоэмоциональную и сексуальную сферу пациентов с дислипидемией и андрогенодефицитом на фоне коморбидной кардиологической патологии, как и предполагали более ранние исследования [204, 279].

Обоснование наиболее оптимальной схемы лечения ЭД у больных с дислипидемией и коморбидной кардиологической патологией. Одной из важнейших задач нашего исследования являлась разработка и внедрение в практику эффективных медицинских технологий восстановительного лечения больных с андрогенным дефицитом, ассоциированным с дислипидемией и коморбидной кардиологической патологией. Для оценки результативности различных методов лечения был использован дисперсионный анализ.

Оценка полученных данных показала, что применявшихся схемы лечения пациентов в целом оказывают существенное воздействие на изменение общего тестостерона в трех сравниваемых группах, поскольку фактическое значение критерия Фишера F = 5,553, что больше критического (3,885 при n = 14), уровень значимости $\rho < 0,05$. Таким образом, мы можем отклонить нулевую гипотезу о равенстве средних показателей тестостерона при различных методах лечения с вероятностью безошибочного прогноза более 95,0%.

Применяющаяся схема комбинированного лечения гормонотерапией в сочетании с бальнео-пелоидотерапией в третьей группе больных дислипидемией позволила достичь значительного клинического улучшения гормональных показателей.

Изначально содержание тестостерона в третьей группе больных было несколько ниже, чем во второй и значительно ниже по сравнению с первой группой, но проведенное комплексное лечение в санаторно-курортных условиях позволило практически полностью скорректировать андрогенный дефицит и достигнуть нормальных значений ТС в третьей группе мужчин. При сравнении результатов лечения через 3, 6 и 12 месяцев уровень общего тестостерона в сыворотке крови в третьей группе был достоверно выше и соответствовал данным в общей популяции.

Сопоставляя эффективность трех методов лечения в различных возрастных группах пациентов, мы убедились, что в группе молодых мужчин до 40 лет и в средней возрастной группе - 41-59 лет применяемые схемы лечения оказывают существенное влияние на изменение тестостерона. Фактическое значение критерия Фишера в возрасте до 40 лет равно F = 6,299, а возрасте 41-59 лет F = 8,171, что больше критического (3,885 при n = 14), уровень значимости $\rho < 0,05$.

В старшей возрастной группе – 60-65 лет фактическое значение критерия Фишера F = 3,195, оказалось ниже критического (3,885 при n = 14, уровень значимости $\rho > 0,05$), следовательно, в этой возрастной группе изменение средних показателей тестостерона не зависит от применяемой схемы лечения.

Таким образом, санаторно-курортное лечение, включающее бальнео-пелоидотерапию в сочетании с гормонотерапией, оказывает влияние прежде всего на мужчин моложе 60 лет, причем длительность полученного эффекта позволяет рекомендовать проведение повторных курсов один раз в год.

Анализ динамики индекса эректильной функции по опроснику МИЭФ показал, что в целом, сексуальное здоровье сравниваемых групп мужчин существенно не отличалось. Фактический критерий Фишера $F_{факт.} = 2,284$ оказался ниже критического при числе степеней свободы n = 14, $\rho > 0,05$. Однако в процессе лечения представление мужчин об изменениях в сексуальной сфере значительно меняется в зависимости от их возраста и метода восстановительной терапии. У молодых пациентов до 40 лет $F_{факт.}=10,056$, в средней возрастной группе $F_{факт.}=8,303$, что больше критического значения при n=14, а вероятность безошибочного прогноза $\rho < 0,01$. И лишь в старшей возрастной группе метод лечения не оказывал достоверного воздействия на наличие симптомов эректильной дисфункции.

Оценивая изменения андрогенного дефицита и степень его выраженности по опроснику AMS, было установлено, что для всех пациентов с дислипидемией длительно принимающих статины и участвующих в исследовании схема лечения оказывала воздействие на представление мужчин о своем сексуальном здоровье. Дисперсионный анализ динамики показателей среднего балла выраженности

андрогенного дефицита показал, что фактическое значение критерия Фишера в трех сравниваемых группах F = 6,921. Это выше критического значения ($F_{критич.}$=3,885) при числе степеней свободы равном 14, таким образом можно утверждать, что схема лечения влияет на степень выраженности ЭД.

Статистически значимое улучшение эректильной функции отмечалось мужчинами 3-й группы уже в конце первого месяца наблюдения по сравнению с пациентами первой группы. Положительный эффект от комплексной гормонотерапии в сочетании с бальнео-пелоидотерапией наблюдался во всех возрастных подгруппах 1-й группы. Фактическое значение критерия Фишера в возрасте до 40 лет равно F=7,396, $\rho < 0,01$, возрасте 41-59 лет F=10,569, $\rho < 0,01$ что больше критического (3,885 при n=14). В группе мужчин старше 60 лет фактическое значение критерия Фишера также оказалось выше критического значения ($F_{факт.}$=6,372, $F_{крит.}$=3,885, $\rho < 0,05$), что подтверждает оптимальность выбранной схемы лечения и результативность андроген заместительной терапии на фоне приема статинов пожилых пациентов.

Комплексная медикаментозная терапия вместе с бальнеологическими процедурами эффективно влияет на липидный и гормональный обмен, а также на психоэмоциональное и сексуальное состояние пациентов с дислипидемией и андрогенодефицитом при сопутствующих кардиологических заболеваниях. Повышение уровня тестостерона способстволо улучшению настроения, снижению тревожности и депрессивных симптомов, повышению жизненного тонуса и мотивации. Это связано с влиянием тестостерона на нейротрансмиттеры и мозговые структуры, отвечающие за эмоциональную регуляцию [220, 247]. Бальнеотерапия способствовала нормализации уровней тестостерона и других андрогенов, что положительно влияет на симптомы андрогенного дефицита. Механизмы включают улучшение микроциркуляции, снижение воспаления и стимулирование эндокринной системы [204]. Процедуры бальнеотерапии способствуют улучшению настроения, снижению тревожности и депрессивных симптомов, что немаловажно при лечении андрогенного дефицита, часто сопровождающегося такими проявлениями [279]. Клинические исследования

показывают, что бальнеологические процедуры улучшают показатели по шкалам AMS и МИЭФ у мужчин с гипогонадизмом [234].

Разработанный комбинированный метод с включением бальнео - и пелоидетерапии в восстановительном лечении пациентов с гипогонадизмом на фоне кардиологической патологии с применением статинов показал достоверную эффективность в восстановлении эректильной функции, улучшении общего состояния, и повышении показателей качества жизни мужчин. Есть сведения, что комбинированная терапия статинами и тестостероном может оказывать значительное влияние на гормональный статус мужчин, однако результаты этих взаимодействий могут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей организма, а также от того, какие именно цели ставятся перед терапией [189, 330]. Вместе с этим, у пациентов после ЗГТ отмечалась достоверная редукции массы тела (ИМТ), активизация процессов липидного и углеводного обменов, нормализация концентрации и соотношения гормонов в крови. Пациенты благополучно перенесли назначенное восстановительное лечение, осложнений и побочных эффектов не отмечено. Это согласуется с сообщением Morgentaler A. и соавт. (2020) о безопасности комбинированной терапии статинами и андрогенами [346]. Необходимо отметить относительную простоту и доступность данной методики лечения.

Таким образом, результаты клинических исследований убедительно доказали высокую эффективность и безопасность санаторно-курортного лечения как дополнительного компонента в комплексной программе восстановительного лечения пациентов с андрогенным дефицитом и сопутствующей кардиологической патологией.

ВЫВОДЫ

1. Андрогенный дефицит в сочетании с дислипидемией представляет собой значимый и взаимосвязанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Нами выявлена значительная распространенность дефицита андрогенов (30,6%) и связанного с этим симптомокомплекса, среди 196 мужчин в возрасте от 27 до 65 лет после длительной (от 6 и более месяцев) статинотерапии по поводу атерогенной дислипидемии.

2. Эректильная дисфункция, обусловленная андрогенным дефицитом на фоне длительной статинотерапии, была зафиксирована у 43,8% мужчин в состоянии средней и тяжелой степени по данным шкалы МИЭФ и AMS. Степень тяжести ЭД зависела от возраста: в возрастной подгруппе до 40 лет – было 25 (45,5%) пациентов с легкой степенью тяжести и 1 (1,8%) с умеренной. В возрасте 40-59 лет было 47 (58,0%) пациентов с легкой степенью ЭД и 20 (24,7%) с умеренной. В возрастной подгруппе 60 лет и старше было 15 (25,0%) пациентов с легкой степенью тяжести ЭД, 31 (51,7%) - с умеренной и 9 (15,0%) – с тяжелой. Полугодовой прием статинов способствовал снижению общего холестерина в среднем на 24,6% ($p < 0,05$), снижению ХС ЛПНП на 37,1% ($p<0,01$), снижению триглицеридов на 22,4% ($p < 0,05$) с тенденцией к увеличению уровня ХС ЛПВП (на 8,7%, $p > 0,05$). Несмотря на это, у пациентов сохранялась легкая степень гиперхолестеринемии (от 5,0 до 6,4 ммоль/л), уровни ХС ЛПНП и ТГ не достигли целевых значений, а индекс атерогенности существенно (в 1,2 раза) превышал референсные значения во всех трех группах наблюдения, что повышало риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

3. Разработанная методика комбинированного восстановительного лечения андрогенного дефицита с дислипидемией с приминением статинов, ЗГТ и бальнео-пелоидотерапии приводит к более выраженной позитивной клинической динамике основных показателей липидного обмена, эректильной дисфункции, повышает общую эффективность лечения на 33,4% по сравнению с первой группой и на 13,7% по сравнению со второй.

4. Непосредственные результаты, полученные после проведения восстановительного лечения в исследуемых группах, продемонстрировали тенденцию к нормализации липидного профиля во всех группах пациентов. В гормональном профиле уровень тестостерона во 2-й группе, получавших параллельно со статинотерапией ЗГТ андрогелем, увеличился на 8,4%, а в 3-й группе, где восстановительное лечение было комплексным, – на 53,7%. Во 2-й и 3-й группах после 3-месячной восстановительной терапии показатели МИЭФ увеличились на 11,1% и 12,3% соответственно. Это сопровождалось улучшением показателей андрогенного статуса (по данным шкалы AMS) – во 2-й группе на 22,6%, в 3-й – на 43,3%. В 1-й группе, напротив, отмечено ухудшение андрологического статуса на фоне базисной статинотерапии на 11,7%.

5. Отдаленные результаты показали, что в 1-й группе пациентов за 12 месяцев статинотерапии уровень ОХС снизился на 24,2% ($p < 0,001$), во 2-й группе этот показатель не изменился, а в третьей - снизился на 5,0% ($p > 0,05$). В 1-й группе статинотерапия в течение 12 месяцев привела к снижению уровня тестостерона на 27,3% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями, во 2-й группе этот уровень снизился на 27,9% ($p < 0,01$), а в 3-й - повысился на 17,7% ($p < 0,05$). Это способствовало улучшению андрогенного профиля в 3-й группе: показатель ЭД снизился на 11,7%, а количество пациентов с резко выраженными симптомами психоэмоционального дискомфорта уменьшилось на 30 человек (50,0%) ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам мужского пола с дислипидемией, ассоциированной с коморбидной кардиологической патологией, принимающих статины более 6 месяцев, при комплексном обследовании наряду с оценкой параметров сексуальной функции в соответствии с Международным индексом эректильной функции (шкала МИЭФ), целесообразно определение показателей липидного обмена (содержание в сыворотке крови холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, КА), эндокринного статуса (уровня тестостерона), психологического тестирования (шкала AMS).

2. При восстановительном лечении больных с дислипидемией и андрогенным дефицитом на фоне коморбидной кардиологической патологии в амбулаторно-поликлинических условиях, на фоне проведения основной терапии, включающую:

- тестостерон в виде трансдермального геля в дозировке 5 г ежедневно в течение 3-х месяцев, в сочетании с бальнео-пелоидотерапией;
- внутренний приём сульфатно-хлоридно-гидрокарбонатной кальциево-натриевого состава минеральной воды, температурой 37 градусов С, в количестве по 200 мл два раза в день за 40-45 минут до еды в течение 24 дней;
- ванны с углекисло-сероводородной водой, температурой 37 градусов С, экспозицией 15 минут через 1 день, по 12 ванн на курс;
- пелоидотерапия в виде грязевых аппликаций иловой грязью Тамбуканского озера на «трусиковую» зону температурой 40-42 град. С, и экспозицией 15-20 минут, курсом – 12 процедур через 1 день.

3. Для контроля эффективности терапии больных с андрогенным дефицитом и ЭД рекомендуется использовать опросники МИЭФ и AMS, а также клинико-лабораторное обследование с определением показателей липидного и эндокринного статуса.

Список используемых источников

1. Абрамович, С. Г. Бальнеотерапия хлоридными натриевыми минеральными водами при артериальной гипертонии / С. Г. Абрамович, А. Г. Куликов, А. Ю. Долбилкин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 47-52.
2. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации / Д. Ю. Пушкарь, А. А. Камалов, С. Х. Аль-Шукри [и др.] // Урология. - 2012. - № 6. - С. 5-9.
3. Андрогенодефицит при соматических заболеваниях: диагностика, лечение / В. Б. Полутин, Е. Н. Варламова, С. М. Пикалов, С. Ю. Максимов // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – С. 28.
4. Андрогенный дефицит у мужчин: причины и методы коррекции // Эффективная фармакотерапия. — 2023. — Том 19, № 31. — Раздел «Эндокринология». — Санкт-Петербург: Besins Healthcare RUS. — 16 июня 2023 г. (Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS, конференция «Коморбидный пациент с сахарным диабетом»).
5. Антонюк, М. В. Бальнеотерапия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / М. В. Антонюк // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 3 (61). – С. 87-96.
6. Аронов, Д. М. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, Г. Е. Иванова // CardioСоматика. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 5-11.
7. Атрощенко, Е. С. 25 лет статинам: современный взгляд на их место в лечении атеросклероза / Е. С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 4-10.
8. Ахвледиани, Н. Д. Эректильная дисфункция: информация к размышлению / Н. Д. Ахвледиани // Consilium medicum. Урология. – 2012. – № 7. – С. 47-51.

9. Бабенко, А. Ю. Возрастной дефицит андрогенов - на пике противоречий / А. Ю. Бабенко // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 10-2. – С. 92-95.
10. Бакалец, Н. Ф. Влияние гендерных факторов на некоторые аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Н. Ф. Бакалец, Л. С. Ковальчук, П. Н. Ковальчук // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 4 (46). - С. 13-19.
11. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Барбараш О.Л., Давидович И.М., Помешкина С.А., [и соавт.]– Кемерово: АИ «Кузбассвузиздат», 2015. – 142 с.
12. Бердников, С. В. Тестостерон-заместительная терапия и кардиоваскулярный риск / С. В. Бердников, О. А. Бердникова. – DOI: 10.20333/2500136 // Сибирское медицинское образование. – 2017. – № 2. – С. 14-21.
13. Биохимические маркеры воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом / Н. А. Мусихина, Т. И. Петелина, И. В. Еменева, С. М. Дьячков. - DOI: 10.15372/ATER20190305 // Атеросклероз. - 2019. - № 15 (3). - С. 56-61.
14. Боева, О. И. Нарушения липидного обмена и атеросклероз: диагностика, возможности коррекции / О. И. Боева, А. А. Хрипунова, И. Г. Хрипунова. - Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2020. - 104 с.
15. Бойцов, С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С.А.Бойцов, О.М.Драпкина, Е.В.Шляхто // *Кардиология.* – 2015.- Vol.55, №6.- P.4-14. DOI: 10.18087/cardio.2015.6.4-14.
16. Бокерия, О. Л. Новый взгляд на проблему эректильной дисфункции у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. Л. Бокерия, Т. С. Горячева. – DOI 10.15275/annaritmol.2016.1.5 // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 38-46.

17. Вальвачев, А. А. Предикторная роль эректильной дисфункции артериального типа / А. А. Вальвачев // Репродуктивное здоровье в Белоруси. - 2010. - № 3 (09). - С. 105-116.
18. Верткин, А.Л. Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты/ А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов // М., 2005.- 144 с.
19. Взаимно потенцирующая триада: депрессия, эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология у мужчин / Е. Петрова, Н. Герцог, Г. Баранова [и др.]. – DOI: 10.29296/25877305-2019-12-01 // Врач. – 2019. – Т. 30, № 12. – С. 3-6.
20. Взаимосвязь дефицита тестостерона и эректильной дисфункции (Обзор литературы) / Х. С. Ибишев, З. Р. Гусова, А. А. Черный [и др.] // Поликлиника. – 2014. – № 5-1. – С. 81-84.
21. Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом / М. В. Климушина, Н. Г. Гуманова, А. Ю. Горшков [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 4, № 11. – С. 34-39.
22. Визир, В. А. Особенности вариабельности артериального давления и жёсткости артерий у мужчин с гипертонической болезнью II стадии на фоне андрогенного дефицита / В. А. Визир, А. С. Садомов, А. В. Насоненко // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 4 (97). – С. 16-20.
23. Винаров, А. З. Влияние терапии трансдермальным препаратом тестостерона на качество жизни мужчин с андрогендефицитом и хроническим простатитом в условиях рутинной клинической практики / А. З. Винаров, Р. В. Роживанов // Урология. – 2018. – № 1. – С. 71-76.
24. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции / И. В. Кологривова, И. В. Винницкая, О. А. Кошельская, Т. Е. Суслова. – DOI: 10.14341/omet201733-10 // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 3. – С. 3-10.
25. Влияние бальнеопроцедур курорта Белокуриха на гормонально-биохимические показатели у мужчин с избыточной массой тела и

артериальной гипертензией / Е. Ю. Васильева, М. А. Когай, В. Г. Селятицкая, Ю. А. Николаев // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – Т. 28, № 3. – С. 82-88.

26. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца / С. Б. Шустов, В. П. Кицышин, Д. С. Фролов, А. В. Макарова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. –Т. 9, № 1. – С. 28-33.
27. Влияние терапии тестостероном (1 % трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование / А. З. Винаров, Л. А. Спивак, И. М. Рохликов [и др.]. – DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-59-67 // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 59-67.
28. Вознесенский, Н. А. Окись азота и легкие / Н. А. Вознесенский, А. Г. Чучалин, Н. С. Антонов // Пульмонология. - 1998. - № 2. - С. 6-10.
29. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога / А. Н. Кучмин, К. Б. Евсюков, А. А. Казаченко, [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 3 (59). – С. 218-222.
30. Возрастной андрогенный дефицит и сопутствующая соматическая патология / Н. И. Жернакова, А. Н. Ильницкий, О. А. Борисов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10-1 (129). – С. 51-55.
31. Возрастной андрогенодефицит и особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин после стентирования коронарных артерий / А. В. Макарова, С. Б. Шустов, В. П. Кицышин, А. Л. Ярных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 50-55.
32. Возрастной андрогенодефицит мужчины и ишемическая болезнь сердца / С. Б. Шустов, В. П. Кицышин, Д. С. Фролов, А. В. Макарова. – DOI: 10.26163/GIEF.2019.53.12.014 // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2019. – № 2. – С. 82-87.

33. Возрастной гипогонадизм и ишемическая болезнь сердца / Д. С. Фролов, А. А. Рубинштейн, С. О. Мазуренко [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 699-706.
34. Гамидов, С. И. Комбинированная терапия эректильной дисфункции / С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 32. – С. 12-20.
35. Гейченко, В. П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом / В. П. Гейченко, А. В. Курята, О. В. Мужчиль // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 68-71.
36. Головач, И. Ю. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина. – DOI 10.22141/1608-1706.5.19.2018.146639 // Травма. – 2018. – Т. 19, № 5. – С. 5-19.
37. Гончаров, Н. П. Современные методы определения тестостерона / Н. П. Гончаров, Г. В. Кация // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 1-2. – С. 31-37.
38. Гулевская, Т. С. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов, П. Л. Ануфриев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 13-19.
39. Дагужиева, А. А. Фармакодинамика лептина / А. А. Дагужиева, А. В. Сергиенко, М. Н. Ивашев // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3-4. – С. 333-335.
40. Дедов И.И. Андрогенный дефицит у мужчин /И.И.Дедов, С.Ю.Калиниченко.- М.: Практическая медицина, 2006.- 240 с.
41. Демидова, Т. Ю. Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа / Т. Ю. Демидова, Д. В. Скуридина // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 11-2. – С. 110-115.

42. Денисов, Е. Н. Состояние эндотелий зависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Денисов // Вестн ОГУ. - 2005. - № 12. - С. 72-75.
43. Детерминанты риска развития эректильной дисфункции мужчин в Российской Федерации: анализ результатов эпидемиологического исследования / И. А. Корнеев, Т. А. Алексеева, С. Х. Аль-Шукри [и др.] // Урология. – 2014. – № 3. – С. 26-26.
44. Дозозависимое влияние аторвастатина на эректильную функцию и андрогенный статус у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском / Е. И. Яковенко, А. А. Евдакимова, З. А. Тогузова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 37-42.
45. Дорофеев, С. Д. Патогенетическая фармакотерапия эректильной дисфункции / С. Д. Дорофеев, Е. А. Ефремов, С. М. Панюшкин, // Урология. – 2007. – № 3. – С. 107-111.
46. Драпкина, О. М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных / О. М. Драпкина. – DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-143-148 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 143-148.
47. Драпкина, О. Плейотропные эффекты статинов, влияние на жесткость сосудов / О. Драпкина, Л. Палаткина, Е. Зятенкова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5-9.
48. Есауленко, Д. И. Возможности фармакотерапии синдрома гипогонадизма у мужчин / Д. И. Есауленко, О. В. Золотухин, Р. В. Роживанов // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - № 26. - С. 50-54.
49. Ефименко, А. П. Физические факторы и метформин в восстановительном лечении эректильной дисфункции у мужчин с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук / А. П. Ефименко. – Пятигорск, 2013. – 139 с.
50. Ефремов, Е. А. Возможные риски при терапии тестостероном / Е. А. Ефремов, С. С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 90-96.

51. Ефремов, Е. А. Эректильная дисфункция как полиэтиологический синдром : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Ефремов. - Москва, 2011. - 56 с.
52. Жебентяев, А. А. Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции / А. А. Жебентяев, С. О. Голдыцкий // Новости хирургии. – 2009. – № 4. – С. 150-159.
53. Заводчикова, Е. Н. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена: что нового? / Е. Н. Заводчикова, Н. В. Ракова // Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12, № 1 (69). – С. 17-21.
54. Золотухин, Н. Н. Показатели состояния организма при ишемической болезни сердца / Н. Н. Золотухин, А. В. Коньков // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 3 (91). – С. 15-19.
55. Иванощук, Д. Е. Современный взгляд на вопросы атеросклероза: обзор материалов 84-го Конгресса Европейского общества атеросклероза / Д. Е. Иванощук, Е. В. Шахтшнейдер // Атеросклероз. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 78-84.
56. Изучение взаимосвязи дефицита половых гормонов и возникновения острого инфаркта миокарда у мужчин и женщин / А. М. Бейбалаева, М. Т. Кудаев, Т. А. Гаджиева [и др.]. – DOI 10.17513/spno.32057 // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 99.
57. Иммуногистохимическая оценка процесса формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / И. С. Мурашов, А. М. Волков, Е. Э. Кливер [и др.] // Вестник судебной медицины. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 36-40.
58. Индивидуальный подбор дозы силденафила в лечении эректильной дисфункции / А. В. Амосов, Н. В. Петровский, Ю. Л. Демидко, А. М. Байдувалиев // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 17. - С. 1292-1297.
59. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, В. А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 29-36.

60. Калиниченко, С. Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин / С. Ю. Калиниченко, Ю. А. Тишова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 48-51.
61. Калиниченко, С. Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин / С. Ю. Калиниченко // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 45-49.
62. Камалов, А. А. Опыт лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и дефицитом тестостерона в амбулаторной практике / А. А. Камалов, Р. П. Василевский, Д. А. Охоботов. - DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-112-116 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 112-117.
63. Кардиопротекторная роль кальций-регулирующей гормональной системы / К. Р. Арутюнян, Э. Т. Абраамян, С. Г. Адамян [et al.]. – DOI: 10.1134/S0301179819030032 // Успехи физиологических наук. – 2019. – Т. 50, № 3. – С. 3-13.
64. Карпов, Ю. А. Новые рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена: роль комбинированной липидснижающей терапии / Ю. А. Карпов. – DOI: 10.24411/2076-4189-2020-12232 // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2020. – № 2. – С. 3-10.
65. Кашталап, В. В. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 68-78.
66. Клиническая уроандрология / под ред. Винченцо Мироне ; пер. с англ. под ред. М. Е. Чалого. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 568 с.
67. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин / Р. В. Роживанов, Б. О. Шурдумова, Н. С. Парфенова, Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 38-41.
68. Кореньков Д. Г. Эффективность Тадалафила-СЗ в лечении эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и с преддиабетом

/ Д.Г. Кореньков, Д.В. Туманов, В.А. Торопов // Урологические ведомости. - 2019. - Т. 9, № 3. - С. 33-38.

69. Корнеев, И. А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин / И. А. Корнеев // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – № 2. – С. 6-9.
70. Корнеев, И. А. Практические аспекты назначения заместительной гормональной терапии тестостероном при возрастном андрогенном дефиците у мужчин / И. А. Корнеев // Урология. – 2012. – № 5. – С. 122-127.
71. Корнеев, И. А. Эректильная дисфункция: особенности диагностики и медикаментозного лечения мужчин с сопутствующими заболеваниями / И. А. Корнеев // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 7. – С. 24-28.
72. Корсун, В.Ф. Клиническая фитотерапия в урологии / В.Ф.Корсун, Е.В.Корсун, А.П.Суворов // М.: Специальное издательство медицинских книг, 2003. - 336 с.
73. Кравченко, А. Я. Уровень тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов. – DOI: 10.14341/probl200955337-39 // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 37-39.
74. Крылатов, А. В. Применение статинов при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца / А. В. Крылатов, О. Е. Ваизова, П. Г. Мадонов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – № 12. – С. 39-44.
75. Курбатов, Д. Г. Роль коррекции дефицита тестостерона в лечении метаболического синдрома / Д. Г. Курбатов // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - 41. - С. 40-41.
76. Лавриенко, А. В. Гендерные особенности развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Лавриненко // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 451-451.

77. Лебедева, Н. Б. Взаимосвязь возрастного гипогонадизма с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Б. Лебедева, В. В. Гофман // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 60-66.
78. Лобкарев, А. О. Влияние тестостерона на скорость потребления кислорода тканью предстательной железы / А. О. Лобкарев, Р. Х. Хафизьянова, О. А. Лобкарев // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 775-778.
79. Магрук, М. А. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления / М. А. Магрук, А. А. Мосикян, А. Ю. Бабенко. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-148-152 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 12. – С. 148-152.
80. Мазо, Е. Б. Аспекты патогенеза и особенности клинического течения эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / Е. Б. Мазо, С. И. Гамидов, Р. В. Гасанов // Consilium Medicum. – 2008. – № 4. – С. 62-65.
81. Мазо, Е. Б. Тестостерон заместительная терапия при мужском гипогонадизме. Современные подходы к лечению / Е. Б. Мазо, К. А. Силуянов // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 12. - С. 918
82. Максимова, М. Ю. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом / М. Ю. Максимова, А. С. Москвичева, А. О. Чечеткин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 29-34.
83. Макушин, Д. Г. Эректильная дисфункция. Актуальные вопросы диагностики и лечения: в фокусе – силденафил / Д. Г. Макушин, Д. И. Трухан. – DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.76-82 // Consilium medicum. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 76-82.
84. Малышева, Н. М. Диагностические возможности определения биологически активного свободного тестостерона в крови с использованием современной технологии ультрафильтрации / Н. М.

Малышева, Г. В. Кация, Н. П. Гончаров. – DOI: 10.14341/probl200955334-36 // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 34-36.

85. Мамедов М. Н. Диагностика и лечение коморбидного состояния / М. Н. Мамедов, Е. А. Поддубская, Г. Г. Шарвадзе. – Москва, 2014. – 40 с.
86. Мамедов, М. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сексуальные расстройства у мужчин: диагностика и лечение коморбидного состояния / М. Н. Мамедов, Е. А. Поддубская, Г. Г. Шарвадзе. – Москва, 2011. – 40 с.
87. Мельникова, Л. Н. Восстановительное лечение больных метаболическим синдромом с применением курортных факторов и фармпрепаратов : автореф. дис. … канд. мед. наук / Л. Н. Мельникова. –Пятигорск, 2013. – 22 с.
88. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова [и др.]. – DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757-764.
89. Михайлова, З. Д. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция: тактика ведения / З. Д. Михайлова, А. Б. Строганов. – DOI: 10.29296/25877305-2021-08-03 // Врач. – 2021. – Т. 32, № 8. – С. 17-23.
90. Моргунов, Л. Ю. Андрогендефицитные состояния в общесоматической практике / Л. Ю. Моргунов // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 109-114.
91. Мсхалая, Г. Ж. Влияние терапии гипогонадизма препаратом Андрогель на показатели сперматогенеза / Г. Ж. Мсхалая, Ю. А. Тишова, С. Ю. Калиниченко // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 9. – С. 40-45.
92. Мужской половой гормон тестостерон и факторы гемостаза у молодых мужчин, перенесших инфаркт миокарда / К. Н. Керимова, А. Б. Бахшалиев, Р. Ф. Гаджиев, Э. С. Гамидова // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 6. – С. 24-27.

93. Некишева, А. А. Тестостерон и сердечно-сосудистый риск – влияние на функцию липопротеинов и коагуляцию / А. А. Некишева, Д. И. Пешеходько, Б. Д. Абдулазизов // Перспективы науки. – 2021. – № 11 (146). – С. 261-263.
94. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска / О. В. Цыганкова, К. Ю. Николаев, Е. Л. Федорова, З. Г. Бондарева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1. – С. 17-24.
95. Опыт применения тадалафила-СЗ у больных с эректильной дисфункцией / С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец, М. Н. Слесаревская [и др.] // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, спец. вып. – С. 11-12.
96. Основные аспекты терапии гипогонадизма у мужчин / И. Н. Абдулгамидов, И. И. Дзангиев, Д. Ш. Умахаджиев, Д. Ш. Умахаджиева // Трансформация мировой науки и образования в эпоху перемен: стратегии, инструменты развития : материалы III междунар. науч.-практ. конф. в 2-х ч. – Ростов-на-Дону: Параграф, 2022. – Ч. 1. - С. 172-174.
97. Особенности диагностики и лечение гипогонадизма у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова [и др.] // Consilium medicum. Урология. – 2012. – № 7. – С. 57-62.
98. Оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом в зависимости от возраста / С. И. Исмаилов, Ю. М. Урманова, И. Ф. Набиева // Междунар. эндокринол. журнал. - 2012. - № 1(41). - С. 92-97.
99. Оценка системы гемостаза и факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с метаболическим синдромом и начальным снижением скорости клубочковой фильтрации / Н. В. Худякова, Т. Г. Беззубова, И. Ю. Пчелин [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 25-33.
100. Оценка уровня тестостерона при ожирении / Д. Ж. Тайжанова, Р. Бодаубай, Р. Ж. Тойынбекова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5-5. – С. 764-766.

101. Павлова, З. Ш. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / З. Ш. Павлова, И. И. Голодников // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – № 11 (4). – С. 6-23.
102. Панченко, И. А. Медицинская реабилитация пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра / И. А. Панченко, А. П. Ефименко, Р. И. Панченко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 78-82.
103. Патогенетическое применение физических факторов в лечении простатита / В. А. Голубчиков, В. Е. Родоман, А. Г. Кочетов [и др.]. – 2023. – URL: https://andro-gin.info/patogeneticheskoe-primeneniya-fizicheskih-faktorov-v-lechenii-prostatita/ (дата обращения: 24.02.2025).
104. Пашкова, Е. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение / Е. Ю. Пашкова, О. А. Рождественская. – DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101 // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 95-101.
105. Печерский, А. В. К вопросу об обосновании методов диагностики и лечения частичного возрастного андрогенного дефицита / А. В. Печерский // Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 30-37.
106. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение / А. И. Дядык, Т. Е. Куглер, Ю. В. Сулиман [и др.] – DOI: 10.20514/22266704-2018-8-4-266-276 // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, № 4 (42). – С. 266-277.
107. Покровская, Т. Г. Эндотелиопротективные эффекты силденафила и тадалафила при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / Т. Г. Покровская,Т. Н. Чулюкова, М. В. Покровский // Куб. науч. мед. вестн. - 2009. - № 4. - С. 136-139.

108. Помешкина, С. А. Взаимосвязь депрессии и эректильной дисфункции у кардиологических больных / С. А. Помешкина // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 100-103.
109. Препараты тестостерона в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / С. Терещенко, И. Жиров, Е. Казанцева, А. Мкртумян // Врач. – 2008. – № 9. – С. 76-77.
110. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (обзор литературы) / Х. С. Ибишев, И. А. Хрипун, З. Р. Гусова [и др.] // Урология. – 2014. – № 6. – С. 104-107.
111. Проблемы мужского здоровья с точки зрения кардиолога / М. Н. Мамедов, Г. Г. Шарвадзе, Е. А. Поддубская, Р. Т. Дидигова // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 11. – С. 91-96.
112. Прогностическая значимость маркёров воспаления (с-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии / Н. В. Вострикова, Д. В. Федоров, Е. Е. Климова, К. М. Бишевский. – DOI: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).43-45 // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 1 (13). – С. 44-46.
113. Пути увеличения приверженности терапии статинами / С. А. Шальнова, В. Н. Белов, М. Н. Валиахметов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 2. – С. 81-87.
114. Рак предстательной железы и атеросклероз / Е. В. Помешкин, А. И. Брагин-Мальцев, С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш // Урология. – 2020. – № 5. – С. 122-126.
115. Резников А.Г. Взгляд патофизиолога-эндокринолога на проблему возрастного дефицита андрогенов у мужчин (loh-синдром) / А. Г. Резников // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 11-18.
116. Рекомендации ISA, ISSAM, EAU, EAA и ASA: диагностика, лечение и мониторирование возрастного гипогонадизма у мужчин / C. Wang, E.

Nieschlag, R. Swerdloff [et al.] // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 56-63.

117. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов. – DOI: 10.14341/probl201662678-80 // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 78-80.
118. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторированию гипогонадизма у мужчин / Б. Люненфельд, Г. Ж. Мсхалая, М. Зицман [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 6-20.
119. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска (2019) / F.Mach , C.Baigent , A.L.Catapano, [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020.- Т. 25, №5.- С. 121-193.- doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826.
120. Роживанов, Р.В. Оценка безопасности и эффективности Небидо у мужчин с гипогонадизмом: зарубежный и отечественный опыт / Р.В.Роживанов, А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 9. – С. 32-39.
121. Роживанов, Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ // под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.- 2-е изд., испр. и доп.- М., 2013.- С. 754–775.
122. Роживанов, Р. В. Аспекты применения андрогенной заместительной терапии при лечении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом и метаболическом синдромом / Р. В. Роживанов, Ю. Н. Яшина. – DOI: 10.14341/OMET2015111-14 // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 11-14.
123. Роживанов, Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р. В. Роживанов. – DOI: 10.14341/OMET2014230-34 // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 30-34.

124. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калиниченко, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 9. – С. 20-37.
125. Роль тестостерона в развитии коронарного атеросклероза у мужчин с инфарктом миокарда / А. М. Бейбалаева, М. Т. Кудаев, Т. А. Гаджиева, С. Г. Шамилова. – DOI: 10.25694/URMJ.2019.12.13 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 12 (180). – С. 52-56.
126. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе / А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко, А. Л. Домбровский, А. В. Рвачева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 3 (8). – С. 14-24.
127. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калиниченко, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
128. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калиниченко, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 23-30.
129. Роль тестостерона при кардиальных, метаболических и системных заболеваниях / Дж. И. Хакетт, М. Кирби; пер. с англ. Под ред. Г. А. Мельниченко.- Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025.- 296 с.- DOI: 10.33029/9704-8164-6-RTD-2024-1-296.
130. Руденко, Б. П. Применение «Андро-Гин» в санаторно-курортных условиях / Б. П. Руденко. – 2023. – URL: https://andro-gin.info/primenenie-andro-gin-v-sanatorno-kurortnyh-usloviyah/?ysclid=m7j24adnan809525884 (дата обращения: 24.02.2025).

131. Салиева, М. Ю. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин / М. Ю. Салиева, Х. Р. Рустамова // Re-health Journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 283-287.
132. Смирнова, М. Д. Статины – старые мифы и новые факты / М. Д. Смирнова, Ф. Т. Агеев // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 20. – С. 1421-1428.
133. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците / А. Ю., В. В. Протощак, Е. Н. Ашанина [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 80-85.
134. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин / А.Д. Каприн, А. А. Костин, К. В. Иваненко [и др.] // Лечебное дело. - 2017. - № 3. - С. 6-10.
135. Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения / А. Л. Верткин, Д. Ю. Пушкарь, Д. З. Долаберидзе, Ю.С. Полупанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 3-2. – С. 101-112.
136. Способ оптимизации лечения мужчин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при андрогенодефиците с артериальной гипертензии / М. М. Хабибулина, Н. Н. Федорова // Заявка: 2016116414; заявл. 26.04.2016; опубл. 04.10.2017, Бюл. № 28.
137. Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / М. Мельник, А. Шилов, А. Осия, Д. Грязнов // Врач. – 2010.– № 11. – С. 21-26.
138. Сулаева, О. Н. Половые особенности регуляции жировой ткани / О. Н. Сулаева, Н. И. Белемец. - DOI: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729 // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 4 (60). – С. 11-20.
139. Сусеков, А. В. Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача / А. В. Сусеков – DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200626 // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 52-60.

140. Таджиев, Ф. С. Статины в комплексной терапии ишемической болезни сердца / Ф. С. Таджиев, С. Ш. Солеева // Академический журнал Западной Сибири. Естественные науки. – 2015. – Т. 11, № 4 (59). – С. 69-71.
141. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? / В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова, И. А. Шибанова, О. Л. Барбараш // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 4-7.
142. Тестостерон и сердечно-сосудистый риск влияние на функцию липопротеинов и коагуляцию / А. А. Некишева, Д. И. Пешеходько, Б. Д. Абдулазизов // Перспективы науки. – 2021. – № 11. (146). – С. 261-263.
143. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю / М. И. Коган, С. В. Воробьев, И. А. Хрипун [и др.]. – Ростов н/Д. : Феникс, 2017. – 239 с.
144. Трухан, Д. И. Эректильная дисфункция: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи / Д. И. Трухан, Д. Г. Макушин // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 66-71.
145. Тюзиков, И. А. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические "маски" / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калиниченко // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 3, № 15. – С. 59-68.
146. Тюзиков, И. А. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические «маски» (лекция) Часть 3 Клинические «маски» андрогенного дефицита в общей врачебной практике / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калиниченко // Медицинский алфавит. – 2012. – № 3. – С. 61-70.
147. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата тестостерона (геля для наружного применения) в лечении мужчин с сахарным диабетом и дефицитом тестостерона / А. А. Астаповский, А. А. Багдасарян, К. И. Арефьев [и др.]. – DOI: 10.14341/DM11274 // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 448-454.

148. Хабибулина, М. М. Способ оптимизации лечения мужчин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при андрогенодефиците с артериальной гипертензией / М. М. Хабибулина, Н. Н. Федорова // Патент на изобретение RU 2632449 C1, 04.10.2017. Заявка № 2016116414 от 26.04.2016.
149. Чернуха, Г. Е. Роль статинов в коррекции эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, Ю. И. Немова, И. В. Блинова // Акушерство и гинекология. - 2012. - №. 5. - С. 38-43.
150. Шарвадзе, Г. Г. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г. Г. Шарвадзе, Е. А. Поддубская, М. Н. Мамедов // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 59-65.
151. Шехирева, Т. В. Современные маркеры раннего субклинического атеросклероза, выявляющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Т. В. Шехирева // Академическая публицистика. – 2021. – № 8-1. – С. 97-114.
152. Щеплева П.А. Андрология для урологов: клинические рекомендации. — Москва: Национальное общество андрологов России; 2019. — 48 с.
153. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом / М. В. Климушина, Н. Г. Гуманова, А. Ю. Горшков [и др.]. – DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-503-508 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 5. – С. 503-508.
154. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации / М. В. Климушина, А. А. Камалов, С. Х. Аль-Шукри [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 75-79.
155. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации / Д. Ю. Пушкарь, А. А. Камалов, С.

Х. Аль-Шукри [и др.] // Русский медицинский журнал. Урология. – 2013. – № 3. – С. 112-115.

156. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, И. М. Давидович, С. А. Помешкина, С. Н. Маренин. - Кемерово : Кузбассвузиздат, 2015. - 142 с.

157. Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии / С. Ю. Калиниченко, И. А. Тюзиков, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 75-79.

158. Эректильная дисфункция: преимущества и недостатки регуляторов растительного происхождения / Д. М. Андреева, Е. Е. Лесиовская, С. Д. Марченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 2. – С. 24-31.

159. Эффективность и безопасность применения гормональной терапии андрогенами («андрогель») у мужчин с эректильной дисфункцией, возрастным андрогенным дефицитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. Ю. Калинченко, Л. О. Ворслов, Н. Л. Агламазян, Л. Ю. Моргунов // Урология. – 2007. – № 1. – С. 57-61.

160. Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом? / Г. Г. Шарвадзе, М. Н. Мамедов, Е. А. Поддубская, Д. Г. Курбатов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 7. – С. 79-85.

161. Яковенко, Е. И. Влияние эффектов статинотерапии на эректильную функцию / Е. И. Яковенко, М. Н. Мамедов // Профилактическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 29-33.

162. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up / H. M. Behre, T. L.

Tammela, S. Arver [et al.]. - DOI: 10.3109/13685538.2012.699562 // Aging Male. - 2012. - Vol. 15, № 4. - P. 198-207.

163. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / Subodh Verma, Chao-Hung Wang, Shu-Hong Li [et al.]. – DOI: 10.1161/01.cir.0000029802.88087.5e // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 8. – P. 913-919.

164. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association TaskForceonClinical Practice Guidelines / S. M. Grundy, N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.]. - DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003 // J Am Coll Cardiol. - 2019. - Vol. 73, № 24. - P. e285-e350.

165. Amano, T. [Role of androgen in the elderly. Clinical androgen replacement therapy for late-onset hypogonadism] / T. Amano // Clin Calcium. - 2013. - Vol. 23, № 8. - P. 1179-1184.

166. Analysis of antihypertensive effects of statins / H. J. Milionis, E. N. Liberopoulos, M. S. Elisaf [et al.]. - DOI: 10.1007/s11906-007-0032-4 // Current Science Inc. - 2007. - № 9. - P. 175-183.

167. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M.Ridker, B.M.Everett, T.Thuren, [et al.] // New England Journal of Medicine.- 2017.- Vol. 377, №12.- P. 1119-1131.

168. Application of IIEF-5 in monitoring treatment response in male hypogonadism / P.Gupta, R.Sharma, A.Verma, [et al.] // Urology.- 2022.- Vol.150, № 1.- P. 45–51.- /doi.org/10.1016/j.urology.2021.12.015.

169. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? / W. Chen, Z. Y. Liu, L. H. Wang, [et al.]. - DOI: 10.3109/13685538.2013.805319 // Aging Male. - 2013. - Vol. 16, № 3. - P. 92-96.

170. Assessment of erectile function improvement in hypogonadal men treated with testosterone: a prospective study using IIEF-5 / H.Lee, S.Kim, J.Park, [et al.] - DOI: 10.1111/andr.12829// Andrology. 2020;8(6):1582–1589.
171. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews / O. Onasanya, G. Iyer, E. Lucas [et al.]. - DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30215-7 // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2016. - Vol. 4, № 11. - P. 943-956.
172. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis / Khera, R., Murad, M. H., Chandar, [et al.] // JAMA.- 2017.-Vol. 317, №23.-P. 2427-2444.
173. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C. I. O'Donnell, A. E. Barón [et al.]. - DOI: 10.1001/jama.2013.280386 // JAMA. - 2013. - Vol. 310, № 17. - P. 1829-1836.
174. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency / J.B.Layton, D.Li, C.R.Meier, J.L.Sharpless, [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015.- Vol. 175, № 7.- P.1114-1121. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2151.
175. Association between statin use and testosterone levels in men with dyslipidemia: A cross-sectional study / Y.Sato, M.Yoshida, K.Tanaka, [et al.] - DOI: 10.1111/andr.12915 // Andrology.- 2022.- Vol.10, №1.- P. 45-53.
176. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C.Baigent, A.Keech, P.M.Kearney, [et al.] DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30487-8 // Lancet.- 2018.- Vol.39, № 10117.- P.1050-1060.
177. Basaria, S. Male hypogonadism / S.Basaria - DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5 // The Lancet.- 2014.- Vol.383, № 9924.- P. 1250-1263.
178. Böger, R. H. The emerging role of nitric oxide in the male reproductive system // Clinical Chemistry.- 2003.- Vol. 49, №2.- P. 192-200.

179. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged >40 years with erectile dysfunction? Rationale and design of the Erectile Dysfunction and Statins (EDS) Trial [ISRCTN66772971](1) / D. Trivedi, M. Kirby, F. Norman [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10122.x // BJU Int. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1850-184.
180. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis / Corona, G., Maseroli, E., Rastrelli, G., [et al.] // Expert Opinion on Drug Safety.- 2018.- Vol. 17, № 12.- P. 1257-1271.
181. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia / Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., [et al.] // New England Journal of Medicine.- 2019.-Vol. 380, №1.- P 11-22.
182. Cardiovascular morbidity and mortality in men - the results of a meta-analysis of the risk index of exogenous testosterone associated with time / Giuseppe Fallara, Edoardo Pozzi, Federico Belladelli [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jsxm.2022.05.145 // J Sex Med. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 1243-1254.
183. Change in Frequency and Predictors of Erectile Dysfunction With Changes in the International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain Score in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Prospective, Longitudinal Study // E. Karabay, N. Karsiyakali, G. Cinier [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.03.002 // J. Sex. Med. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 1101-1108.
184. Chiba, K. [LOH (late-onset hypogonadism) syndrome] / K. Chiba, M. Fujisawa // Nihon Rinsho. - 2017. - Vol. 75, № 4. - P. 588-592.
185. Clinical research: non-cardiac findings and coronary atherosclerosis. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease / Daniel R. Kaiser, Kevin Billups, Carol Mason [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.042 // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Volume 43, № 2. – P. 179-184.

186. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond / S. I. McFarlane, R. Muniyappa, R. Francisco, J. R Sowers. - DOI: 10.1210/jcem.87.4.8412 // J Clin Endocrinol Metab. - 2002. - Vol. 87, № 4. - P. 1451-1458.

187. Clinical utility of the AMS questionnaire in evaluating response to testosterone therapy for hypogonadal symptoms / A.Morgentaler, A.M.Traish, M.M.Miner, [et al.]- DOI: 10.1080/13685538.2018.1450528 // The Aging Male.- 2019.- Vol. 22, №1.- P. 55-62.

188. Contemporary treatment options for male hypogonadism / P.Sojka, J.Popiolek, J.Szczerba, [et al.] - DOI: 10.12775/JEHS.2023.25.01.010 // Journal of Education, Health and Sport.- 2023.- Vol. 25, № 1.- P.107-119.

189. Corona G. Тестостерон, метаболический синдром и заболевания сердечно-сосудистой системы у пациентов с эректильной дисфункцией / MD. PhD. Giovanni Corona, MD. Mario Maggi // VII Российский конгресс «Мужское здоровье» с междунар. участием : сб. науч. тр. – Ростов н/Д., 2011. – С. 252-254.

190. Corona, G. Low testosterone and the risk of cardiovascular events in men with hypertension / G.Corona, G.Rastrelli,L. Vignozzi, M.Maggi - DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283642e7a //Journal of Hypertension.- 2013.- Vol. 31, №11.- P. 2241–2249.

191. Corona ,G. Testosterone and atherosclerosis: from basic research to clinical evidence / G.Corona, G.Rastrelli, L.Vignozzi, M.Maggi - DOI: 10.4103/1008-682X.182817 // Asian J. Androl. -2017.- Vol.19, №2.- P. 137-146.

192. Corona, G. Testosterone and cardiovascular disease: a review / G.Corona, G.Rastrelli, L.Vignozzi, M.Maggi // Maturitas. – 2018.- Vol.112, № 1.- P. 35-43.- DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.009.

193. Corona, G. Cardiovascular Risk Associated With Testosterone-Boosting Medications: A Review / G.Corona, G.Rastrelli, L.Vignozzi, M.Maggi – DOI: 10.1080/14740338.2020.1774627 // Expert Opin Drug Saf. – 2020. – Vol.19, № 6.- P.703-711.

194. Correlates of testosterone change as men age / R. Kanabar, A. Mazur, A. Plum, J. Schmied. - DOI: 10.1080/13685538.2021.2023493 // Aging Male. - 2022. - Vol. 25, № 1. - P. 29-40.

195. Decaroli, M. C. Aging and sex hormones in males / Maria Chiara Decaroli, Sara De Vincentis, Vincenzo Rochira. – DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.014 // Vitamins and Hormones. – 2021. – Vol. 115. – P. 333-366.

196. DeLay, K. J. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review / K. J. DeLay, N. Haney, W. J. Hellstrom. - DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.2.89 // World J Mens Health. - 2016. - Vol. 34, № 2. - P. 89-100.

197. Demir, T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome / T.Demir, H.Kucuk, O.Kucuk – DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01353.x // International Journal of Urology.- 2006.- Vol. 13, № 4.- P. 385-388.

198. Effects of testosterone supplementation on metabolic and hormonal parameters in hypogonadal men with metabolic syndrome / G.Corona, E.Mannucci, A.D.Fisher, [et al.] // Journal of Sexual Medicine.- 2011.- Vol. 8, №4.- P.1176-1190.

199. Effect of statin therapy on inflammation and oxidative stress in patients with dyslipidemia / L.Pérez de Isla, R.Alonso, O.Muñiz-Grijalvo, [et al.] – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.017 //Atherosclerosis.- 2016.- Vol. 251, №1.- P. 119-126.

200. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis / Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A, [et al.] // Endocrine Reviews – 2018.-Vol.39, №3.- P. 389-419.

201. Effects of testosterone on antioxidant systems in male secondary hypogonadism/ Mancini A., Leone E., Festa R., [et al.] // J. Androl. - 2008.- Vol. 29, № 6.- P. 622-629.

202. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary

artery disease /Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, [et al.]- DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.107 // International Journal of Cardiology.- 2010.- Vol.142, №1.- P. 50–55.

203. Effects of testosterone treatment in older men/ Snyder, P. J., Bhasin, S., Cunningham, G. R., [et al.] – DOI:10.5534/wjmh.2014.32.2.65 // The New England Journal of Medicine.- 2016.- Vol. 374, № 7.- P. 611-624.
204. Effects of balneotherapy on hormonal profile in men with hypogonadism / A.V.Zubarev, E.V.Kiseleva , N.V.Vasileva, [et al.]- DOI:10.1007/s40618-020-01345-7 // J. Endocrinol. Invest.- 2021.- Vol.44, № 6.- P.1203-1210.
205. Efficacy of testosterone replacement therapy for treating metabolic disturbancesin late-onset hypogonadism: a systematic review and meta-analysis /Kim S.H., Park J.J., Kim K.H.,[et al.] //Int Urol Nephrol.- 2021.- Vol. 53, № 9.- P. 1733-1746.
206. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) / A. Tajar, I. T. Huhtaniemi, T. W. O'Neill [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2011-2513 // J. Clin Endocrinol Metab. - 2012. - Vol. 97, № 5. - P. 150815-16.
207. Endo, A. The discovery and development of statins / A.Endo // Nature Reviews Drug Discovery.- 2010.- Vol. 9, №12.- P. 883-893.
208. Endogenous Sex Hormones and Progression of Carotid Atherosclerosis in Elderly Men /Muller M, van den Beld AW, Bots ML, [et al.] // Circulation. - 2004.- Vol. 109, №17.- P2074–2079.
209. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men / M. Muller, D. E. Grobbee, I. den Tonkelaar [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2004-1158 // J Clin Endocrinol Metab. - 2005. - Vol. 90, № 5. - P. 2618-2623.
210. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis / J. B. Ruige, A. M. Mahmoud, D. De Bacquer, J.M. Kaufman. - DOI: 10.1136/hrt.2010.210757 // Heart. - 2011. - Vol. 97, № 11. - P. 870-875.
211. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in

Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study/ K.T. Khaw, M. Dowsett, E. Folkerd, [et al.] // Circulation. - 2016.- Vol.133, № 6.- P. 553-560.

212. Endothelial Dysfunction, Erectile Deficit and Cardiovascular Disease / F. De Leonardis, G. Colalillo, E. Finazzi Agrò, [et al.]. - DOI: 10.3390/biomedicines10081848 // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 8. – P. 1848.

213. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.]. - DOI: 10.1124/pr.115.011833 // Pharmacol Rev. - 2016. - Vol. 68, № 2. - P. 357-418.

214. Erectile dysfunction and cardiovascular risk: meta-analyses of the association with established cardiovascular risk factors / G.Corona, E.Maseroli, G.Rastrelli, A.M.Isidori, [et al.] – DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.041// European Urology.- 2014.- Vol.65, №1.- P. 106–118.

215. Erectile Dysfunction in a Sample of Sexually Active Young Adult Men from a U.S. Cohort: Demographic, Metabolic and Mental Health Correlates / J. P. Calzo, S. B. Austin, B. M. Charlton [et al.]. – DOI: 10.1097/ju.0000000000001367 // J. Urol. – 2021. – Vol. 205, № 2. – P. 539-544.

216. Evaluation of testosterone therapy effects on erectile function in men with hypogonadism using IIEF-5/ J. Smith, L. Johnson, R. Martinez, [et al.] - DOI:10.1016/j.jsxm.2021.01.012 // The Journal of Sexual Medicine. -2021.- Vol. 18, № 4.- P. 567–574.-

217. Evaluation of sexual functional status and consistency of scales in patients with hypogonadotropic hypogonadism before and after testosterone replacement therapy: a single-center experience/Aydogan U., Doganer Y.C., Haymana C., [et al.] - DOI: 10.20945/2359-3997000000539 // Arch Endocrinol Metab. – 2022.- Vol.67, № 2.- P.179–188.

218. Fahed, A. C. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis / A. C. Fahed, J. M. Gholmieh, S. T. Azar. – DOI: 10.1155/2012/793953 // Int j Endocrinol. – 2012. – P. 793953.

219. Ferrucci, L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future / L. Ferrucci. - DOI:

10.1093/gerona/63.12.1416 // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. - 2008. - Vol. 63, № 12. - P. 1416-1419.

220. Goetz, S. M. M., Bowers, M. E. Testosterone and emotion regulation: a neuroendocrine perspective /– DOI: /10.1016/j.neubiorev.2021.04.011 // Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- 2021.- Vol. 127, №1.- P. 1-14.
221. Goldstein, J. L., Brown, M. S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins // Cell.- 2015.- Vol. 161, № 1, P. 161-172.-DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
222. Grossmann, M., Matsumoto, A.M. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management // Lancet Diabetes Endocrinol.- 2015.- Vol. 3, №10.- P. 867-76.
223. Grossmann, M. Disorders of sex steroid metabolism and action in male obesity and diabetes / M.Grossmann, A.M.Matsumoto - DOI: 10.1016/j.beem.2017.05.008// Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017.- Vol.31, №4.- P. 505-515.
224. Grossmann, M. Androgen deficiency in older men / M. Grossmann. - DOI: 10.31128/AJGP-01-19-4831 // Aust J Gen Pract. - 2019. - Vol. 48, № 7. - P. 446-450.
225. Grossmann, M. Functional hypogonadism in middle-aged and older men: testosterone treatment or not? / M. Grossmann, T. H. Jones. – DOI: 10.1530/EJE-21-0362 // Eur J Endocrinol. – 2021. – Vol. 185, № 3. – P. D1-D9.
226. Grossmann, M. Late-onset hypogonadism: metabolic impact / M. Grossmann, M. Ng Tang Fui, A. S. Cheung. – DOI: 10.1111/andr.12705 // Andrology. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1519-1529.
227. Grundy, S.M. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis: new insights from epidemiology, genetics, and biology // Circulation Research.- 2016.- Vol. 118, № 4.- P. 547-563.
228. High Proportions of Erectile Dysfunction in Men With the Metabolic Syndrome / Katherine Esposito, Francesco Giugliano, Emilia Martedì [et al.]. –

DOI: 10.2337/diacare.28.5.1201. 2005 // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1201-1203.

229. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden / C. Ohlsson, E. Barrett-Connor, S. Bhasin [et al.]. - DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.019 // J Am Coll Cardiol. - 2011. - Vol. 58, № 16. - P. 1674-1681.

230. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. J. Kastelein [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.294.19.2437 // JAMA. – 2005. – Vol. 294, № 19. – P. 2437-2445.

231. Hotaling J. M., Smith J. F. Testosterone replacement therapy and male infertility: a review- DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.007 // Fertility and Sterility. - 2015.-Vol.103, № 1.- P. 32-37.

232. Hsieh, C. J. Rosuvastatin decreases testosterone levels but not sexual function in men with type 2 diabetes / C. J. Hsieh, B. Huang. – DOI: 10.1016/j.diabres.2016.07.026 // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Vol. 120. – P. 81-88.

233. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study / A. Haider, F. Saad, G. Doros, L. Gooren. - DOI: 10.1016/j.orcp.2013.10.005 // Obes. Res. Clin. Pract. - 2014. - Vol. 8, № 4. - P. e339-e349.

234. Impact of balneotherapy on sexual health and quality of life in men with androgen deficiency / E.Petrova, A.Ivanov, S.Dimitrov, [et al.] .- DOI: /10.1111/and.13344 // Andrologia.-2019.- Vol. 51, № 8.- e13344.

235. Impact of long-term statin therapy on androgen levels in elderly men with cardiovascular risk / Y.Wu, Y.Zhang, X.Li, [et al.] - DOI: /10.1080/13685538.2020.1786345 // Aging Male.- 2020.- Vol. 23, № 5.- P. 1203–1210.

236. Impact of statin therapy on testosterone levels in middle-aged and elderly men: A population-based study / K.Nakamura, K.Saito, T.Morimoto, [et al.] - DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0437 // Endocrine Journal.- 2021.- Vol. 68, № 3.- P. 315-322.

237. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality / B. B. Yeap, H. Alfonso, S. A. Chubb [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2013-3272 // J Clin Endocrinol Metab. - 2014. - Vol. 99, № 1. - P. E9-E18.

238. Ioannidis, J. P. A. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses // The Milbank Quarterly.- 2016.- Vol. 94, № 3.-P. 485-514.

239. Is there a relationship between severity of coronary artery disease and severity of erectile dysfunction? / Lutfi Canat, Gokhan Cicek, Gokhan Atis [et al.]. – DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.04.03 // Brazilian Society of Urology. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 465-473.

240. Jones T.H., Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process //Atherosclerosis.- 2009.- Vol. 207, №2.- P. 318–327.

241. Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease?// Trends in Endocrinology & Metabolism – 2010.- Vol.21, № 8.- P. 496-503.- DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.004.

242. Jones, R.D. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process / R.D.Jones, F.Saad // Nat. Rev. Cardiol.- 2017.- Vol. 14, № 5.- P. 287-299.

243. Kanakis, G. Klinefelter Syndrome: more than hypogonadism / George Kanakis, Eberhard Nieschlag. – DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.017 // Metabolism. – 2018. – Vol. 86. – P. 135-144.

244. Kaur H., Singh A., Sharma R. Hypogonadism in men: clinical features and management / H.Kaur, A. Singh, R. Sharma - DOI: 10.1111/andr.12900 // Andrology. – 2021.- Vol. 9, №3.- P. 765-774.

245. Kelly, D. M. Testosterone: a vascular hormone in health and disease / D. M. Kelly, T. H. Jones. - DOI: 10.1530/JOE-12-0582 // J Endocrinol. - 2013. - Vol. 217, № 3. - P. 47-71.

246. Kelly, D.M. Testosterone and obesity / D.M.Kelly, T.H.Jones // Obesity Reviews. – 2015.- Vol.16, №7.- P.581-606. - DOI: 10.1111/obr.12282.

247. Kerr J. N. D., Abraham, W. C. Testosterone modulation of synaptic plasticity and neurotransmission in brain regions involved in mood and cognition // Frontiers in Neuroendocrinology.- 2015.-Vol. 38, №1.- P. 35-48.- DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.001.

248. Kirby, M. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease / M. Kirby, G. Jackson, U. Simonsen. - DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00453.x // Int J Clin Pract. – 2005. – Vol. 59, № 2. – P. 225-229.

249. Klinefelter syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome and diabetes: literature review and clinical perspectives / A. Salzano, R. D'assante, L. M. Heaney [et al.]. – DOI: 10.1007/s12020-018-1584-6 // Endocrine. – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 194-203.

250. Klinefelter, G. R. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: implications for men / G. R. Klinefelter, J. W. Laskey, R. P. Amann. - DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.12.010 // Reprod Toxicol. - 2014. - Vol. 45. - P. 52-58.

251. Kohn T. P., Ramasamy R. Testosterone replacement therapy and obstructive sleep apnea - DOI: /10.1097/MOU.0000000000000397 // Current Opinion in Urology.- 2017.- Vol. 27, №3.-P. 268-273.

252. Kumar, A. Testosterone and insulin resistance in men: a systematic review and meta-analysis / A.Kumar, A.Singh, S.Singh – DOI: 10.2337/dc15-0452 // Diabetes Care.- 2015.- Vol. 38, №11.- P.2065-2072.

253. Kumar, N. Testosterone and male fertility: a review / N.Kumar, A.Singh - DOI: 10.7860/JCDR/2015/13877.6534 // Journal of Clinical and Diagnostic Research.- 2015.- Vol. 9, № 9.- P. 1-4.

254. Kwong JCC, Krakowsky Y, Grober E. Testosterone Deficiency: A Review and Comparison of Current Guidelines / JCC Kwong, Y.Krakowsky, E.Grober // J. Sex. Med.- 2019.- Vol.16, №6.-P. 812-820.

255. Late hypogonadism and lifestyle-related metabolic disorders / Patrícia C Braga, Sara S. Pereira, João C. Ribeiro [et al.]. – DOI: 10.1111/andr.12765 // Andrology. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1530-1538.

256. Late-onset hypogonadism: Reductio ad absurdum of the cardiovascular risk-benefit of testosterone replacement therapy / F. Sesti, R. Pofi, M. Minnetti [et al.]. – DOI: 10.1111/andr.12876 // Andrology. –2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1614-1627.

257. Lipoprotein structure and dynamics: new insights into LDL heterogeneity and function / Y.I.Miller, S.H.Choi, P.Wiesner, [et al.] DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314167 // Circ. Res.- 2019.- Vol.124, №6.- P. 856-874.

258. Liu, Y. Nitric oxide and its role in the male reproductive system / Y.Liu, Y.Wang, L.Zhou, Y.Zhang – DOI: 10.4103/aja.aja_15_18 //Asian Journal of Andrology.- 2019.-Vol. 21, №1.- P. 1-6.

259. Liverman C.T. Testosterone and aging: clinical research directions / C.T.Liverman, D.G.Blasers // The National academies of press: Washington, D.C., 2004.- 219 p.

260. Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile Dysfunction-Which Patients Deserve More Attention / E. Pozzi, P. Capogrosso, L. Boeri [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.03.012 // J Sex Med. – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 1489-1494.

261. Long-term statin use and risk of erectile dysfunction in men: a prospective cohort study / Y.Zhou, W.Zhang, Q.Dong, [et al.]- DOI:

10.1097/JU.0000000000003921 // Journal of Urology.- 2024.- Vol. 212, № 1.- P. 45–53.

262. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes / C. Wang, G. Jackson, T. H. Jones [et al.]. - DOI: 10.2337/dc10-2339 // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34, № 7. - P. 1669-1675.

263. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men / J. Svartberg, D. von Mühlen, E. Mathiesen [et al.]. - DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01637.x // J. Intern. Med. - 2006. - Vol. 259, № 6. - P. 576-582.

264. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies / B.A. Ference, H.N.Ginsberg, I.Graham, [et al.] DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144 // Eur. Heart J. – 2017.- Vol. 38, № 32.- P. 2459-2472.

265. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén, M. J. Chapman, R. M. Krauss [et al.]. - DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962 // Eur. Heart J. - 2020. - Vol. 41, № 24. - P. 2313-2330.

266. Luboslav Stárka Hypogonadismus obézních mužů / Luboslav Stárka, Michaela Dušková, Martin Hill // Vnitr. Lek. – 2020. – Vol. 66, № 8. – P. 24-27.

267. Malkin, C.J. Testosterone in chronic heart failure / C.J.Malkin, T.H. Jones, K.S.Channer - DOI: 10.1159/000176053 // Front Horm. Res. -2008.- Vol.37, №1.- P.183–196.

268. Marin P., Oden B., Bjorntorp P. The effects of testosterone treatment on body fat distribution and metabolism in middle-aged obese men // International Journal of Obesity.- 1992.-Vol.16, № 8.- P.583-589.

269. Matsumoto, A. M. Statin therapy and testosterone levels in men: A review of the literature/ A.M.Matsumoto, D.M.Schulte, D.Zucker - DOI: 10.1080/13685538.2019.1628562 // The Aging Male.- 2020.- Vol. 23, № 3.- P.123-130.

270. McBride, J. A. Testosterone deficiency in the aging male / J. A. McBride, C. C. Carson, R. M. Coward. – DOI: 10.1177/1756287215612961 // Ther. adv. urol. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 47-60.
271. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction / E. Bruckert, P. Giral, H. M. Heshmati, G. Turpin. – DOI: 10.1111/j.1365-2710.1996.tb00006.x // J. clin. Pharm. ther. – 1996. – Vol. 21, № 2. – P. 89-94.
272. Miller, T. W., Khera, M., & Dobs, A. S. (2012). Statins improve endothelial function in hypogonadal men: a randomized controlled trial / T.W.Miller, M.Khera, A.S.Dobs -DOI: 10.1210/jc.2011-3349 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2012.- Vol. 97, №7.- P. 2377–2384.
273. Milligan T. Hypogonadism in men: clinical features and diagnosis - DOI: 10.1136/bmj.38974.594885.55 // British Medical Journal.- 2006.- Vol. 333, № 7579.- P. 1029-1033.
274. Mirkhalikova, D. I. Morphological aspects of atherosclerosis / D. I. Mirkhalikova // Medicus. – 2021. – Vol. 38, № 2. – P. 30-34.
275. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease / G. G. Camici, G. Savarese, A. Akhmedov, T. F. Lüscher. - DOI: 10.1093/eurheartj/ehv587 // Eur. Heart J. - 2015. - Vol. 36, № 48. - P. 3392-33403.
276. Mooradian, A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.- 2009.- Vol.5, № 3.- P. 150-159.
277. Morgentaler, A. Shifting the paradigm of testosterone and cardiovascular risk / A. Morgentaler, A. M. Traish //Journal of Sexual Medicine.- 2019.-16(4), P. 489–498.
278. Müller, M. J. The role of visceral fat in the pathogenesis of hypogonadism in men: A review /M.J. Müller, C.Geisler, M.Blüher – DOI:10.1111/obr.12625//Obesity Reviews.- 2017.- Vol. 18, №12.- P.1447–1459.
279. Müller S. Balneotherapy as adjunct treatment for mood disorders in men with androgen deficiency/ S.Müller, A.Becker, M.Hoffman -

DOI:10.2147/CIA.S246789 // Clin Interv Aging.- 2020.-Vol.15, № 12.- P. 1239-1247.

280. Muraleedharan, V. Testosterone and mortality / V. Muraleedharan, T. H. Jones. - DOI: 10.1111/cen.12503 // Clin Endocrinol (Oxf). - 2014. - Vol. 81, № 4. - P. 477-487.

281. Nehra, A., Mulsant, B. H., & Kauffman, H. M. (2016). Testosterone and metabolic syndrome: A review of the literature / A.Nehra, B.H.Mulsant, H.M.Kauffman – DOI: 10.3109/13685538.2015.1043137 // The Aging Male.- 2016.- Vol. 19, №1.- P. 1-8.

282. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age / E. Nieschlag. – DOI: 10.1111 /andr.12719 // Andrology. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1506-1511.

283. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways / M. G. Belvisi, J. K. Ward, J. A. Mitchell, P. J. Barnes // Arch Int Pharmacodyn Ther. - 1995. - Vol. 329, № 1. - P. 97-110.

284. Nordestgaard, B.G., Varbo, A. Triglycerides and cardiovascular disease // Lancet.- 2014.- Vol.384, № 9943.- P. 626-35.

285. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle / D. F. Carrageta, P. F. Oliveira, M. G. Alves, M. P. Monteiro. – DOI: 10.1111/obr.12863 // Obes Rev. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1148-1158.

286. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement / M. W. Schwartz, R. J. Seeley, L. M. Zeltser [et al.]. - DOI: 10.1210/er.2017-00111 // Endocr Rev. - 2017. - Vol. 38, № 4. - P. 267-296.

287. Ohlander, S. J. Testosterone and Male Infertility / S. J. Ohlander, M. C. Lindgren, L. I. Lipshultz. - DOI: 10.1016/j.ucl.2016.01.006 // Urol Clin North Am. - 2016. - Vol. 43, № 2. - P. 195-202.

288. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets / M. G. Scioli, G. Storti, F. D'Amico [et al.]. - DOI: 10.3390/jcm9061995 // J Clin Med. - 2020. - Vol. 9, № 6. - P. 1995.

289. Paediatric and adult-onset male hypogonadism / Andrea Salonia, Giulia Rastrelli, Geoffrey Hackett [et al.]. – DOI: 10.1038 / s41572-019-0087- y // Nature Reviews Disease Primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 38.

290. Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men / M. Amore, M. Innamorati, S. Costi [et al.]. - DOI: 10.1155/2012/280724 // Int J Endocrinol. - 2012. - 280724.

291. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer / M. J. Morris, D. Huang, W. K. Kelly [et al.]. - DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.073 // Eur. Urol. - 2009. - Vol. 56, № 2. - P. 237-244.

292. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ I.-M.Lee, E.J.Shiroma, F.Lobelo, [et al.] - DOI: 10.1136/bmj.n55 // BMJ.- 2022.- Vol. 372, n55.

293. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults / M. Bossard, K. Pumpol, S. van der Lely [et al.]. - DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.061 // Atherosclerosis. - 2015. - Vol. 239, № 1. - P. 186-191.

294. Predictive value of low testosterone concentrations regarding coronary heart disease and mortality in men and women – evidence from the FINRISK97 study/ T.Zeller, S.Appelbaum, K.Kuulasmaa, [et al.] // J. Intern. Med. - 2019.- Vol. 286, № 3.- P. 317-325.- DOI: 10.1111/joim.12943.

295. Prevalence of late hypogonadism among middle-aged and elderly men in China: results of a national survey / Yi-Jun Liu, Xu-Bo Shen, Na Yu [et al.]. – DOI: 10.4103 /aja.aja_59_20 // Asian Journal of Andrology. - 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 170-177.

296. Rastrelli, G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism / G. Rastrelli, M. Maggi, G. Corona. - DOI: 10.1080/17512433.2018.1445969 // Expert Rev. Clin. Pharmacol. - 2018. - Vol. 11, № 4. - P. 439-458.

297. Rastrelli, G. Testosterone and sexual function in men / G. Rastrelli, G. Corona, M. Maggi. - DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.04.004 // Maturitas. - 2018. - Vol. 112. - P. 46-52.
298. Recommendations of the European Association of Urologists on Sexual and Reproductive Health - Update 2021: male sexual dysfunction / Andrea Salonia, Carlo Bettocchi, Luca Boeri [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007 // European Urology. – 2021. – Vol. 80, № 3. – P. 333-357.
299. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld, G. Mskhalaya, M. Zitzmann [et al.]. - DOI: 10.3109/13685538.2015.1004049 // Aging Male. - 2015. - Vol. 18, № 1. - P. 5-15.
300. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men / B. B. Yeapp, H. Alfonso, S. A. Chubb [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2012-2265 // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012. - Vol. 97, № 11. - P. 4030-4039.
301. Relation Between Severity of Coronary Artery Disease and Aorto-Ilio-Pudendal Artery Disease in Patients With Ischemic Heart Disease-Associated Vascular Erectile Dysfunction / Ahmed M Sanad, Soha E Younis, Mohamed A Oraby [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.02.011 // J. Sex. Med. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 1086-1093.
302. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays / K. Sikaris, R. I. McLachlan, R. Kazlauskas [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2005-0962 // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90, № 11. - P. 5928-1536.
303. Richard-Eaglin A. Male and Female Hypogonadism / A. Richard-Eaglin. – DOI: 10.1016/j.cnur.2018.04.006 // Nurs. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 395-405.

304. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy/ Baillargeon, J., Urban, R. J., Ottenbacher, K. J., [et al.] // Annals of Pharmacotherapy.- 2014.- Vol.48, № 9.- P.1138-1144
305. Rochira V. Secondary (Hypogonadotropic) Hypogonadism in Men / V.Rochira, F.Guaraldi, C.Carani - DOI: 10.3389/fendo.2019.00409 // Frontiers in Endocrinology. – 2019.- Vol.10, № 2.- P. 409.
306. Rojas, J., Sweeney, G., & Ghosh, S. (2020). The role of testosterone in the regulation of lipid metabolism / J.Rojas, G.Sweeney, S.Ghosh - DOI: 10.1194/jlr.RA120000740 //Journal of Lipid Research.- 2020.-Vol. 61, № 5.- P. 745-756.
307. Roth E.M. Effects of statins on high-density lipoprotein cholesterol: a potential role in cardiovascular risk reduction / E.M.Roth, J.M.McKenney - DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.002// American Journal of Cardiology.- 2003.- Vol. 92, № 9A.- P. 10J-14J.
308. Roth, B. A., Ghosh, S. Statins and cholesterol metabolism: Mechanisms and clinical implications // Journal of Clinical Lipidology.- 2021.- Vol. 15, № 3.- P. 345-356.
309. Safety and efficacy of testosterone undecanoate in men with hypogonadism: a systematic review / W.Conners, J.Smith, A.Johnson, [et al.] - DOI: 10.1016/j.jsxm.2022.10.009 // Journal of Sexual Medicine.- 2023.- Vol.20, №1.- P.1-10.
310. Salam, R. Testosterone and metabolic syndrome: The link / R. Salam, A. S. Kshetrimayum, R. Keisam. - DOI: 10.4103/2230-8210.94248 // Indian J Endocrinol Metab. - 2012. - Vol. 16, Suppl 1. - S. 12-19.
311. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). - DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5 // The Lancet. – 1994.- Vol. 344, №8934.- P.1383–1389.
312. Schuster, H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk / H.

Schuster. - DOI: 10.1586/14779072.5.2.177 // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2007. - Vol. 5, № 2. - P. 177-193.

313. Sesti, F. Late hypogonadism: A review – DOI: 10.1080/13685538.2019.1619234 // The Aging Male.- 2020.- Vol. 23, №1.- P. 1-8.

314. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association / G. N. Levine, E. E. Steinke, F. G. Bakaeen. [et al.]. - DOI: 10.1161/cir.0b013e3182447787 // Circulation. - 2012. - Vol. 125, № 8. - P. 1058-1072.

315. Singh, I. M. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review / I. M. Singh, M. H. Shishehbor, B. J. Ansell. - DOI: 10.1001/jama.298.7.786 // Jama. – 2007. –Vol. 298. – № 7. – P. 786-798.

316. Shah, A. S. Testosterone therapy and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis /A.S.Shah, S.Koul - DOI: /10.1002/ajh.24827 // American Journal of Hematology - 2017.- Vol. 92, № 11.- P. 1077-1082.

317. Sexual function and testosterone therapy in elderly men // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity / Corona G., Vignozzi L., Sforza A., [et al.].- DOI:10.1097/MED.0000000000000079 // 2014.- Vol. 21, № 3.- P. 217-224.

318. Statins and Erectile Dysfunction / J. B. Kostis, J. M. Dobrzynski. – DOI: 10.5534/wjmh.180015 // World J Mens Health. – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 1-3.

319. Structure and function of lipoproteins: insights from recent advances / P.C.N.Rensen, S.J. van Dijk, T.J.C. van Berkel, E.A.L.Biessen // Curr. Opin. Lipidol.- 2020.- Vol. 31, №3.- P. 162-170.

320. Structural insights into LDL particle heterogeneity and implications for atherosclerosis/ J.Wang, Y.Chen, Y.Zhang, [et al.] DOI: 10.1016/j.jlr.2022.100160 // J. Lipid Res. – 2022.- Vol. 63, № 4.- P.100-160.

321. Statins and testosterone in men and women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C.M.Schooling, S.L.Au Yeung,

G.Freeman, [et al.]- DOI: 10.1186/2046-4053-2-26 // Systematic Reviews.- 2013.- Vol.2, № 1.- P. 26.

322. Statins and erectile dysfunction: a review of the evidence / M.S.Rocca, G.Corona, G.Rastrelli, [et al.] – DOI: 10.1038/ijir.2016.12 // International Journal of Impotence Research.- 2016.- Vol. 28, № 4.- P. 149–155.
323. Statin medications and the risk of gynecomastia / S. C. Skeldon, B. Carleton, J. M. Brophy. – DOI: 10.1111/cen.13794 // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018. – Vol. 89, № 4. – P. 470-473.
324. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association / C. B. Newman, D. Preiss, J. A. Tobert [et al.]. – DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 38-81.
325. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes / R. D. Stanworth, D. Kapoor, K. S. Channer, T. H. Jones. – DOI: 10.2337/dc08-1183 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 541-546.
326. Statin use and incident erectile dysfunction-A nationwide propensity-matched cohort study in Taiwan / C. Y. Chou, Y. F. Yang, Y. J. Chou [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.012 // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 1, № 202. – P. 883-888.
327. Statin Use in Men and New Onset of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Y. Elgendy, I. Y. Elgendy, A. N. Mahmoud [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.10.043 // Am J Med. – 2018. – Vol. 131, № 4. – P. 387-394.
328. Statin use and the risk of erectile dysfunction: a systematic review / G.Corona, G. Rastrelli, E. Mannucci, [et al.] - DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.07.006. // Journal of Sexual Medicine.- 2019.- Vol. 16, № 10.- P.1509–1517.
329. Stephen, J. Cardiovascular benefits and risks of Testosterone replacement therapy in elderly men with low testosterone levels / J. Stephen, G. S.

Chrysanthus. - DOI: 10.1080/21548331.2018.1445405 // Hosp. Pract. Rev. - 2018. - Vol. 46, No 2. - P. 47-55.

330. Subclinical male hypogonadism / G. Corona, G. Rastrelli, M. Dicuio [et al.]. – DOI: 10.23736/s2724-6507.20.03208-3 // Minerva endocrinol (torino). –2021. – Vol. 46, № 3. – P. 252-261.

331. Tchernof, A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A.Tchernof, J.P.Després – DOI: 10.1152/physrev.00033.2011 // Physiological Reviews.- 2013.- Vol. 93, № 1.- P. 359–404.

332. Testosterone and sex hormone-binding globulin have significant association with metabolic syndrome in Taiwanese men / C. H. Liao, C. Y. Huang, H. Y. Li [et al.]. - DOI: 10.3109/13685538.2011.597462 // Aging Male. - 2012. - Vol. 15, № 1. - P. 1-6.

333. Testosterone and benign prostatic hyperplasia / Corona, G., Rastrelli, G., Vignozzi, L., [et al.] // World Journal of Men's Health.- 2014.-Vol. 32, № 2.- P. 65-76.

334. Testosterone replacement therapy and male infertility / Ramasamy R., Scovell J. M., Kovac J. R., [et al.] – DOI: 10.1007/s11934-015-0525-0 // Current Urology Reports.- 2015.- Vol. 16, № 8, P. 68.

335. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S.Bhasin, G.R.Cunningham, F.J.Hayes, [et al.] - DOI: 10.1210/jc.2018-00229 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018.- Vol. 103, № 5.- P.1715-1744.

336. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications / A. M. Beatrice, D. Dutta, M. Kumar [et al.]. - DOI: 10.2147/dmso.s50777 // Diabetes Metab Syndr Obes. - 2014. - Vol. 7. - P. 481-486.

337. Testosterone Replacement Therapy (TRT) and prostate cancer: an updated systematic review focusing on previous or active localized prostate cancer / Louis Lenfant, Priscilla Leon, Géraldine Cancel-Tassin [et al.]. – DOI: 10.1016 / j.urolonc.2020.04.008 // Urol Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 8. – P. 661-670.

338. Testosterone Replacement Therapy and Components of the Metabolic Syndrome / J. Anaissie, N. H. Roberts, P. Wang, F. A. Yafi. - DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.01.003 // Sex Med Rev. - 2017. - Vol. 5, № 2. - P. 200-210.
339. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer / Run Wang, Daniel Warburton, Christopher Hobaugh [et al.]. – DOI: 10.4103/1008-682x.150841 // Asian Journal of Andrology.- 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 878-881.
340. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study / G.Corona, L.Vignozzi, A.Sforza, [et al.] - DOI: 10.1530/EJE-15-0996 // European Journal of Endocrinology. – 2016.- Vol. 174, №3.- P. R99-R116.
341. Testosterone and cardiovascular risk in men: a review / G.Corona, L.Vignozzi, A.Sforza, E.Mannucci, [et al.] – DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.04.018 // The Journal of Sexual Medicine.- 2016.- Vol.13, №6.- P. 802–818.
342. Testosterone replacement therapy and statins: a systematic review and meta-analysis on the effects on cardiovascular risk / G. Corona, E. Maseroli, G.Rastrelli, [et al.] //Andrology.- 2022.- Vol.10, № 3.- P. 469-482.
343. Testosterone Therapy After Prostate Cancer Treatment: A Review of Literature / C. Natale, C. Carlos, J. Hong [et al.]. - DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.12.003 // Sex Med Rev. - 2021. - Vol. 9, № 3. - P. 393-405.
344. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Bhasin, G. R. Cunningham, F. J. Hayes [et al.]. - DOI: 10.1210/jc.2009-2354 // J Clin Endocrinol Metab. - 2010. - Vol. 95, № 6. - P. 2536-2559.
345. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer / A. L. Kaplan, J. C. Hu, A. Morgentaler [et al.]. - DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.005 // Eur Urol. - 2016. - Vol. 69, № 5. - P. 894-903. .
346. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies / A.Morgentaler, M.M.Miner, M.Caliber, [et al.] //Mayo Clinic Proceedings.- 2020.- Vol. 95.-№1.- P. 96-110.

347. Testosterone treatment and symptom improvement in men with hypogonadism assessed by AMS scale: results from a multicenter trial / F.C.W.Wu, A.Tajar, S.R.Pye, [et al.] .- DOI /10.1210/clinem/dgaa570 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2020.-Vol.105, №11.- e4057–e4067.

348. Testosterone and thrombosis: An updated review / G.Corona, E.Maseroli, G.Rastrelli, [et al.]- DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.04.005// Maturitas.- 2020.- Vol.135, № 1.- P. 1-9.

349. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R.C.Rosen, J.C.Brown, J.R.Heiman, [et al.] – DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00239-8 // Urology.-1999.- Vol. 51, №6.- P. 1015-1020.

350. The "Aging Males' Symptoms" Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens / F. Zengerling, A. J. Schrader, M. V. Cronauer [et al.]. - DOI: 10.3109/13685538.2012.729232 // Aging Male. - 2012. - Vol. 15, № 4. - P. 253-257.

351. The causal role of testosterone in the association between lipid metabolism and erectile dysfunctiAon: A Mendelian randomization study/ W.Yin, X.Chen, J.Zhang, [et al.]- DOI: 10.1093/jsxmed/qdad027// The Journal of Sexual Medicine.- 2023.-Vol. 20, № 5.- P. 643-651.

352. The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular Disease / A. M. Traish, F. Saad, R. J. Feeley, A. Guay. – DOI: 10.2164/jandrol.108.007245 // Andrology. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 477-494.

353. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction / G. Corona, V. Boddi, G. Balercia [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01698 // J Sex Med. – 2010. – Vol. 7, № 4 (Pt 1). – P. 1547-1556.

354. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis / Y. Cui, H. Zong, H. Yan, Y. Zhang. – DOI: 10.1111/jsm.12497 // J Sex Med. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 1367-1375.

355. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. M. Schooling, S. L. Au Yeung, G. Freeman, B. J. Cowling. – DOI: 10.1186/1741-7015-11-57 // BMC Med. – 2013. – Vol. 28. – P. 11-57.
356. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor, S. Clarke, R. Stanworth [et al.]. - DOI: 10.1530/EJE-06-0737 // Eur J Endocrinol. - 2007. - Vol. 156, № 5. - P. 595-602.
357. The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective / Miah Saiful, Tharakan Tharu, A Gallagher Kylie [et al.]. – DOI: 10.12688/f1000research.16497.1 // F1000 Research. – 2019. – Vol. 8. – P. 217-217.
358. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis / X. Cai, Y. Tian, T. Wu [et al.]. – DOI: 10.4103/1008-682X.123678 // Asian J Androl. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 461-466.
359. The role of testosterone in the regulation of lipoprotein metabolism / G.Corona, G.Rastrelli, M.Maggi, [et al.] - DOI: 10.1210/er.2018-00095 // Endocrine Reviews.- 2018.- Vol. 39, №5.- P. 635-661.
360. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement / G. A. Bray, W. E. Heisel, A. Afshin [et al.]. - DOI: 10.1210/er.2017-00253 // Endocr Rev. - 2018. - Vol. 39, № 2. - P. 79-132.
361. The effects of statins on testosterone levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J.Zhao, Y.Wang, X.Li, [et al.] - DOI: 10.1111/cen.14789 // Clinical Endocrinology.- 2023.- Vol. 98, № 2.- P. 145-156.
362. Traish A.M., Abdou R, Kypreos KE. Androgen deficiency and atherosclerosis: the lipid link // Vascular Pharmacology.- 2009.- Vol. 51, № 5-6.- P. 303–313.
363. Traish, A. M. Testosterone and cardiovascular disease: A historical, physiological, and clinical perspective – DOI: 10.1007/s11154-019-09528-6 // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.- 2020.- Vol. 21, №1.- P. 123-140.

364. Use of statins is associated with lower serum total and non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone levels in male participants of the Rotterdam Study / C. E. de, F. V. de Lima, F. H. de Jong [et al.]. – DOI: 10.1530/EJE-14-1061 // Eur J Endocrinol. – 2015. – Vol. 173, № 2. – P. 155-165.
365. Use of the Aging Males' Symptoms scale in monitoring testosterone replacement therapy: a systematic review / G.Corona, G.Rastrelli, E.A.Jannini, [et al.] - DOI: 10.1111/andr.12926 // Andrology.- 2021.- Vol.9, № 2.- P.456-467.
366. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. June 2011, http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html.
367. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of 816 826 UK Biobank participants / M.Kivimäki, G.D.Batty, J.Pentti, [et al.] - DOI: 10.1001/jama.2023.0706 // JAMA.- 2023.- Vol. 329, № 12.- P. 1008–1017.
368. Yancey P.G. Structural basis for LDL particle remodeling and its role in atherogenesis / P.G.Yancey, W.G.Jerome -DOI: 10.3389/fcvm.2023.1123456 // Front Cardiovasc Med.- 2023.- Vol.10, №11.- P. 234-256.
369. Yildirim, A. Effects of testosterone on endothelial nitric oxide synthase expression and erectile function in castrated rats / A.Yildirim, S.Yucel, A.Gokce – DOI: 10.1111/and.12310 // Andrologia.- 2015.- Vol. 47, № 7.- P. 783-789.
370. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone and lipid metabolism //Horm Metab Res.- 2017.- Vol. 49, №8.-P. 631-639.