

На правах рукописи

ЛИХОНОСОВ

Николай Павлович

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У МУЖЧИН ПОСЛЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАБОЛИЧЕСКИХ АНДРОГЕННЫХ СТЕРОИДОВ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Бабенко Алина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №3, заведующая

Кореньков Дмитрий Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится 30 июня 2021 г. в 16⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Внешняя привлекательность бодибилдинга по-прежнему находит многочисленных поклонников из разных возрастных групп и приём различных анаболических андрогенных стероидов (далее в тексте – анаболические стероиды, ААС) широко распространён (Brennan R., 2016; Kanayama G., Pope H.G., 2017). Так, в США почти 2 млн взрослых пользователей ААС (Molero Y. et al., 2017). Среди 16 и 17-летних спортсменов Швеции использование ААС составляет 3,6% и 2,8% соответственно (Pope H.G. et al., 2014). По данным глобального метаанализа распространённость использования ААС составила 6,4% среди мужчин и 1,6% среди женщин (Sagoe D., 2014). Применение ААС явилось причиной возникновения этических, правовых, спортивных и медико-социальных проблем. Неприятие обществом использования ААС привело к роспуску в 1992 году Всемирной федерации бодибилдинга (World Bodybuilding Federation, WBF). Всемирное антидопинговое агентство (World Anti-Doping Agency, WADA) снизило применение ААС в профессиональном спорте до единичных случаев (Горчакова Н.А. и др., 2010). Между тем, использование ААС среди непрофессиональных атлетов и лиц, занимающихся физической рекреационной активностью, все ещё распространено (Kanayama G., Pope H.G., 2017).

Наряду с успехами применения ААС стали накапливаться данные по негативному влиянию препаратов этой группы на организм человека. Наиболее важное значение приобретает влияние ААС на систему гипофиз-гонады, что может служить одной из причин бесплодия (El Osta R. et al., 2016). Прекращение использования ААС чаще приводит к спонтанному восстановлению репродуктивной функции (Liu P.Y. et al., 2006), но известны случаи необратимых изменений (Boregowda K. et al. 2013). В 1997 ученый Nick A. Evans обратил внимание на злоупотребление ААС в большей мере для улучшения композиции тела и достижения желаемого косметического эффекта, а не для улучшения спортивных показателей (Evans N.A., 1997). Позднее, ряд исследователей выявили ассоциации злоупотребления ААС с психическими и нейрофизиологическими нарушениями, которые сопровождаются психологическим дистрессом, неадаптивным поведением и развитием синдрома зависимости (Kanayama G. et al., 2008; Mędraś M. et al., 2018; Kaufman M.J., 2019; Hauger L.E. et al., 2020).

Все чаще в лечении бесплодия нуждаются молодые и среднего возраста мужчины в связи с неврачебным использованием ААС (McBride J., Coward R. 2016). Восстановление фертильности после использования ААС осложняется «допинговой полипрагмазией» – использованием двух и более ААС в супрафизиологических дозировках в сочетании с нестероидными препаратами, такими как гормон роста, кленбутерол, эфедрин, инсулин, тироксин, ИФР-1, амфетамины, диуретические средства (Christou M., 2017; Rasmussen J.J. et al., 2017). Помимо этого, пользователи ААС широко используют препараты других фармакологических групп, применяемых клиницистами для восстановления фертильности, в так называемой посткурсовой терапии (ПКТ) (Dodge T., Hoagland M.F., 2011; El Osta R. et al., 2016). Существует и проблема взаимоотношения врач – пациент, так как более 50% пациентов с гипогонадизмом и злоупотреблением ААС в анамнезе, скрывают факт их использования от клиницистов (Molero Y., Bakshi A.-S., Gripenberg J., 2017).

В этой связи, уточнение распространённости неврачебного применения анаболических андрогенных стероидов, изучение спектра используемых препаратов, исследование состояния системы гипофиз-гонады, как на фоне анаболических андрогенных стероидов, так и через 3 месяца отказа от их введения с восстановительной терапией, является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Проведение полномасштабных научных медицинских исследований в этой области затруднено по этическим соображениям. Исследовательский поиск в основном направлен на изучение распространённости применения ААС, обследование и лечение после определённого периода самостоятельного приёма ААС. Точное количество пользователей ААС не поддаётся

учёту в связи с тем, что приобретение и самостоятельное использование ААС вступает в конфликт со многими национальными законодательствами (Федоров А.В., 2017). Вне учёта остаются неаптечные продажи ААС для немедицинских целей. Не дают нужной информации и крупные сообщества культуристов, на официальных сайтах которых отсутствуют сведения о применении ААС.

Имеется недостаточно информации о применяемых дозах и комбинациях ААС. Не систематизированы и отличаются большим разнообразием данные о распространённости гипогонадотропного гипогонадизма и бесплодия, вызванных применением ААС (ASIH, Anabolic steroid-induced hypogonadism). Большинство исследований посвящено оценке уровней тестостерона и/или лютеинизирующего гормона (ЛГ) в отдельной, конкретной клинической ситуации. Немногочисленные работы показывают, что низкий уровень тестостерона или повышенный уровень ЛГ регистрируются в 20–30% случаев мужского бесплодия (Handelsman D.J., 1994), а гипогонадотропный гипогонадизм диагностируют у 3,4% пациентов с бесплодием (Pierik F.H. et al., 2002). По данным обследования 1 737 пациентов с бесплодием, у 1,2% мужчин бесплодию предшествовало применение ААС (Punab M. et al., 2017).

Исследований по изучению распространённости и используемых схемах применения ААС среди непрофессиональных атлетов в России не проводились. Факторы, влияющие на обратимость и продолжительность подавления системы гипофиз-гонады не изучены.

Поэтому, для улучшения диагностики гипогонадотропного гипогонадизма, индуцированного ААС, выработки лечебной тактики представляется важным изучение частоты, длительности и схем использования ААС, перечень медицинских препаратов из других фармакологических групп, применяемых совместно с ААС и в качестве восстановительной терапии среди мужчин, занимающихся физической рекреационной активностью, а также уточнение гормонального состояния системы гипофиз-гонады как на фоне использования ААС, так и через 3 месяца от дня полного отказа от использования ААС с восстановительной терапией.

Цель исследования

Оценить влияние анаболических андрогенных стероидов на состояние системы гипофиз-гонады у мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и схемы использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих спортивные залы города Санкт-Петербурга.
2. Оценить состояние системы гипофиз-гонады по клиническим, лабораторным данным у мужчин на фоне использования анаболических андрогенных стероидов и через 3 месяца после их отмены с проведением курса восстановительной терапии.
3. Выявить факторы, влияющие на восстановление системы гипофиз-гонады.
4. Изучить взаимосвязи ингибина В с уровнями фолликулостимулирующего гормона и общего тестостерона после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов с проведением восстановительной терапии.

Научная новизна

Выполнено исследование по уточнению спектра и частоты использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью, что впервые позволило получить их социально-демографические характеристики, уточнить спектр используемых препаратов, как из группы анаболических андрогенных стероидов, так и других фармакологических групп, и их дозы.

Установлено, что восстановление системы гипофиз-гонады, после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов и курса восстановительной терапии, не было достигнуто в 20,5% случаев.

Выявлены и оценены факторы, влияющие на восстановление системы гипофиз-гонады: длительность приёма, вводимая дозировка и количество одновременно применяемых анаболических андрогенных стероидов, а также использование 19-нортестостерона и дигидротестостерона.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Показана высокая частота использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга.
2. Установлено, что наиболее высокая частота использования анаболических андрогенных стероидов отмечена у мужчин оптимального репродуктивного возраста.
3. Выявлен спектр наиболее часто используемых анаболических андрогенных стероидов и применяемых препаратов для восстановительной терапии, включающий селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, хорионический гонадотропин человека, ингибиторы ароматазы.
4. Продемонстрировано, что анаболические андрогенные стероиды используются в дозах, значительно превышающих терапевтические, часто применяются комбинации нескольких препаратов.
5. Наиболее часто используемая трёхмесячная восстановительная терапия не обеспечивает гарантированное восстановление системы гипофиз-гонады и у части пользователей (20,5%) сохраняется её гипофункция.
6. К наиболее значимым факторам риска выраженного нарушения функции системы гипофиз-гонады относятся длительность применения анаболических андрогенных стероидов, степень превышения терапевтических доз, количество одновременно применяемых препаратов и включение в комбинацию производных дигидротестостерона и 19-нортестостерона.

Методология и методы исследования

Исследовательская деятельность была направлена на получение данных о состоянии гипофиз-гонадной системы, как на фоне длительного применения супрафизиологических доз ААС, так и после отказа от их использования с проведением трёхмесячной восстановительной терапии. Исследование было наблюдательным, сбор и мониторинг изучаемых данных выполнялись без активного вмешательства в стереотип применения ААС и восстановительной терапии, и включало два этапа – анонимное анкетирование и собственно клиническое исследование. Нормы российского законодательства для клинических исследований выполнялись на всех этапах исследования. Участники исследования были проинформированы о целях и задачах исследования и мужчины, добровольно указавшие на использование ААС и согласившиеся принять участие в исследовании, подписали информированное согласие. Для достижения цели и задач исследования использовали теоретические (анализ, сравнение, выявление, обобщение, постановка проблемы и гипотезы) и эмпирические (изучение литературы, первичной медицинской документации, клиническое обследование, инструментальные и лабораторные измерения, анкетирование, тестирование, наблюдение, мониторинг, статистический анализ) методы. Объект исследования: мужчины, использующие ААС в целях улучшения композиции тела и повышения мышечной силы. Предмет исследования: уровни гонадотропинов, общего тестостерона, пролактина, эстрадиола и ингибина В, оценка качества жизни, психологические характеристики как во время, так и после прекращения использования ААС. На основе выявленных достоверных различий и корреляций проведена оценка полученных результатов и сделаны выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих тренажёрные залы Санкт-Петербурга, оказалось распространённым явлением – треть опрошенных использовали анаболические андрогенные стероиды.

2. Сложившийся стереотип применения анаболических андрогенных стероидов в дозах, существенно превышающих среднетерапевтические (от 750 мг до 2 000 мг в неделю), комбинирование эфиров тестостерона с производными дигидротестостерона и 19-нортестостерона, приводит к значительному угнетению системы гипофиз-гонады.
3. Препараты, применяемые пользователями анаболических андрогенных стероидов для восстановительной терапии (50 мг Кломифена цитрата в сутки от 75 до 90 дней, 100 мг альфа-токоферола ацетата в сутки, 5 000 МЕ колекальциферола в неделю, 124 мг цинка сульфат моногидрата в сутки, по 1,0 г L-карнитина 2 раза в сутки в течение 12 недель), не обеспечивают полного восстановления системы гипофиз-гонады за трёхмесячный период.
4. После информационных бесед лишь треть пользователей анаболическими андрогенными стероидами согласилась отказаться от их приёма.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведённых исследований обеспечивается репрезентативными объёмами выборки участников для каждого этапа исследования, динамическим обследованием 44 лиц с использованием современных методов клинического и лабораторного обследования, применением современных статистических методов анализа. Выводы диссертации логически обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Материалы диссертации представлены на I международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Тбилиси, Грузия, 2016), II международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Ереван, Армения, 2017), VIII (XXV) Всероссийском диабетическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, Россия, 2018), III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, Россия, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), 20-м Европейском конгрессе эндокринологов (Барселона, Испания, 2018), 78-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (Орlando, Флорида, США, 2018), 55-й конференции аспирантов, соискателей и студентов на иностранных языках (Санкт-Петербург, Россия, 2018), III выездном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Минск, Беларусь, 2018), Научно-практической школе «Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018. Диплом II степени в номинации «Конкурс молодых учёных»), Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Санкт-Петербургский Форум — как победить ожирение и сахарный диабет 2 типа? Фокус на пациента» (Санкт-Петербург, Россия, 2019), IV Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, Россия, 2019), XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, Россия, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием Боткинские чтения (Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина) (Санкт-Петербург, Россия, 2019), Алмазовском молодёжном форуме – 2019 (Санкт-Петербург, Россия, 2019), 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (Лион, Франция, 2019), VIII (XXVI) Национальном эндокринологическом конгрессе «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, Россия, 2019), Научно-практической школе «Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2019» (Санкт-Петербург, Россия, 2019. Диплом II степени в номинации «Лучшая научная работа»), 22-м Европейском конгрессе эндокринологов (e-ESE 2020).

Внедрение полученных результатов диссертационного исследования реализовано в лечебной практике поликлиники с КДЦ КНКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, в научной и учебной работе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 статей, из них 4 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, и 10 тезисов в изданиях научных съездов и конференций (5 – в отечественных, 5 – в зарубежных).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выбрал направление исследования, провёл поиск и анализ литературных данных для выяснения степени изученности темы, определил цели, задачи и разработал дизайн, составил и оформил анкеты. Вся работа с администрацией спортивных залов, организация и проведение информационных лекций и анкетирование, общение с респондентами, сбор и обработка анкет и опросников, клинический осмотр, формирование групп, оформление медицинской документации, обеспечение проведения лабораторного обследования, курация участников на всём протяжении исследования, получение и обработка лабораторных заключений, анализ массива полученных данных, формулирование выводов – выполнена автором лично. Автору принадлежит ведущая роль в представлении результатов исследования на российских и международных профильных съездах, конгрессах, в написании и публикации серии статей под руководством научного руководителя и в соавторстве по теме диссертации в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Структура диссертации включает в себя введение, пять глав (обзор литературы, описание материалов и методов, результатов диссертационного исследования – анкетирования и клинического исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и два приложения. Объем диссертации – 147 страниц с 22 таблицами и 27 рисунками. В списке литературы указаны 161 источник, из них 27 отечественных и 134 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было наблюдательным, сбор и мониторинг изучаемых данных выполнялись без активного вмешательства в стереотип применения анаболических андрогенных стероидов и восстановительной терапии, и включало два этапа – анонимное анкетирование и собственно клиническое исследование.

На первом этапе выполнено обсервационное многоцентровое поперечное выборочное неконтролируемое исследование, основанное на индивидуальном заочном анонимном анкетировании мужчин, посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга. Первый этап проведён в случайном порядке отобранных 22 спортивных залах, расположенных в 18 административных районах города Санкт-Петербурга. Объектами исследования стали 1 815 мужчин. В настоящем исследовании мы используем термин «атлет», подразумевающий стремление мужчины быть мускулистым, сильным, хорошо сложенным человеком. Атлеты, использующие ААС в целях улучшения композиции тела и повышения мышечной силы, обозначены как пользователи ААС, мужчины-добровольцы. Атлеты, не использующие ААС – непользователи ААС.

Критерии соответствия: мужской пол, возраст от 18 лет и старше, регулярное занятие непрофессиональными видами спорта, заполнение всех требуемых демографических данных в

анкету и наличие ответа на главный вопрос анкеты – был ли опыт применения ААС: «Да» или «Нет».

Критерии исключения: женский пол, занятие профессиональным спортом, отсутствие в анкете демографических данных и/или ответа на вопрос об опыте применения ААС.

На втором этапе, выполненном на базах ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, проведено обсервационное одноцентровое проспективное выборочное открытое неконтролируемое исследование, объектами которого стали 44 мужчины, добровольно заявившие об использовании ААС.

Критерии включения: возраст от 19 лет и старше, мужской пол, использование анаболических андрогенных стероидов с целью улучшения спортивных показателей и композиции тела, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст до 19 лет, профессиональные спортсмены, женский пол.

Критерии исключения: выявление несоответствия критериям включения в ходе исследования, решение отказаться от дальнейшего участия в исследовании.

На Рисунке 1 представлен дизайн исследования.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание – ААС – анаболические андрогенные стероиды

Для достижения поставленной цели и задачам исследования использовали клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методы. Целенаправленный опрос о проблематике злоупотребления ААС был частью клинического обследования, проводимого согласно «Стандартам первичной медико-санитарной помощи при гипогонадизме» (Приказ МЗ России от 09.11.2012 №780н), и выполнялся дважды: на пике использования ААС и через 3 месяца отказа от их применения. Использовали опросники «Шкала жизненной удовлетворённости» (по Паниной Н.В., 1993), шкалу агрессивности Басса-Дарки (стандартизированный на русский язык А.А. Хваном, Ю.А. Зайцевым и Ю.А. Кузнецовой, 2005), шкалу депрессии Гамильтона (Hamilton M., 1960).

Уровни тестостерона общего, ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Access/UniCel DxI (Beckman Coulter, США). Уровни ингибина В определяли иммуноферментным методом на анализаторе Infinite F50-

Tecan, Austria GmbH; HydroFlex V 8/2 Tecan, Austria GmbH. Уровни ТТГ определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ARCHITECT i2000SR – Abbott Laboratories, США. Во всех случаях использовались соответствующие наборы фирмы производителя.

В восстановительном периоде пользователи ААС применяли наиболее часто используемые ими препараты: кломифена цитрат в дозировке 50 мг в сутки в диапазоне от 75 до 90 дней, альфа-токоферола ацетат 100 мг в сутки, колекальциферол 5 000 МЕ в неделю, цинка сульфат моногидрат 124 мг 1 раз в сутки, L-карнитин по 1,0 г 2 раза в сутки в течение 12 недель. На основе выявленных достоверных различий и корреляций проведена оценка полученных результатов и сделаны выводы.

Статистическая обработка

Работа с полученными данными в ходе исследования проводилась на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов Microsoft Excel 2010, STATISTIKA (StatSoft Inc. 2011, США, версия 10.0), SAS 9.4 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Кэри, Северная Каролина, США).

Для проверки отклонения распределения вероятностей от нормального распределения применяли два многосторонних критерия: в случае размера выборки (n) $8 \leq n \leq 50$ использован критерий Шапиро-Уилка; при размере выборки (n) $8 < n$ использовали расчёт критерия нормальности Эппса-Палли (ГОСТ Р. 5479-2002). Описательная характеристика категориальных данных представлена как абсолютные числа (n) и проценты (%), непрерывные данные – как среднее арифметическое и стандартное отклонение (Mean, Standard deviation, $M \pm SD$) (наиболее информативно при нормальном распределении), медиана и интерквартильный размах $Me [Q_1; Q_3]$ (наиболее информативно, если распределение было отличным от нормального). Применяли Т-критерий Вилкоксона для сравнения показателей в группах «до» и «после» исследования, для сравнения независимых переменных использовались независимый групповой t-тест, для непрерывных данных односторонний анализ дисперсии. При сравнении совокупностей по качественным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, в случае значений ожидаемого явления менее 5. При сравнении совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) использовали U-критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). Характеристики корреляционной связи определяли по шкале Чеддока (Сизова Т.М., 2005). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе исследования к участию в опросе было приглашено 1 815 посетителей спортивных залов. На бумажном носителе раздали 1 200 анкет, 615 анкет – онлайн. Заполненных анкет получено 762. Заполнили онлайн-анкеты 80,7% ($n=615$), на бумажном носителе – 19,3% ($n=147$) респондентов. Не соответствовали требованиям исследования 27,8% ($n=212$) анкет. Причина исключения – доминирующее отсутствие ответов, в том числе на вопрос об использовании ААС 97,6% ($n=207$). Среди онлайн заполненных анкет количество исключённых анкет оказалось значимо больше ($n=208$ против $n=4$, $\chi^2=50,144$, $p < 0,001$).

Соответствовали критериям исследования – ответы 550 анкет. Коэффициент непредставления ответа – 69,7% (отношение количества анкет без ответов к общему количеству анкет). Коэффициент участия – 30,3%. Среди принятых к анализу анкет коэффициент неполучение ответа – 1,5% (из 12 650 вопросов всех 550 анкет без ответа остались 185). Количество принятых к анализу анкет – $n=550$, что превышает расчётные $n=385$, значит, полученные нами данные можно считать репрезентативными.

Все респонденты, в зависимости от личного опыта использования ААС, были распределены в Группу I, использующие ААС – 30,4% ($n=167$), в Группу II не использующие – 69,6% ($n=383$) респондентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Половой и возрастной состав респондентов

Параметр	Все респонденты	Группа I ААС «+»	Группа II ААС «-»	p
Мужчины, n (%)	550 (100)	167 (30,36)	383 (69,64)	<0,001
Возраст, лет	29,3±7,4	30,1±6,7	29,1±7,7	0,002*
<i>Возрастные группы, n (%)</i>				
18-21 лет	73 (13,3)	12 (7,2)	61 (15,9)	$\chi^2=6,103, p=0,014$
18-44 лет	458 (83)	137 (82)	321 (83,8)	$\chi^2=0,024, p=0,877$
45-59 лет	91 (16,5)	30 (17,9)	61 (15,9)	$\chi^2=0,249, p=0,619$
60-74 лет	1 (0,2)	–	1 (0,3)	$\chi^2=0,436, p=0,510$
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%), средним и стандартным отклонением (M±SD); ААС – анаболические андрогенные стероиды; p – уровень значимости между Группой I и Группой II по критерию χ^2 для произвольных таблиц; *p – уровень значимости по t-критерию Стьюдента между Группой I и Группой II				

Средний возраст всех участников анкетирования составил 29,3±7,4 лет и находился в пределах от 18 лет до 66 лет. При этом, наиболее многочисленная группа респондентов, посещающих спортивные залы, насчитывала 385 человек (70%) в возрасте от 22 до 35 лет.

Средний возраст пользователей ААС (Группа I) оказался старше возраста непользователей ААС (Группа II) и составил 30,1±6,7 лет, против 29,1±7,7 лет соответственно ($t(548) = -2,93, p=0,002$). Наибольшее количество респондентов, использовавших ААС, было в возрастной группе от 22 до 35 лет – 74,25% (n=125) ($\chi^2=8,229, p=0,042$).

Расчитанный ИМТ для всех респондентов составил 25,1±4,3 кг/м². Мужчины, пользователи ААС, имели значимо больший ИМТ, чем непользователи ААС: 27,8±4,0 кг/м² против 23,9±3,9 кг/м² соответственно ($t(548) = -13,14, p<0,000$). Мужчины, применявшие гормон роста, имели больший ИМТ, чем не использующие его (28,8±0,4 кг/м² против 27,2±0,5 кг/м², $t(142)=2,50, p=0,013$).

Уровень образования респондентов оказался высоким и не отличался между пользователями и непользователями ААС ($\chi^2=2,158, p=0,340$). На высшее образование указали – 79,74% (n=441), среднее образование – 19,71% (n=109), учёную степень – 1% (n=8) респондентов.

Средний стаж занятий рекреационной физической деятельностью составил 7,6±22,4 лет и колебался от 1 года до 40 лет. Пользователи ААС были с большим стажем занятий в тренажёрных залах ($\chi^2=36,8, p<0,001$) и больше часов в неделю выделяют на силовые упражнения ($\chi^2=17,6, p<0,001$), чем непользователи. Установлена отрицательная взаимосвязь между стажем занятий и выделяемым часам в неделю для посещения тренажёрного зала ($r = -0,295, p=0,013$).

Вредные привычки: «да» – 23,8% респондентов, «нет» – 58,7%, не ответили – 17,5%. К вредным привычкам отнесено: алкоголь (13,6%, n=75), курение (10,9%, n=60), наркотики (0,2%, n=1). Оказалось, вредные привычки чаще распространены среди пользователей ААС ($\chi^2=15,099, p=0,005$). Информированы про ААС – 69,3% (n=381), не информированы – 30,7% (n=169) респондентов. Однако, среди респондентов, пользователей ААС, ознакомлены с информацией об ААС – 96,4% (n=161). В группе непользователей ААС информированы про ААС – 57,4% (n=220), не информированы 42,6% (n=163). Выяснено, что пользователи ААС больше информированы об ААС ($\chi^2=82,954, p<0,001$) и их побочных эффектах ($\chi^2=70,207, p<0,001$). Не информированы и не ознакомлены с побочными эффектами ААС – 22% (n=121) респондентов.

Источниками информации об ААС выступали: интернет, как среди всех респондентов (48,5%, n=267), так и в Группе I и II: среди пользователей ААС 51,5% (n=86), непользователей ААС 47,3% (n=181). В группе I (использующих ААС) далее следуют – врачи 30,5% (n=51), тренера 25,1% (n=42), спортсмены 20,4% (n=34) и фармацевты 9,6% (n=16). В группе II (не использующих ААС) на втором месте оказались спортсмены – 19,8% (n=76), на третьем – врачи 19,3% (n=74), далее следуют фармацевты 9,7% (n=37), тренера 7,8% (n=30). Следовательно, после интернета, пользователи ААС чаще обращаются за информацией к врачам, а непользователи – к спортсменам ($\chi^2=102,428, p<0,01$).

Выявили желание получить информацию об осложнениях использования ААС 76% (n=418) респондентов. Примечательно, что пользователи ААС чаще интересовались материалами лекций (89,2%, n=149), чем непользователи (70,2%, n=269). Однако, востребованность в знаниях об ААС оказалась значимо высокой ($\chi^2=22,984$, $p<0,001$) и не отличалась между группами ($\chi^2=3,014$, $p=0,08$).

Применяемые атлетами ААС представлены на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Используемые препараты ААС (%)

На инъекционный метод введения гормонов указали в 35% (n=58) случаях, на использование таблетированных препаратов – 29% (n=49), комбинированный приём гормонов использовали 36% (n=60) респондентов. Таким образом, самым распространённым способом введения ААС оказался инъекционный – 71% (n=118). Комбинация препаратов ААС выявлена в 62,3% (n=104) случаев. Часто использовалась комбинация тестостерона пропионат и оксандролон – 23,4% (n=39), тестостерона пропионат и станозолол – 18,7% (n=31). Три и более препаратов ААС – 38,3% (n=64) респондентов.

Продолжительность применения ААС у большинства респондентов составила 3 месяца (68%, n=114), 6-9 месяцев – ААС 16% (n=26), 9 месяцев – 11% (n=19). Длительность применения ААС осталась неизвестной у 5% (n=8) опрошенных.

Наиболее распространённой дозой было отмечена доза до 1 000 мг в неделю – 32% (n=38). Значительное количество респондентов не указали используемые дозы препаратов – 23% (n=27). Установлено, что 21% (n=25) применяли дозу до 500 мг в неделю, 15% (n=18) до 1 500 мг в неделю, а на дозу в 2 000 мг и выше указали 8% (n=10) мужчин.

Среди мотивационных причин использования ААС выделены две: стремление к улучшению (модификации) тела 53,3% (n=89) и повышение физической силы 37,7% (n=63). Среди других причин были: преодоление тренировочного плато (отсутствие прибавки мышечной массы) указали 3% (n=5) атлетов, реабилитацию после травм 2,4% (n=4), другие причины дали 3,6% (n=6) случаев.

Пользователи ААС указали на использование в восстановительной терапии ингибиторов ароматазы – анастрозол (55% (n=92), хорионического гонадотропина (ХГЧ) (51,5% (n=86). Применяли дозы ХГЧ: до 1 000 МЕ – в 14,4% (n=24) случаев, до 3 000 МЕ – 13,2% (n=22), свыше 3 000 МЕ в неделю – у 4,8% (n=8), не указали 19,1% (n=32) респондентов. Далее, по частоте использования, указаны антиэстрогены: кломифена цитрат 41,3% (n=69), тамоксифен 30,5% (n=51), торемифен 0,6% (n=1). Использовались витамины – 5,9% (n=10), гепатопротекторы – 4,8% (n=8), пищевые добавки стероидных сапонинов «трибулус» – 4,8% (n=8) и природного негормонального средства «экдистерон» – 0,6% (n=1). Применялся агонист дофаминовых рецепторов достинекс в 4,2% (n=7) случаев. Препарат провирон (mesterolone) был отмечен в 3,0% (n=5) случаев. Применение гонадотропин-рилизинг-гормона, в виде препарата гонадорелин, отметили 1,8% (n=3) респондентов (Рисунок 3).

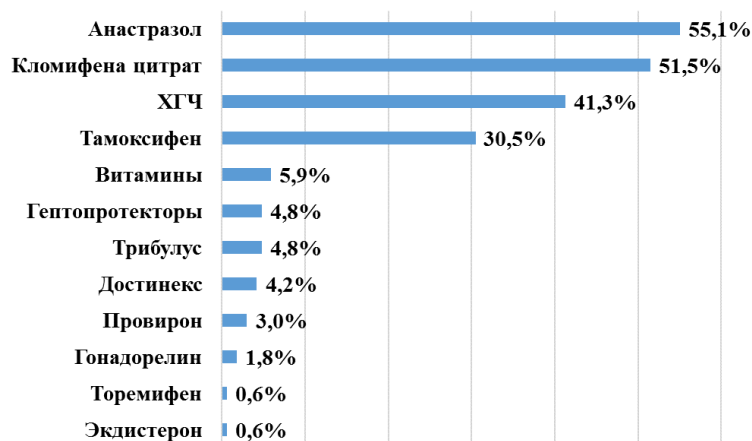


Рисунок 3 – Используемые препараты в восстановительном периоде (%)

Примечание – ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

Среди всех респондентов на использование препаратов, не относящихся к ААС, указали 49,5% (n=272). Из них 52,9% (n=144) использовали ААС, соответственно 47,1% (n=128) не использовали ААС. Мужчины, применяющие ААС чаще используют и другие дополнительные препараты ($\chi^2=129,73$, $p<0,001$). В группе использующих ААС гормон щитовидной железы применяли 98,2% (n=164), диуретики – 65,8% (n=111), гормон роста – 64,1% (n=107), кленбутерол – 56,3% (n=94) и эфедрин – 22,1% (n=37%). На одновременное применение трёх и более препаратов указали 38,9% (n=65) мужчин. В нашем исследовании инсулин не использовался ни в одном случае. По результатам анкетирования нами было установлено, что использовали ААС 30,4% респондентов. Образование этих атлетов, информированность об ААС и последствиях их применения, были на достаточно высоком уровне. Однако, частота курения, употребление алкоголя и наркотиков оказались выше, чем среди мужчин, не использующих ААС. Пользователи ААС часто обращаются за опытом и знаниям к профессионалам от спорта и медицины, но основным источником их знаний является интернет. Стереотипом использования ААС было агрессивное их применение продолжительными курсами и в дозах, значительно превышающие терапевтические. Атлетами также широко используются препараты из других фармакологических групп. После использования ААС большинство пользователей проводят восстановительную терапию, в которую включают ингибиторы ароматазы, антиэстрогены и ХГЧ. Установлено, что почти каждый третий пользователь ААС одновременно использует два и более анаболических стероидных препарата. Применяемые препараты, их количество и вводимые супрафизиологические дозы определяют высокий риск токсических эффектов и ухудшение состояния здоровья.

На втором этапе исследования по итогам индивидуального собеседования информированное согласие подписали только 54 мужчины (51,4%), согласившиеся с условиями проведения исследования и добровольно указавшие на использование ААС. Все этапы исследования прошли 44 добровольца (41,9%). Это мужчины, занимающиеся физической рекреационной активностью, согласившиеся с условиями исследования и указавшие на использование ААС. Основные причины исключения мужчин-добровольцев из исследования на этом этапе – не полностью предоставляемая исследователям информация о применении ААС, а также сомнение исследователей в самом факте использования ААС добровольцем. Описание массива данных 44 добровольцев по возрасту: $30,5 \pm 5,1$ года (K-S $d=0,230$, $p<0,05$; коэффициент вариации 16,78; Me 29 [27,7; 34] лет, min=22 года, max=45 лет). Описание массива данных по длительности использования ААС: $6 \pm 2,6$ года (K-S $d=0,159$, $p>0,20$; коэффициент вариации 44; Me 6 [3,5; 7] лет, min=3 года, max=12 лет); по ИМТ, рассчитанного по формуле Кетле, следующее: среднее значение ИМТ равно $30,5 \pm 2,9$ кг/м², медиана ИМТ – 29,5 [28; 33] кг/м², минимальный ИМТ – 26 кг/м², максимальный ИМТ – 38 кг/м². Распределение данных по ИМТ отличалось от нормального по Шапиро-Уилку (Shapiro-Wilk $W=0,93225$, $p=0,01251$). Половина мужчин имели избыточную массу тела по рассчитанному ИМТ согласно формуле Кетле, ИМТ 43,2% атлетов был выше 30 кг/м². В нашем наблюдательном исследовании оценка объёма жировой ткани

методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для расчёта индекса безжировой массы тела (FFMI, Fat-free mass index) не проводилась.

Во время клинического осмотра выявляли наличие угревой болезни, следы от инъекций (учитывалась их локализация) и гинекомастии (в Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты физикального осмотра

Параметр	Данные n = 44, n (%)
Угревая болезнь	22 (50)
Следы от инъекций	44 (100)
в области ягодичных мышц	39 (88,6)
в области бёдер	13 (29,5)
в области дельтовидных мышц	10 (27,7)
в области грудных мышц	2 (4,5)
Гинекомастия	25 (56,8)
Примечание – данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%)	

Изучению уровня образования участников, доз и продолжительности использования ААС, применяемых вариантов их комбинаций, препаратов других фармацевтических групп, задействованных во время прохождения курса восстановительной терапии (ПКТ) было уделено особое внимание (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровень образования атлетов и стереотип использования анаболических андрогенных стероидов

Параметр	Данные n = 44, n (%)
<i>Образование</i>	
Среднее	12 (27)
Высшее	32 (73)
<i>Продолжительность использования ААС, месяцы</i>	
3-5	4 (9)
6-9	29 (66)
Более 9	11 (25)
<i>Дозы инъекционных препаратов ААС, мг</i>	
До 750	11 (25)
До 1 000	16 (36)
Более 1 000	17 (39)
<i>Количество одновременно используемых видов ААС, фармакологический препарат</i>	
1	8 (18)
2	22 (50)
3	14 (32)
Тестостерон пропионат	43 (97,7)
Производные дигидротестостерона	29 (65,9)
Производные 19-нортестостерона	21 (47,7)
Использование ПКТ	44 (100)
Применение тиреоидных препаратов	2 (4,5)
Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; ПКТ – послекурсовая (восстановительная) терапия.	

Согласно полученным данным, мужчины, пользователи ААС находились в оптимальном репродуктивном возрасте, имели среднее и высшее образование, вводили анаболические стероиды от 6 до 9 месяцев, дозы были 1 000 мг и выше, нередко использовали два и более ААС, применяли тестостерон пропионат с производными дигидротестостерона и/или 19-нортестостерона. Использование тиреоидных препаратов в целях модификации тела отметили два участника, их данные ТТГ не вошли в статистический анализ. Указали на снижение либидо, эректильную дисфункцию всего 4,5% (n=2) мужчин.

Возврат к использованию ААС можно объяснить тем, что у некоторых мужчин наступает ухудшение самочувствия после прекращения использования ААС. В нашем исследовании применялся персонализированный подход к каждому из добровольцев для мотивации их на полный отказ от использования ААС.

Основной исход исследования: 31,8% (n=14) участников заявили о полном отказе от дальнейшего применения ААС. В то же время 40,9% (n=18) не смогли дать однозначный ответ, а 27,7% (n=12) пользователей ААС так и не увидели причин и преимуществ в прекращении использования анаболических стероидов в будущем

Результаты некоторых данных клинического осмотра до и после отмены ААС представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение некоторых клинических данных в начале и в финале исследования

Симптомы и жалобы	Наличие	В начале исследования, n(%)	В финале исследования, n(%)	p
Симптомы гипогонадизма	Да	2 (4,5)	13 (29,5)	0,002
	Нет	42 (95,5)	31 (70,5)	
Эмоциональная лабильность	Да	36 (81,8)	41 (93,2)	0,099
	Нет	8 (18,2)	3 (6,8)	
Проявление агрессии	Да	34 (77,3)	21 (47,7)	0,005
	Нет	10 (22,7)	23 (52,3)	
Удовлетворённость настроением	Да	42 (95,5)	35 (79,5)	0,025
	Нет	2 (4,5)	9 (20,5)	
Удовлетворённость работоспособностью	Да	43 (97,7)	29 (65,9)	0,001
	Нет	1 (2,3)	15 (34,1)	

Примечания: данные представлены абсолютными числами (n) и процентами (%); p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц

Среди 44 добровольцев, пользователей ААС, информированность о механизмах действия и побочных эффектах ААС оказалось 72,7% (n=32). Во время клинического осмотра участники исследования имели возможность пройти опросники по шкалам: жизненной удовлетворённости, агрессивности, депрессии. Шкалы заполнили 32 добровольца (72,7%) а 12 (27,3%) мужчин сочли нецелесообразным заполнение анкет, считая себя абсолютно здоровыми людьми (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение результатов анкетирования в начале и в финале исследования

Шкалы (баллы, индексы)	В начале исследования n=32	В финале исследования n=32	p
Шкала жизненной удовлетворённости (по Паниной Н.В. 1993)	34 [29; 38]	28 [25; 32]	0,001
Индекс враждебности*	13 [11; 14]	7 [6; 8,25]	0,001
Индекс агрессивности*	27 [25; 29]	19 [15; 24]	0,001
Шкала депрессии Гамильтона	9 [3; 12]	10 [4; 12]	0,215

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃]; p – уровень значимости по критерию Вилкоксона для парных сравнений; * – из опросника уровня агрессивности Басса-Дарки (стандартизированный на русский язык А.А. Хваном, Ю.А. Зайцевым и Ю.А. Кузнецовой, 2005)

Индекс шкалы жизненной удовлетворённости определялся как высокий, медиана 34 [29; 38] балла, индекс агрессивности был выше общепринятой нормы и составил 27 [25; 29] баллов, а индекс шкалы депрессии соответствовал лёгкому депрессивному расстройству, медиана 9 [3; 12] баллов.

На фоне использования ААС 22,7% (n=10) обследованных отметили повышение агрессивности, которое сами связывают с использованием анаболических стероидов. На появление клинических симптомов гипогонадизма (снижение либидо, нарушение эрекции) после отмены ААС указали 25% (n=11) добровольцев, что послужило одной из причин продолжения

использования анаболиков. Готовы отказаться полностью от применения ААС 31,8% (n=14) участников исследования.

Согласно действующему «Стандарту первичной медико-санитарной помощи при гипогонадизме» в клиническое обследование пациентов с гипогонадизмом помимо эндокринолога включены кардиолог, уролог, офтальмолог. Однако, такие выявленные в нашем исследовании клинически важные изменения в социальном и психоэмоциональном состоянии как повышенная агрессивность, враждебность, лёгкое депрессивное расстройство и снижение жизненной удовлетворённости после отмены ААС нуждаются в коррекции у психиатра.

Результаты сравнения полученных от всех 44 добровольцев лабораторных данных (уровни $T_{\text{общ}}$, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, ингибина В и ТТГ), соответствующих периоду использования ААС (исходные данные) с результатами аналогичных показателей, но полученных через три месяца неприменения ААС и проведённой восстановительной терапии (финальные данные), представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Динамика лабораторных данных

Показатель	Исходные данные (на фоне ААС)	Финальные данные (без ААС с ВТ)	р
$T_{\text{общ}}$, нг/мл	4,34 [1,05; 8,8], 0,18-45,56	4,55 [3,7; 6,24], 2,48-10,48	p=0,801
ЛГ, мМЕ/мл	0,2 [0,04;0,49], 0-2,12	4,11 [2,58; 5,92], 1-10,96	p<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	0,29 [0,2; 0,57], 0,13-3,93	3,7 [2,44; 5,29], 0,68-11,53	p<0,001
Пролактин, мМЕ/мл	144,9 [101,9; 191,4], 17,65-490,29	140,77 [122,2; 159,4], 78,16-247,93	p=0,543
Эстрадиол, пмоль/л	128 [73; 164,6], 18-681,2	102,6 [78,75; 150,95], 72,6-337,4	p=0,248
Ингибин В, пг/мл	119,9 [77,6; 158,6], 23,6-242,9	186,8 [141; 228,75], 58,3-362,6	p<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	1,23 [0,8; 1,8], 0,38-2,96	1,29 [1; 2,27], 0,4-3,04	p=0,010

Примечание: данные представлены медианой и интерквартильным размахом Me [Q1; Q3]; min – минимальное значение; max – максимальное значение; ААС – анаболические андрогенные стероиды; ВТ – восстановительная терапия; $T_{\text{общ}}$ – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; – р-уровень значимости по критерию Вилкоксона для парных сравнений

Распределение атлетов в зависимости от уровней общего тестостерона, гонадотропинов в начале и в финале исследования, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение атлетов в зависимости от уровней общего тестостерона и гонадотропинов в начале и в финале исследования

Показатель	Исходные данные (на фоне ААС), n (%)	Финальные данные (без ААС с ВТ), n (%)	р
$T_{\text{общ}} < 3,49$ нг/мл	21 (47,7)	9 (20,5)	$\chi^2 = 8,692$, p = 0,004
$T_{\text{общ}} \geq 3,49$ нг/мл	23 (52,3)	35 (79,5)	
ЛГ < 1,24 мМЕ/мл	37 (84)	2 (4,5)	$\chi^2 = 56,92$, p < 0,001
ЛГ $\geq 1,24$ мМЕ/мл	7 (16)	42 (95,5)	
ФСГ < 1,27 мМЕ/мл	41 (93)	2 (4,5)	$\chi^2 = 69,17$, p < 0,001
ФСГ $\geq 1,27$ мМЕ/мл	3 (7)	42 (95,5)	

Примечания: данные представлены числами (n) и процентами (%); ААС – анаболические андрогенные стероиды; ВТ – восстановительная терапия; $T_{\text{общ}}$ – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; р – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц

Уровни $T_{\text{общ}}$ у мужчин на фоне использования ААС и через 3 месяца отказа от их применения с восстановительной терапией не выявили достоверной разницы ($p=0,801$). Однако, количество мужчин с уровнем $T_{\text{общ}} < 3,4$ нг/мл через 3 месяца исследования достоверно снизилось ($p=0,004$) (рисунок 4 (А)).

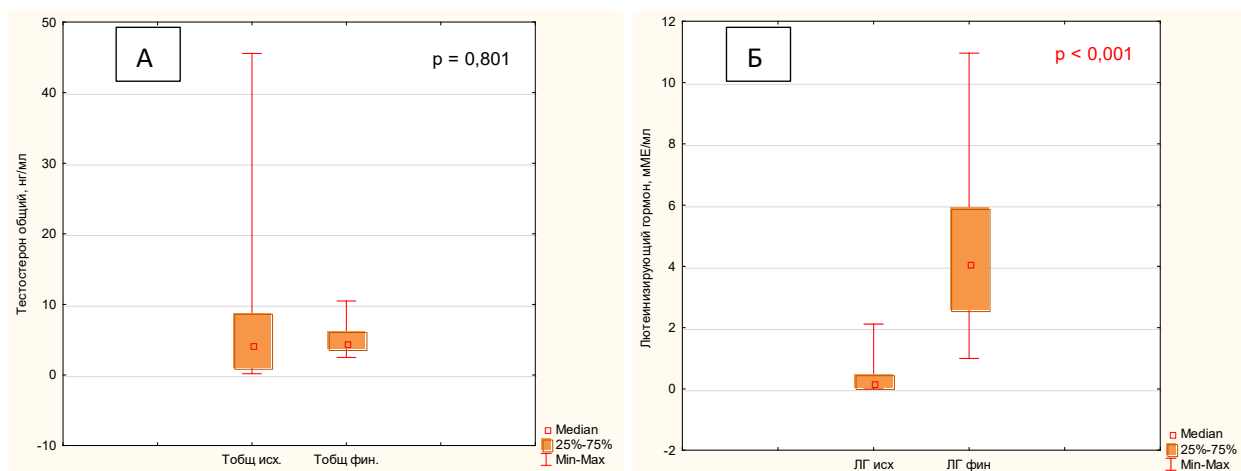


Рисунок 4 – Динамика уровней $T_{\text{общ}}$ (А) и ЛГ (Б) до и через 3 месяца после отмены ААС (на фоне восстановительной терапии)

Уровни ЛГ на фоне применения ААС были значительно ниже нормы, а через 3 месяца, проведённых без использования ААС на восстановительной терапии, соответствовали нормальным значениям ($p < 0,001$) (рисунок 4 (Б)). Уровни ФСГ на фоне применения ААС были также значительно ниже нормы, и соответствовали нормальным значениям через 3 месяца, проведённых без использования ААС на восстановительной терапии ($p < 0,001$). Начальные и конечные уровни пролактина и эстрадиола не отличались ($p=0,543$ и $p=0,248$ соответственно). Уровень ингибина В достоверно увеличился через 3 месяца ($p < 0,001$). Мы выявили значимое увеличение уровня ТТГ через 3 месяца после отмены ААС ($p=0,010$). Однако, и в начале, и в конце исследования уровень ТТГ был в диапазоне нормы.

По принятым критериям диагностики гипогонадизма гипогонадотропный гипогонадизм – ЛГ $< 1,24$ мМЕ/мл и $T_{\text{общ}} < 3,4$ нг/мл) был выявлен у 47,7% ($n = 21$) мужчин в начале исследования. Интересно, что при уровне ЛГ $< 1,24$ мМЕ/мл, у 22,7% ($n = 10$) мужчин $T_{\text{общ}}$ соответствовал нормальным границам (от 3,4 до 7,81 нг/мл), его Ме 5,6 нг/мл [5,2; 7,2], а у 29,5% ($n=13$) мужчин, показатель $T_{\text{общ}}$ был повышенным – Ме 10,57 нг/мл [8,92; 30,79]. Неестественный уровень $T_{\text{общ}}$, при почти нулевых значениях ЛГ и ФСГ, связан с вводимым препаратом тестостерона. Учитывая это, гипогонадотропный гипогонадизм диагностируем по ЛГ $< 1,24$ мМЕ/мл, в этом случае он выявлен у 84% ($n=37$) мужчин. У остальных 16% ($n=7$) обследованных добровольцев уровень ЛГ был выше 1,24 мМЕ/мл, возможно, система гипофиз-гонады ещё не успела отреагировать на использование ААС.

Через 3 месяца полного отказа от использования ААС на фоне восстановительной терапии мужчин, с уровнем ЛГ $< 1,24$ мМЕ/мл осталось 4,5% ($n=2$), а с уровнем $T_{\text{общ}} < 3,4$ нг/мл – 20,5% ($n=9$) (рисунок 4). Гипогонадотропный гипогонадизм по лабораторным данным выявлен у 20,5% ($n=9$) мужчин. Лабораторные показатели системы гипофиз-гонады были в норме (уровень ЛГ $> 1,24$ мМЕ/мл, $T_{\text{общ}} \geq 3,4$ нг/мл) у 79,5% ($n=35$) мужчин, а при сопоставлении клинических и лабораторных данных гипогонадизм выявлен в 29,5% ($n=13$) случаях. Таким образом, согласно определению „Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз“ (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. 2015), в нашем исследовании мужчинам, на фоне использования ААС с целью улучшения формы тела и увеличение мышечной силы, диагностировали гипогонадизм в 4,5% ($n=2$) случаях, а после отказа от применения ААС – 29,5% ($n=13$).

35 мужчин распределены в группу 1 «Хорошее восстановление» с уровнем $T_{\text{общ}} \geq 3,4$ нг/мл, а 9 мужчин в группу 2 «Недостаточное восстановление». Возраст мужчин и ИМТ из группы 1 не отличались от возраста и ИМТ мужчин из группы 2 (Группа 1 против группа 2: возраст: 29 [27; 32,5] лет против 31 [28,8; 35,8] лет, $p=0,186$; ИМТ: 29 [28; 32,5] кг/м² 33 [28,7; 34,3] кг/м², $p=0,343$ соответственно). Сравнение исходных и финальных лабораторных данных мужчин из группы 1 и группы 2 представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение исходных и финальных лабораторных данных мужчин из группы 1 и группы 2

Параметр	Группа	$T_{\text{общфинал}}$ нг/мл	$M \pm SD$	Me [25%; 75%]	min	max	p
$T_{\text{общ}} \text{ исх.},$ нг/мл	1	<3,4	4,21±4,06	1,55 [1,04; 7,67]	0,18	10,57	0,072
	2	$\geq 3,4$	8,86±12,06	5,05 [1,20; 8,86]	0,24	45,56	
ЛГ исх., мМЕ/мл	1	<3,4	0,64±0,69	0,21 [0,19; 1,28]	0,0	1,93	0,194
	2	$\geq 3,4$	0,34±0,51	0,19 [0,03; 0,35]	0,0	2,12	
ЛГ фин., мМЕ/мл	1	<3,4	2,85±0,97	2,59 [2,35; 3,52]	1,09	4,19	0,014
	2	$\geq 3,4$	5,03±2,45	5,1 [3,14; 6,23]	1	10,92	
ФСГ исх., мМЕ/мл	1	<3,4	1,04±1,21	0,81 [0,20; 0,99]	0,2	3,93	0,439
	2	$\geq 3,4$	0,38±0,28	0,28 [0,20; 0,50]	0,13	1,55	
ФСГ фин., мМЕ/мл	1	<3,4	5,02±3,71	3,08 [2,19; 5,74]	2,09	11,53	0,977
	2	$\geq 3,4$	4,31±2,36	3,91 [2,52; 5,21]	0,68	9,95	
Пролактин исх., мМЕ/мл	1	<3,4	211,6±57,3	231,6 [181,49; 243,91]	113,38;	288,49	0,006
	2	$\geq 3,4$	145,37±87,65	136,55 [85,50; 166,21]	17,65	490,29	
Пролактин фин., мМЕ/мл	1	<3,4	164,17±50,25	145,59 [141,06; 185,33]	92,68	247,93	0,132
	2	$\geq 3,4$	139,75±33,25	137,45 [119,24; 154,11]	78,16	231,52	
Эстрадиол исх., пмоль/л	1	<3,4	110,93±49,16	86,3 [73,0; 144,60]	73	197,91	0,606
	2	$\geq 3,4$	159,9±133,06	130,4 [73,0; 160,70]	18	624,42	
Эстрадиол фин., пмоль/л	1	<3,4	96,80±24,18	92,9 [73,0; 101,30]	73	141,31	0,156
	2	$\geq 3,4$	131,3±64,47	111,9 [81,25; 159,60]	72,6	337,41	
Ингибин В исх., пг/мл	1	<3,4	118,33±59,35	106 [80,0; 185,81]	45,8	195,21	0,954
	2	$\geq 3,4$	120,11±52,75	127,4 [79,05; 152,41]	23,6	242,92	
Ингибин В фин., пг/мл	1	<3,4	138,46±54,75	123,8 [110,5; 191,02]	58,3	223,63	0,005
	2	$\geq 3,4$	202,76±63,54	209,9 [159,45; 243,55]	72,2	362,62	
ТТГ исх., мкМЕ/мл	1	<3,4	1,50±0,69	1,39 [1,22; 2,02]	0,51	2,76	0,592
	2	$\geq 3,4$	1,35±0,73	1,05 [0,83; 1,67]	0,39	2,96	
ТТГ фин., мкМЕ/мл	1	<3,4	1,27±0,75	0,98 [0,81; 1,53]	0,72	3,05	0,179
	2	$\geq 3,4$	1,67±0,73	1,43 [1,11; 2,27]	0,405	2,99	

Примечания: – $T_{\text{общ}}$ – общий тестостерон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; ААС – андрогенные анаболические стероиды; исх. – исходные данные, данные на фоне использования ААС; фин. – финальные данные, данные через три месяца отказа от ААС с восстановительной терапией; данные представлены как: среднее ± стандартная ошибка – $M \pm SD$ и медиана с межквартильным размахом – Me [25%; 75%]; min – минимальное значение; max – максимальное значение; p – уровень значимости по U- критерию Манна-Уитни

Между группой 1 «Хорошее восстановление» и группой 2 «Недостаточное восстановление» отличий по возрасту, ИМТ, начальными уровнями ФСГ, эстрадиола и ТТГ не выявлено. В тоже время, выявлены отличия: в группе с хорошим восстановлением секреции тестостерона уровни ЛГ и пролактина были значимо ниже, а уровень ингибина В значимо выше, чем в группе с плохим восстановлением секреции тестостерона.

Взаимосвязь финальных уровней $T_{\text{общ}}$ и ЛГ с дозами ААС представлена на Рисунке 5 (А) и Рисунке 5 (Б) соответственно.

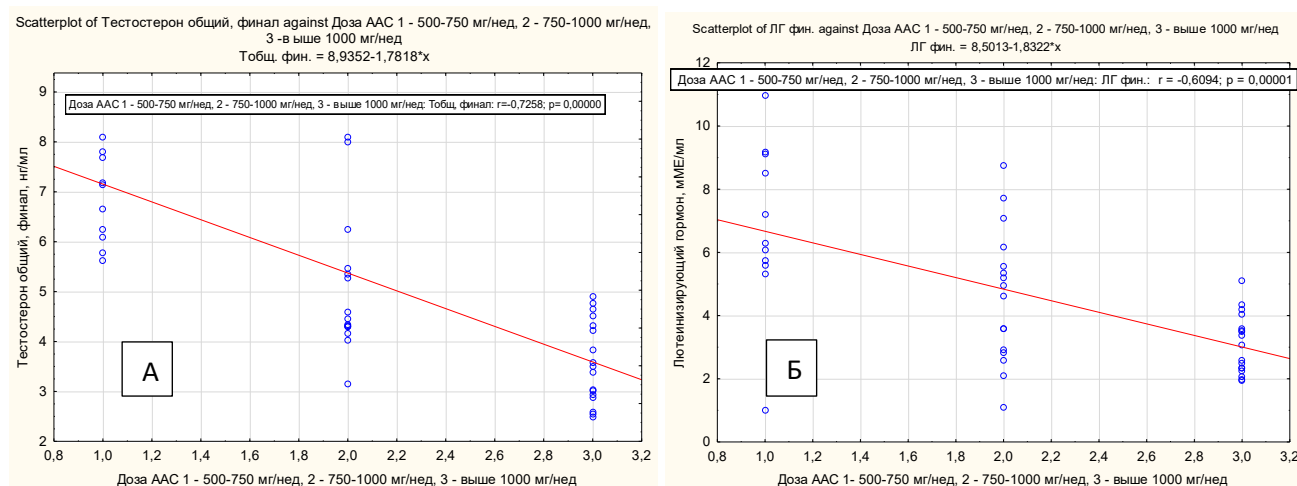


Рисунок 5 – Корреляция между дозами ААС и финальными уровнями $T_{\text{общ}}$ (А) и ЛГ (Б)

Мы установили заметные отрицательные связи между длительностью использования ААС ($r = -0,855$; $p < 0,0001$), количеством используемых препаратов ($r = -0,857$; $p < 0,0001$), а также умеренные положительные связи между начальными уровнями ЛГ ($r = 0,330$; $p = 0,029$), ингибина В ($r = 0,418$; $p = 0,005$) и восстановлением системы гипофиз-гонады, определяемому по уровню финального $T_{\text{общ}}$. Логистическая регрессия с пошаговым отбором продемонстрировала, что наиболее существенное угнетающее влияние из изучаемых факторов влияния (использование 19-нортестостерон и его производных, дигидротестостерон и его производных, количества используемых препаратов, их доз длительность использования ААС) на уровни общего тестостерона оказывает длительность использования ААС (Таблица 9).

Таблица 9 – Результат регрессии с пошаговым отбором

Параметр	DF	Estimate	Std.err.	Wald Chi-Square	Pr>ChiSq
Intercept	1	14,1991	5,4179	6,8684	0,0088
Длительность использования ААС (месяцы)	1	-1,8943	0,7384	6,5813	0,0103

Примечания: – Intercept – оценочный коэффициент; DF – степень свободы; Estimate – оценка; Std.err – стандартная ошибка; Wald Chi-Square – тест Вальда; Pr>ChiSq – соответствующее р-значение для проверки нулевой гипотезы

Логистическая регрессия оценки отношения шансов связи уровня $T_{\text{общ}}$ через три месяца восстановительного периода с длительностью приёма ААС показала, что чем дольше применялись ААС, тем ниже был шанс восстановления секреции $T_{\text{общ}}$: OR=0,15 (95% ДИ: 0,035-0,64) (Рисунок 6).

Отношение шансов с 95% доверительным интервалом Вальда

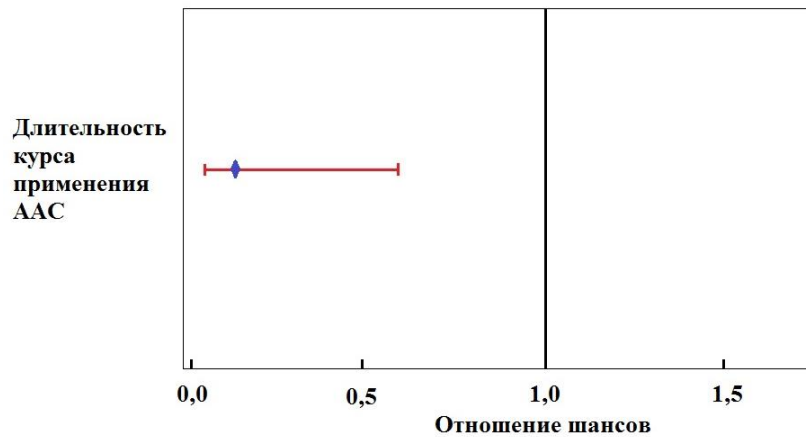


Рисунок 6 – Отношение шансов восстановления уровней общего тестостерона в референсный диапазон к длительности приёма анаболических андрогенных стероидов

Поиск точки отсечения с максимальной дискриминационной (разделяющей) способностью для уровней общего тестостерона финального позволил выяснить, при каких значениях общего тестостерона финального у данной когорты мужчин появлялись клинические симптомы гипогонадизма. На основе индекса Юдена произведена оценка значения концентрации общего тестостерона финального, позволяющее оптимально разграничить участников исследования с и без клинических симптомов гипогонадизма – 4,26 нг/мл (95% ДИ: 3,48-4,28). Точность дискриминации при использовании данного значения составила 95,5% (95% ДИ: 84,1-97,7), специфичность – 100% (95% ДИ: 80,0-100), чувствительность – 93,5% (95% ДИ: 77,4-100). На Рисунке 7 представлены результаты проведённого ROC-анализа.

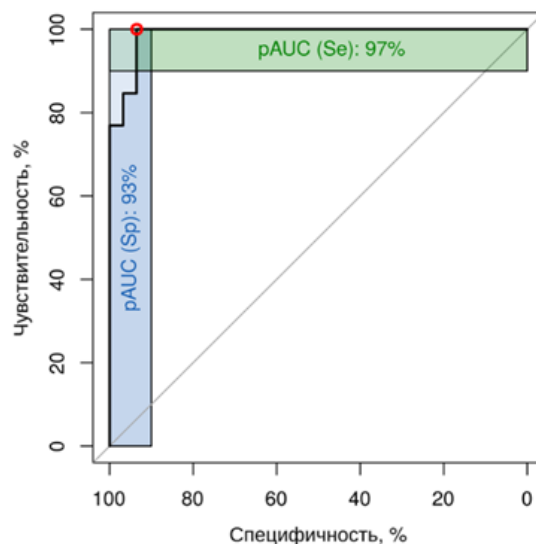


Рисунок 7 – ROC-кривая

Примечание – синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зелёным – область максимальной (>90%) чувствительности, также приведены частные AUC для указанных областей, красная точка на графике соответствует чувствительности и специфичности для значения концентрации общего тестостерона финального – 4,26 нг/мл, оценка AUC составила 98,76 (95% ДИ: 96,57–1).

Следует отметить, что значение 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л) находилось в интервале между 90-м выборочным перцентилем (4,10 нг/мл или 14,21 нмоль/л) участников исследования с наличием симптомов гипогонадизма и 10-м перцентилем (4,30 нг/мл или 14,91 нмоль/л) участников без симптомов гипогонадизма (Рисунок 8).

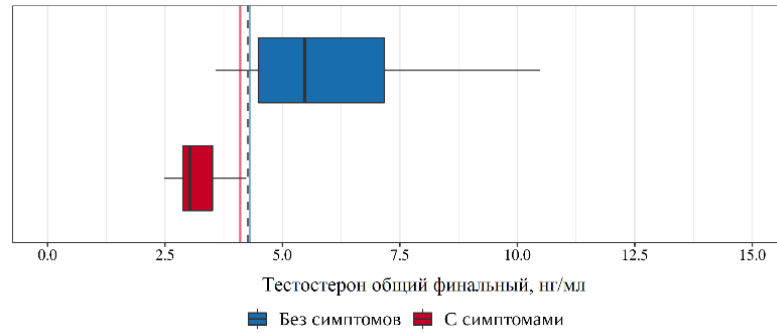


Рисунок 8 – Разграничение атлетов с и без клинических симптомов гипогонадизма в зависимости от уровня общего тестостерона финального

Примечание – красная и синяя сплошные линии соответствуют 90-му выборочному перцентилю участников исследования с наличием симптомов гипогонадизма и 10-му перцентилю участников без симптомов гипогонадизма, серая пунктирная линия – концентрации тестостерона 4,26 нг/мл.

У 21% пользователей анаболическими андрогенными стероидами клинические симптомы гипогонадизма появляются уже при снижении общего тестостерона до 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л). Это может свидетельствовать о формировании «относительной» недостаточности тестостерона в данной группе.

Пошагово клиническое обследование пациентов с подозрением на использование ААС, или заявивших об использовании ААС, представлено на Рисунке 9.



Рисунок 9 – Алгоритм работы с пациентом, который предположительно использует анаболические андрогенные стероиды

Выводы

1. Частота использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью и посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга, составляет 30,4%
2. У 44 обследованных мужчин, занимающихся рекреационной физической активностью, на фоне применения анаболических андрогенных стероидов выявлено снижение гонадотропной функции гипофиза и увеличение общего тестостерона в сыворотке крови за счёт экзогенных препаратов с андрогенной активностью, что сопровождалось повышением враждебности, агрессивности и жизненной удовлетворённости по результатам анкетирования без клинических симптомов гипогонадизма
3. Через 3 месяца после отмены анаболических андрогенных стероидов и проведения курса восстановительной терапии у всех обследованных отмечено повышение уровней гонадотропинов и снижение общего тестостерона в сыворотке крови, значительно уменьшались враждебность и агрессивность, но при этом также снизились и показатели жизненной удовлетворённости
4. У 21% обследованных мужчин через 3 месяца после отмены анаболических андрогенных стероидов и проведения курса восстановительной терапии появились клинические симптомы гипогонадизма на фоне уровней общего тестостерона менее 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л), лютеинизирующего гормона менее 1,24 мМЕ/мл, а у 79% обследованных мужчин были более высокие уровни тестостерона (более 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л) и симптомы гипогонадизма отсутствовали, что свидетельствует о полном восстановлении системы гипофиз-гонады. Таким образом, у пользователей анаболическими андрогенными стероидами клинические симптомы гипогонадизма появляются уже при снижении общего тестостерона до 4,26 нг/мл (14,77 нмоль/л)
5. К факторам риска сохранения нарушений системы гипофиз-гонады по данным регрессионного анализа относятся длительность приёма анаболических андрогенных стероидов, дозы и количество применяемых препаратов, использование 19-нортестостерона и дигидротестостерона
6. На улучшение состояния репродуктивной функции через 3 месяца после отказа от применения анаболических андрогенных стероидов и проведённого курса восстановительной терапии может указывать нормализация уровней ранее подавленного ФСГ и повышенного ингибина В

Практические рекомендации

1. У мужчин, использующих анаболические андрогенные стероиды в целях улучшения композиции тела и увеличения мышечной силы, после их отмены, первые клинические симптомы гипогонадизма могут появляться при уровнях общего тестостерона выше общепринятой нормы 3,49 нг/мл (12,11 нмоль/л).
2. Для преодоления сформировавшейся зависимости от анаболических андрогенных стероидов и формирования мотивированного отказа от их использования необходимо проводить индивидуальные информационные собеседования, направленные на предоставление знаний о негативном воздействии анаболических андрогенных стероидов на организм, и участие врачей психиатра и психолога.
3. В практической работе врача рекомендовано применять «Алгоритм работы с пациентом, который предположительно использует анаболические андрогенные стероиды».

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лихоносов, Н.П. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов среди мужчин, посещающих тренажёрные залы города Санкт-Петербурга / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 19-30.
2. Лихоносов, Н.П. Роль ингибина В в регуляции сперматогенеза и его клиническая значимость при мужском бесплодии / Н.П. Лихоносов, А.Х. Аюб, А.Ю. Бабенко, С.Ю. Боровец // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 39-45.
3. Лихоносов, Н.П. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 124-133.
4. Лихоносов, Н.П. Частота формирования мотивированного отказа от использования андрогенных анаболических стероидов среди мужчин, занимающихся рекреационной активностью / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко, В.А. Макарьин, Ю.Н. Федотов // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 341-350.
5. Лихоносов, Н.П. Особенности восстановления системы гипофиз-гонады у мужчин после использования андрогенных анаболических стероидов / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко, В.А. Макарьин, Ю.Н. Федотов // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 104-112.
6. Лихоносов, Н.П. Состояние углеводного обмена у лиц, прекративших использование анаболические андрогенные стероиды / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // Сборник тезисов VIII Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века». Москва. – 2018. – С. 516.
7. Лихоносов, Н.П. Состояние углеводного обмена у лиц, прекративших использование анаболических андрогенных стероидов / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» 21-22 марта 2018 г. «УП ПРИНТ», Москва. – 2018. – С. 20.
8. Lykhonov, M. Carbohydrate metabolism indicators in athletes who stopped using anabolic androgenic steroids / M. Lykhonov, A. Babenko // 20th European Congress of Endocrinology. – BioScientifica, 2018. – Т. 56. – P369.
9. Lykhonov, M. Some Indicators Of Carbohydrate Metabolism In Individuals Using Anabolic Androgenic Steroids / M. Lykhonov, A. Babenko // Diabetes, 2018. – Vol. 67, № Supplement 1. – P. 2422-PUB.
10. Лихоносов, Н.П. Андрогенный статус у мужчин, использующих андрогенные анаболические стероиды / Н.П. Лихоносов, В.А. Макарьин, А.Ю. Бабенко // В книге: Сборник тезисов IV Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин" ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России; ОО "Российская ассоциация эндокринологов". Москва. – 2019. – С. 22-23.
11. Лихоносов, Н.П. Состояние гипофиз-гонады у мужчин, использующих андрогенные анаболические стероиды / Н.П. Лихоносов, В.А. Макарьин, А.Ю. Бабенко // Материалы VIII (XXVI) Национального Эндокринологического Конгресса «Персональная медицина и практическое здравоохранение». Москва. – 2019. – С. 668-669.
12. Лихоносов, Н.П. Осведомлённость о побочных эффектах использования анаболических андрогенных стероидов как инструмент осознанного отказа от их использования / Н.П. Лихоносов, А.Ю. Бабенко // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием Боткинские чтения, Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 151.

13. **Lykhonosov, M.** The awareness of the side effects of the use of AAS as a factor of the conscious rejection of their use: The price of a beautiful body/ M. Lykhonosov, A. Babenko, P. Lykhonosov // 21st European Congress of Endocrinology. – BioScientifica, 2019. – Vol. 63. – P330.
14. **Lykhonosov, N.P.** The effects of growth hormone and anabolic androgenic steroids on carbohydrate metabolism in men involved in recreational activity / N.P. Lykhonosov, V.A. Makarin, Y.N. Fedotov, A.Y. Babenko // Diabetologia. –Springer, 2019. – Vol. 62. – P. S258-S258.
15. Assessment of the status of the pituitary-gonadal axis in men who have been using androgenic anabolic steroids for a long time / **M. Lykhonosov**, A.Y. Babenko, V.A. Makarin, Y.N. Fedotov // Endocrine Abstracts. – 2020. – Vol. 70. – P. AEP826.

Список сокращений

ААС	– анаболические андрогенные стероиды
ИМТ	– индекс массы тела
ИФР-1	– инсулиновый фактор роста-1
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ПКТ	– послекурсовая терапия
СД	– сахарный диабет
T _{общ}	– тестостерон общий
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин
ASIH	– Anabolic steroid-induced hypogonadism, гипогонадизм, индуцированный анаболическими стероидами
FFMI	– fat-free mass index, индекс безжировой массы тела
М	– Mean, среднее
Me	– Median, медиана
Q ₁ ; Q ₃	– interquartile range, интерквартильный размах
ROC	– Receiver Operating Characteristic, операционные характеристические кривые
SD	– Standard deviation – стандартное отклонение
WADA	– World Anti-Doping Agency, Всемирное антидопинговое агентство
WBF	– World Bodybuilding Federation, Всемирная федерация бодибилдинга