

ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ И «НЕАКТИВНЫМИ» АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

И. Дедов, академик РАН и РАМН,
Р. Роживанов, кандидат медицинских наук,
Л. Рожинская, доктор медицинских наук,
А. Воронцов, доктор медицинских наук,
Д. Курбатов, доктор медицинских наук, профессор
 Эндокринологический научный центр МЗ СР РФ, Москва
E-mail: rozhivanov@mail.ru

Развитие опухоли гипофиза у мужчин сопровождается гипогонадизмом и нарушениями половой функции. Развитию гипогонадизма способствуют также радиологические методы лечения, а при больших объемах опухолей – и хирургические. Терапия тестостероном и хорионическим гонадотропином эффективно устраняет гипогонадизм и нарушения половой функции. В исследовании авторов при обоих видах терапии объем предстательной железы и уровень простатспецифического антигена не увеличивались, исключение составили 2 пациента с соматотропиномой, получающих тестостерон. На фоне терапии хорионическим гонадотропином у 3 пациентов опухоль гипофиза увеличилась.

Ключевые слова: опухоль гипофиза, гипогонадизм, тестостерон, гонадотропин.

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении аденом гипофиза, однако половые расстройства, возникающие у мужчин при этих заболеваниях, детально не изучены [1–3]. Не изучены и влияние разных видов лечения аденом на развитие гипогонадизма, а также эффективность и безопасность терапии, используемой для восстановления половой функции [1–6]. Целью данной работы было оценить состояние половой функции у мужчин с гормонально-активными и «неактивными» аденомами гипофиза, эффективность и безопасность методов коррекции половых расстройств.

Для реализации поставленной цели проведены:

- проспективное поперечное исследование, в которое включили 194 пациентов (65 – с пролактиномой, 72 – с соматотропиномой, 29 – с кортикотропиномой и 28 – с гормонально-«неактивной» аденомой), а также по 30 мужчин без заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (2 группы сравнения); изучали состояние половой функции;
- ретроспективное исследование, в которое вошли 132 пациента с аденомами гипофиза (51 – с пролактиномой, 40 – с соматотропиномой, 21 – с кортикотропиномой и 20 – с гормонально-«неактивной» аденомой), получивших ранее хирургическое, лучевое или терапевтическое лечение; оценивали влияние лечения на половую функцию;
- проспективное когортное исследование пациентов, получивших андрогенную терапию (31 муж-

чина с аденомами гипофиза в анамнезе и 15 – группа сравнения); оценивали эффективность и безопасность такой терапии; при необходимости реализации репродуктивной функции (n=12) использовали хорионический гонадотропин, в других случаях – препараты тестостерона в индивидуально подобранных дозах (доза считалась адекватной при стабильном повышении уровня общего тестостерона до 12–33 нмоль/л); сроки наблюдения пациентов, получающих андрогенную терапию, составили от 0,5 года до 3 лет.

Критерием исключения из всех исследований было наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах. Кроме того, андрогенную терапию не назначали при повышенном уровне гемоглобина, гематокрита и общего простатспецифического антигена (ПСА). Нейроэндокринологический диагноз верифицировали в соответствии с международными клиническими рекомендациями [7–9]. Для выявления аденомы гипофиза и оценки ее размера проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга на аппарате Magnetom-Impact (Siemens, Германия). Пациенты прошли анкетирование с применением Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15).

Гормональный анализ проводили на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа Эндокринологического научного центра (руководитель – проф. Н. Гончаров). Оценивали уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и общего тестостерона. Уровни ЛГ (норма – 2,5–11,0 ЕД/л), ФСГ (норма – 1,6–9,7 ЕД/л) и тестостерона (норма – 12,0–33,3 нмоль/л) определяли на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Vitros ECi (Johnson and Johnson, Великобритания). Кровь для исследования забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Гипогонадизм диагностировали при уровне общего тестостерона в крови <12 нмоль/л [10].

Для оценки гонадотропной функции гипофиза проводили пробу с аналогом гонадотропин-рилизин-гормона (ГнРГ) бусерелином по 1 капле в каждую ноздрю. Образцы крови забирали до введения препарата и через 1, 4 и 24 ч. Оценивали пиковый подъем ЛГ и ФСГ. Проба считалась нормальной при уровне гонадотропинов вдвое больше исходного.

Сперматогенез оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2001 г. (олигоспермия – количество сперматозоидов в 1 мл эякулята <20 млн, тератоспермия – количество патологических форм >30%, астеноспермия – подвижность А+В <50%) [11]. Исследования проводили на базе сперматологической лаборатории Научного центра генетики РАМН (руководитель – проф. Л. Курило).

При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. По количественным признакам 2 независимые группы сравнивали непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни, а зависимые – с применением теста Вилкоксона, по качественным – соответственно непараметрическим методом с использованием двустороннего точного критерия Фишера, и критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при p<0,05. Результаты исследования представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков и в процентах.

Во всех группах мужчин с аденомами гипофиза выявлена высокая распространенность гипогонадизма (94% –

при пролактиноме, 65% – при соматотропиноме, 62% – при кортикотропиноме и 68% – при гормонально-«неактивной» аденоме), статистически значимо превышающая таковую в группах сравнения (20 и 27%); $p < 0,001$. Развитие гипогонадизма в большинстве случаев сопровождалось нарушениями половой функции (НПФ).

Наибольшая распространенность гипогонадизма и НПФ при пролактиноме объясняется как масс-эффектом аденомы, нарушающей гонадотропную функцию гипофиза, так и патологической гиперсекрецией пролактина, что согласуется с данными литературы [2, 12, 13].

При соматотропиноме, несмотря на высокую распространенность гипогонадизма, обусловленную масс-эффектом опухоли, НПФ в большинстве случаев не отмечено (распространенность эректильной дисфункции (ЭД) – 17%, снижения либидо – 21%), что обусловлено стимулирующим влиянием соматотропного гормона на общее состояние и активность пациента. К сожалению, практически нет исследований распространенности гипогонадизма у мужчин при соматотропиноме; исключение – исследование А. Солао и соавт. (1998), в котором гипогонадизм выявлен у 60,8% больных [14].

При «неактивной» аденоме распространенность гипогонадизма и НПФ зависела от объема опухоли. Так, у лиц с гормонально-«неактивной» аденомой при выявлении микроаденомы в подавляющем большинстве случаев гипогонадизм отсутствовал (22% мужчин с гипогонадизмом), в то время как при макроаденоме часто выявлялись как гипогонадизм (89%), так и НПФ, что объясняется негативным воздействием масс-эффекта опухоли на гипофиз и согласуется с данными литературы [15–18].

В отличие от перечисленных опухолей кортикотропиноме не свойственны большие размеры (микроаденома), но высокая распространенность при ней гипогонадизма и НПФ объясняется тем, что при этой аденоме как гонадотропная функция гипофиза, так и сами половые органы подвергаются негативному воздействию гиперкортицизма, обусловленного стимулирующим влиянием адренокорти-

котропного гормона на кору надпочечников и приводящего к гиперпродукции кортизола [19, 20].

О гипогонадотропном характере гипогонадизма при всех аденомах гипофиза свидетельствуют результаты пробы с бусерелином: у всех пациентов в ответ на стимуляцию препаратом отмечалась сниженная секреция гонадотропинов, в том числе в тех случаях, когда базальные уровни гонадотропинов соответствовали лабораторной норме (табл. 1).

Для больных с аденомами гипофиза был характерен феномен олигоастенотератозооспермии, причем тератоспермия была тотальной. Полученные данные свидетельствуют о выраженном негативном влиянии аденом гипофиза на мужскую репродуктивную функцию, что согласуется с данными литературы [17, 21, 22]. Каких-либо специфических нарушений сперматогенеза, характерных для той или иной аденомы, выявлено не было; исключение составила кортикотропинома, при которой часто выявляли лейкоспермию; распространенность последней составила 67%, в то время как в других группах – не более 15% ($p < 0,01$). Это объясняется иммуносупрессивным воздействием избытка кортизола, приводящего к развитию воспалительных заболеваний предстательной железы (ПЖ) и придатков яичек [19].

Методы терапии аденом гипофиза сами по себе не приводили к устранению гипогонадизма и НПФ у большинства мужчин. Так, трансназальная аденомэктомия уменьшала число лиц с гипогонадизмом только при кортикотропиноме, для которой характерны небольшие размеры, что обуславливало наименьшую травматизацию

Таблица 1

Показатель	Результаты пробы с агонистом ГнРГ			
	Исходно (n=7)	Через 1 ч	Через 4 ч	Через 24 ч
ЛГ, ЕД/л	3,0 [2,8; 4,2]	4,6 [3,6; 5,6]	5,9 [4,7; 6,6]	5,4 [4,2; 6,1]
ФСГ, ЕД/л	3,7 [2,4; 4,4]	3,3 [2,6; 4,6]	3,9 [3,1; 4,9]	3,8 [2,9; 4,7]

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей на фоне андрогенной терапии

Показатель	Основная группа (n=31)		p	Группа сравнения (n=15)		p	
	исходно	в динамике		исходно	в динамике		
Возраст, годы	43 [32; 49]	–	–	34,0 [27,0; 53,0]	–	–	
ИМТ, кг/м ²	28,2 [26,0; 33,9]	–	–	29,1 [26,0; 35,0]	–	–	
Общий тестостерон, нмоль/л	4,6 [2,0; 8,3]	16,1 [13,7; 17,9]	<0,001	8,5 [6,2; 11,4]	8,5 [2,9; 12,8]	0,87	
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), баллы	21,0 [17,0; 26,0]	26,0 [19,0; 27,0]	<0,001	26,0 [19,0; 27,0]	26,0 [17,0; 27,0]	0,011	
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), баллы	8,0 [7,0; 8,0]	9,0 [9,0; 9,0]	<0,001	9,0 [7,0; 9,0]	9,0 [7,0; 9,0]	0,043	
Количество сперматозоидов, млн/мл:	9,5 [5,4; 12,0]	15 [8; 18]	0,008	27 [13; 42]	34 [10; 42]	0,61	
	морфологически нормальных, %	11 [4; 15]	12 [4; 15]	0,55	12 [5; 26]	8 [5; 23]	0,17
	подвижных А+В, %	15 [6; 27]	15 [9; 24]	0,92	27 [14; 43]	23 [11; 40]	0,24
Гемоглобин, г/л	136 [127; 143]	139 [131; 148]	0,018	132 [118; 143]	134 [122; 140]	0,70	
Гематокрит, %	43 [41; 48]	46 [41; 50]	0,024	42 [36; 44]	43 [39; 44]	0,23	
Объем предстательной железы, см ³	23 [18; 36]	24 [18; 34]	0,44	20 [18; 25]	21 [18; 22]	0,90	
ПСА, нг/мл	0,5 [0,2; 0,8]	0,6 [0,4; 0,9]	<0,001	0,8 [0,1; 0,9]	0,7 [0,1; 1,1]	0,67	

гипофиза в процессе операции, а клинический эффект достигался вследствие устранения гиперкортицизма. Приведенные результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым хирургическое лечение эффективно только при небольших размерах аденомы [6, 23]. Кроме того, из 36 пациентов с макропролактиномами и нормальной дооперационной гонадотропной функцией гипофиза только у 78% она осталась сохранной; ни у одного из пациентов с дооперационным гипогонадизмом не достигнуто улучшение после хирургического лечения [24]. Таким образом, большой размер аденомы гипофиза и низкий уровень гонадотропинов до операции предвещает развитие послеоперационного гипогонадизма.

Медикаментозная терапия агонистами дофамина, применяемая у мужчин с пролактиномой на протяжении 1–2 лет, приводила к уменьшению объема аденомы, что сопровождалось увеличением выработки тестостерона от 5,6 [3,2; 8,3] до 13,5 [8,7; 16,4] нмоль/л ($p < 0,001$); но гипогонадизм и НПФ устранялись не у всех пациентов. Сходные результаты получены Е. Гиниятуллиной и соавт. (2010): терапия каберголином приводила к значимому уменьшению размеров аденом в 78% случаев, что сопровождалось восстановлением половой функции [25].

Наиболее неблагоприятны в отношении гипогонадизма радиологические методы лечения, приводившие к увеличению его распространенности. Другие исследователи также подчеркивают высокий риск развития гипогонадизма *de novo* при радиологических методах лечения [26, 27].

Таким образом, у многих мужчин даже после устранения аденомы гипофиза сохраняется гипогонадизм, что диктует необходимость проведения андрогенной терапии. В нашем исследовании независимо от выбранного препарата (при условии нормализации уровня тестостерона) андрогенная терапия оказалась эффективной в 75% случаев при снижении либидо и в 55% – при ЭД. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности такого лечения гипогонадизма и НПФ, что согласуется с данными других исследователей [3, 28]. Отметим, что возможность нормализации тестостерона на фоне терапии хорионическим гонадотропином имеет и диагностическое значение (исключает нарушение эндокринной функции яичек – первичный гипогонадизм).

К сожалению, эффективность лечения хорионическим гонадотропином при нарушениях сперматогенеза невысока, увеличивается лишь количество сперматозоидов, но не улучшаются их морфология и подвижность (табл. 2). Сходные результаты получены и другими исследователями [29].

В целом андрогенная терапия безопасна: повышение гемоглобина, уровня гематокрита и ПСА у наших пациентов не являлось клинически значимым. Но у 2 мужчин с отсутствием ремиссии акромегалии после 3 мес андрогенной терапии препаратами тестостерона клинически значимо повысился ПСА (с 2,4 и 2,6 до 5,5 и 4,8 нг/мл соответственно), что потребовало проведения биопсии: была

выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия. Следовательно, у пациентов с акромегалией в активной фазе при андрогенной терапии следует уделять особое внимание состоянию ПЖ. Такого же мнения придерживаются А. Солао и соавт. (2003) [30]. Кроме того, по мнению ряда исследователей, уровень ПСА $\geq 2,5$ нг/мл сам по себе является фактором риска [31]. Таким образом, пациентам с соматотропиномой, отсутствием ремиссии основного заболевания и уровнем ПСА $\geq 2,5$ проводить андрогенную терапию не рекомендуется.

На фоне лечения хорионическим гонадотропином у 3 больных незначительно увеличились аденомы гипофиза (пролактинома и гормонально-«неактивная» аденома) с 523 [71; 1309] до 651 [143; 1445] мм³, что могло быть и не связано с лечением, но, поскольку применение хорионического гонадотропина существенно не улучшает сперматогенез, он не должен широко использоваться.

Из вышеизложенного следует, что:

- развитие аденомы гипофиза у мужчин часто сопровождается НПФ и расстройствами сперматогенеза, в основе патогенеза которых лежит гипогонадотропный гипогонадизм;
- используемые методы лечения аденом сами по себе в большинстве случаев не устраняют гипогонадизм; неблагоприятными прогностическими признаками являются большой размер аденомы и наличие гипогонадизма до терапии;
- препараты тестостерона устраняют гипогонадизм, ЭД и снижение либидо, не оказывая негативного влияния на аденому гипофиза и ПЖ, однако у лиц с сохраняющейся активностью акромегалии существует риск развития неоплазии ПЖ;
- хорионический гонадотропин эффективен в отношении НПФ, увеличения количества сперматозоидов, но не их морфологии и подвижности, и должен применяться ограниченно, поскольку у пациентов с неудаленной аденомой гипофиза отмечалось ее увеличение.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

SEXUAL FUNCTION IN MEN WITH FUNCTIONING AND NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS

I. Dedov, Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences; R. Rozhivanov, Candidate of Medical Sciences;

L. Rozhinskaya, MD; A. Vorontsov, MD; Professor D. Kurbatov, MD

Endocrinology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Pituitary tumor development in males is accompanied by hypogonadism and sexual dysfunction. Hypogonadism development is also promoted by radiation treatments and, in cases with large tumor volumes, by surgical ones. Therapy with testosterone and chorionic gonadotropin effectively eliminates hypogonadism and sexual dysfunction. During the authors' study, both types of therapy did not increase prostate volume and prostate-specific antigen levels; the exception was 2 somatotropinoma patients receiving testosterone. There was pituitary tumor enlargement in 3 patients during therapy with chorionic gonadotropin.

Key words: pituitary tumor, hypogonadism, testosterone, gonadotropin.