

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РОЖИВАНОВ

Роман Викторович

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

14.01.02. – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора

медицинских наук

Научный консультант:

Академик РАМН Мельниченко Г. А.

Москва - 2014 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Актуальность работы.....	6
Цель и задачи исследования.....	7
Научная новизна работы.....	8
Практическая значимость работы.....	8
Внедрение результатов исследования в практику.....	10
Положения, выносимые на защиту.....	11
Апробация работы.....	12
Публикации.....	12
Объем и структура диссертации.....	18
Глава 1. Обзор литературы.	
Современные представления о состоянии мужской половой системы при различных видах аденом гипофиза.....	19
1.1 Состояние мужской половой системы при пролактиноме.....	19
1.2 Состояние мужской половой системы при соматотропиноме.....	33
1.3 Состояние мужской половой системы при кортикотропиноме.....	38
1.4 Состояние мужской половой системы при гормонально «неактивной» аденоме.....	41
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	44
2.1 Планирование и дизайн исследования.....	44
2.2 Характеристики выборки больных.....	51
2.3 Клинические методы исследования.....	54
2.3.1 Общеклинические и нейроэндокринологические методы исследования.....	54

2.3.2 Общие методы исследования половой системы.....	57
2.3.3 Инструментальные и лабораторные методы исследования половой системы.....	58
2.4 Статистические методы анализа данных.....	60

Глава 3. Результаты собственных исследований.

Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин при аденомах гипофиза.....	62
3.1 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с пролактиномой....	62
3.2 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой.....	73
3.3 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с кортикотропиномой.....	90
3.4 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой.....	102
3.5 Сравнительная характеристика нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза.....	115

Глава 4. Результаты собственных исследований.

Состояние половой системы у мужчин в исходе различных методов лечения аденом гипофиза.....	122
4.1 Состояние половой системы у мужчин	

в исходе различных методов лечения пролактиномы.....	122
4.2 Состояние половой системы у мужчин	
в исходе различных методов лечения соматотропиномы.....	128
4.3 Состояние половой системы у мужчин	
в исходе различных методов лечения кортикотропиномы.....	132
4.4 Состояние половой системы у мужчин	
в исходе различных методов лечения гормонально «неактивной» аденомы.....	138
4.5 Сравнительная характеристика эффективности методов лечения при разных аденомах гипофиза в отношении гипогонадизма и нарушений половой функции.....	140
Глава 5. Результаты собственных исследований.	
Половая и репродуктивная реабилитация мужчин с различными видами аденом гипофиза.....	145
5.1 Эффективность методов половой и репродуктивной реабилитации мужчин с различными видами аденом гипофиза.....	145
5.2 Безопасность методов половой и репродуктивной реабилитации мужчин с различными видами аденом гипофиза.....	151
5.3 Катамнез пациентов с аденомами гипофиза, получающих андрогенную заместительную терапию.....	154
5.4 Дополнительные преимущества андрогенной заместительной терапии, выявленные в процессе исследования.....	157
Глава 6. Обсуждение результатов.....	160
Выводы.....	225

Практические рекомендации	227
Ограничение исследования.....	230
Список сокращений.....	232
Список литературы.....	234
Приложение 1.....	248
Приложение 2.....	253

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и эффективном лечении нейроэндокринных заболеваний. Однако, половые расстройства, возникающие при этих заболеваниях, значительно снижающие качество жизни пациентов и уменьшающие их репродуктивный потенциал, остаются долгое время не выявленными вследствие как частого умалчивания больными беспокоящих проблем, так и недостаточного внимания врачей [11,25,26]. Следовательно, точные данные о распространенности половых расстройств при аденомах гипофиза не получены, хотя известно что нарушения половой функции (НПФ) у мужчин часто сопутствуют опухолям гипофиза [11,25,26].

Так, при пролактиноме, наиболее часто встречающейся аденоме гипофиза (до 45%), происходит нарушение практически всех звеньев половой функции, начиная от эрекции и заканчивая сперматогенезом, что обусловлено как развитием гипогонадотропного гипогонадизма, так и синдрома гиперпролактинемии [3,8,10,13,16].

Для соматотропиномы, распространенность которой в популяции составляет 50-70 случаев на 1 млн., характерна гиперсекреция гормона роста, приводящая не только к акромегалии, но и к повышенному риску развития гиперплазии предстательной железы (ПЖ), кроме того, в случаях возникновения гипогонадизма так же развиваются НПФ [9,47].

При кортикотропиноме (распространенность в популяции составляет 1-10 случаев на 1 млн.), происходит гиперсекреция кортизола, приводящая не только к подавлению гонадотропной функции гипофиза, но и к нарушению обмена веществ, патологии сердечно-сосудистой и иммунной системы, что обуславливает не только развитие НПФ, но и воспалительных заболеваний, в том числе мужских половых органов [2,3,4].

При гормонально «неактивной» аденоме (НАГ), распространенность которой составляет 50 на 1 млн., гиперсекреции гормонов не наблюдается, однако развитие опухоли нарушает функцию гипофиза, и возникают расстройства половой и репродуктивной функции, обусловленные гипогонадотропным гипогонадизмом [11,107].

Следует отметить, что не только опухоли гипофиза, но и некоторые виды их терапии могут приводить к развитию гипогонадизма, и, следовательно, НПФ и бесплодию у мужчин [107]. Кроме того, методы половой и репродуктивной реабилитации у мужчин, например, андрогенная терапия, могут являться небезопасными в отношении развития рецидива или прогрессирования опухолей гипофиза [129].

Таким образом, представляется целесообразным проведение исследования, направленного на тщательную оценку всех звеньев мужской половой системы при аденомах гипофиза, а так же на разработку безопасного алгоритма восстановления утраченной половой функции и репродуктивного потенциала мужчины. До настоящего времени подобных исследований в Российской Федерации не проводилось.

Цель и задачи исследования

Целью работы является изучение состояния половой системы и разработка рационального алгоритма лечения ее нарушений у мужчин при гормонально активных и «неактивных» аденомах гипофиза.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Обобщить результаты эпидемиологического, клинического, лабораторного и инструментального исследования половой функции.
2. Охарактеризовать различные формы половых расстройств и нарушений сперматогенеза.
3. Оценить состояние мужской половой функции в исходе терапии аденом гипофиза.

4. Оценить эффективность и безопасность лечебных подходов, применяющихся при ведении мужчин с аденомами гипофиза и половыми расстройствами.

5. Разработать оптимальный алгоритм комплексной реабилитации мужчин с аденомами гипофиза с учетом нормализации половой функции.

Научная новизна работы

Впервые в мире на репрезентативной выборке больных проведено комплексное исследование по изучению состояния половой системы у мужчин с различными видами аденом гипофиза и связи половых расстройств с развитием, характером течения и терапией основного заболевания.

Продемонстрирована широкая распространенность половых расстройств у мужчин с аденомами гипофиза, обусловленная гипогонадизмом и особенностями гормональной секреции опухолей.

Впервые получены сравнительные данные о состоянии мужской половой и репродуктивной функции в исходе различных методов лечения аденом гипофиза.

Впервые проанализирована эффективность и безопасность заместительной и стимулирующей андрогенной терапии в отношении нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза и разработан оптимальный лечебный алгоритм.

Практическая значимость работы

В результате работы были получены данные о широкой распространенности гипогонадизма и НПФ при аденомах гипофиза у мужчин. Удельный вес этих расстройств превышает 60%, а их развитие сопровождается значительным снижением качества жизни, что диктует необходимость их активного выявления, тем более что восстановление половой и репродуктивной функции для мужчин является крайне актуальным.

В работе установлено, что гиперсекреция гормона роста при соматотропном препятствует развитию половых расстройств у мужчин вследствие анаболического и тонизирующего влияния на организм пациента, но приводит к гиперплазии простаты более чем у 85% больных. Она не сопровождается патологиче-

ским повышением общего простатспецифического антигена (ПСА) и инфравезикальной обструкцией и регрессирует при достижении ремиссии акромегалии. При других аденомах специфических изменений простаты не происходит, за исключением увеличения частоты ее воспалительных заболеваний у мужчин с кортикотропиномой.

Установлено, что развитие гипогонадизма и половых расстройств наиболее часто отмечается при лучевых методы лечения, что следует принимать во внимание при оценке риска. Методами выбора в терапии пролактиномы и кортикотропиномы, направленными на восстановление мужской половой и репродуктивной функции должны являться медикаментозный и хирургический, соответственно. При неэффективности этих методов в отношении гипогонадизма и эректильной дисфункции (ЭД), сопутствующими основному заболеванию, показана андрогенная заместительная терапия (АЗТ) препаратами тестостерона, а при ее недостаточной эффективности - симптоматическое лечение препаратами ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5).

Установлено, что после хирургического метода лечения соматотропиномы, пролактиномы и НАГ у мужчин с отсутствием предоперационного гипогонадизма и объемом опухоли менее 6000 мм³, целесообразно оценить гонадотропную функцию гипофиза через 6-12 месяцев, поскольку возможно ее сохранение.

Учитывая, что при возникновении гипогонадизма развиваются не только НПФ, но и другие осложнения, такие как остеопороз, сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, ведущие к сокращению продолжительности жизни, мужчинам с гипогонадизмом показана АЗТ препаратами тестостерона. Наряду с эффективным устранением нарушений половой функции, дополнительными преимуществами АЗТ являются повышение МПК у мужчин с кортикотропиномой и устранение анемии.

Так как основной проблемой безопасности андрогенной терапии является повышение онкологического риска в отношении ПЖ, АЗТ не должна использоваться у мужчин с отсутствием ремиссии акромегалии при уровне ПСА $\geq 2,5$

нг/мл, поскольку существует риск развития неоплазий простаты на ее фоне. Развития рака ПЖ и других серьезных нежелательных явлений на фоне АЗТ не наблюдается, что подтверждается данными катамнеза пациентов.

При необходимости репродуктивной реабилитации возможно применение андрогенной стимулирующей терапии, однако целесообразно ее использование в виде коротких курсов (3 мес.) на этапе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям, что связано с невысокой эффективностью лечения и риском в отношении увеличения аденомы гипофиза.

На основании полученных результатов исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм, направленный на восстановление и сохранение мужской половой и репродуктивной функции при аденомах гипофиза.

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм ведения мужчин с различными видами аденом гипофиза внедрен в практику отделений андрологии и урологии, нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологического научного центра МЗ РФ, кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы, кафедры терапии ФПК и ППС с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Тюменской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ, кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Воронежской медицинской академии им. Н. Н. Бурденко Минздравсоцразвития РФ.

На основе материалов диссертации издано методическое пособие для врачей андрологов, эндокринологов и урологов, разработана новая медицинская технология. Материалы диссертации использованы при написании глав в монографиях и руководствах для врачей.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность гипогонадизма при аденомах составляет более 60%, значительно превышая таковую у мужчин без заболеваний гипоталамо-гипофизарной области.
2. Нарушения половой функции (снижение либидо, эректильная дисфункция) чаще всего встречаются при пролактиноме и кортикотропиноме, реже при гормонально «неактивной» аденоме, и минимально при соматотропиноме.
3. Нарушением сперматогенеза, характерным для аденом гипофиза, является олигоастенотератозооспермия. Тератозооспермия реже всего регистрируется при гормонально «неактивной» аденоме, что обусловлено отсутствием негативного влияния патологической гормональной секреции на сперматогенез.
4. При соматотропиноме регистрируется гиперплазия простаты более чем у 85% больных, которая не сопровождается патологическим повышением ПСА и инфравезикальной обструкцией.
5. Лучевые и хирургические методы лечения аденом гипофиза в большинстве случаев не устраняют гипогонадизм и нарушения половой функции. Медикаментозный метод лечения пролактиномы агонистами дофамина высокоэффективен.
6. Благоприятными прогностическими признаками восстановления собственной секреции тестостерона являются объем аденомы $<6000 \text{ мм}^3$ и отсутствие гипогонадизма до воздействия на гипофиз.
7. Андрогенная заместительная терапия гипогонадизма является эффективной и безопасной.
8. При акромегалии у мужчин с отсутствием ремиссии и уровнем ПСА $\geq 2,5 \text{ нг/мл}$ существует риск развития неоплазий простаты на фоне лечения андрогенами.
9. Андрогенная стимулирующая терапия обладает умеренной эффективностью в отношении олигозооспермии, при этом существует риск увеличения объема аденом гипофиза.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на:

1. Meeting of the European Neuroendocrine Association (Turkey, Antalya, October 17-20 2008);
2. Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 23-26 ноября 2009);
3. 12th Congress of the European Society for Sexual Medicine.-France (Lyon, November 15-18 2009);
4. 8-й Международной медицинской выставке Мужское здоровье и долголетие (Men's health and longevity), 8-м Российском научно-образовательном форуме (РФ, Москва, 17-18 февраля 2010);
5. VI Российском конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (РФ, Москва, 16-18 июня 2010);
6. 8th Men's health world congress, 4th European men's health conference (Austria, Vienna, October 2-5 2011);
7. VI Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 27-31 мая 2012).
8. Первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (РФ, Ростов-на-Дону, 18-19 октября 2012).
9. Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (РФ, Москва, 05 мая 2014);
10. II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (РФ, Москва, 25-28 мая 2014);

Публикации

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, из них 9 – в международной печати и 16 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

1. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Особенности выбора лекарственных

препаратов для терапии эректильной дисфункции // *Врачебное сословие*.-2008.-№1.-с. 23-29.

2. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Особенности выбора лекарственных препаратов для терапии эректильной дисфункции // *Сексология и андрология (Укр.)*-2008.-№4 (27).-с. 69-74.

3. Роживанов Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / в кн. *Эндокринология. Национальное руководство* // под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. – М.: «Гэотар-Медиа», 2008.-с. 865-871.

4. Dobracheva A. D., Giniyatullina E. N., Dzeranova L. K., Rozhinskaya L. Y., Rozhivanov R. V., Goncharov N. P. The state of seminal fluid in hyperprolactinemic males // *Abstracts of Meeting of the European Neuroendocrine Association*.- Turkey, Antalya, October 17-20 2008. – p. 52.

5. Парфенова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Гормональная стимуляционная терапия олигоспермии у мужчин с бесплодием // *Сборник тезисов. Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии»*.- Российская Федерация, Москва, 23-26 ноября 2009.- с. 197.

6. Курбатов Д. Г., Парфенова Н. С., Роживанов Р. В. Современные представления о методах гормональной стимулирующей терапии сперматогенеза у мужчин с бесплодием. Обзор литературы // *Андрология и генитальная хирургия*.- 2009.-№2.-с. 11-18.

7. Rozhivanov R., Kurbatov D. Sexual function in men with pituitary adenoma // *J Sex Med*.-2009.-Vol. 6 (suppl 5).-p.423.

8. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Особенности терапии эректильной дисфункции у пациентов с гипогонадизмом // *Врач*. - №3.-2009.-с.65-69.

9. Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Бармина И. И., Гиниятуллина Е. Н., Роживанов Р. В., Добрачева А. Д., Гончаров Н. П. Гендерные особенности гиперпролактинемического синдрома // *Проблемы эндокринологии*.-2009.-№6, том 55.-с. 26-31.

10. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Гематологические и урологические

аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии.-2009.-№6, том 55.-с. 31-35.

11. Роживанов Р. В., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Лечение олигоспермии у мужчин с бесплодием // Проблемы эндокринологии.-2010.-№1, том 56.-с. 31-34.

12. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Урологические аспекты безопасности терапии тестостероном гипогонадизма у мужчин // Материалы 8-й Международной медицинской выставки Мужское здоровье и долголетие (Men's health and longevity), 8-го Российского научно-образовательного форума – Российская Федерация, Москва, 17-18 февраля 2010 - с. 88.

13. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., Рожинская Л. Я. Состояние сперматогенеза при опухолях гипофиза // Материалы 8-й Международной медицинской выставки Мужское здоровье и долголетие (Men's health and longevity), 8-го Российского научно-образовательного форума – Российская Федерация, Москва, 17-18 февраля 2010 - с. 88-89.

14. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Молитвословова Н. Н., Рожинская Л. Я. Состояние предстательной железы при соматотропине // Материалы 8-й Международной медицинской выставки Мужское здоровье и долголетие (Men's health and longevity), 8-го Российского научно-образовательного форума – Российская Федерация, Москва, 17-18 февраля 2010 - с. 89.

15. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Рожинская Л. Я. Состояние половой функции у мужчин с опухолями гипофиза // Материалы 8-й Международной медицинской выставки Мужское здоровье и долголетие (Men's health and longevity), 8-го Российского научно-образовательного форума – Российская Федерация, Москва, 17-18 февраля 2010 - с. 89-90.

16. Дедов И. И., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Воронцов А. В., Рожинская Л. Я. Состояние половой функции у мужчин с опухолями гипофиза // Врач. - 2010. - №2. - с. 72-74.

17. Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Использование андрогенной стимулирующей терапии для улучшения фертильности мужчин с опухолями гипофиза // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. - №2. – с. 62-64.

18. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., Рожинская Л. Я. Состояние сперматогенеза у мужчин с опухолями гипофиза // Проблемы репродукции. – 2010.- Том 16 (№2). –с. 79-81.

19. Дедов И. И., Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Григорьев А. Ю., Манченко О. В., Рожинская Л. Я. Влияние методов лечения опухолей гипофиза на мужскую половую функцию // Врач. – 2010. - №6. – с. 56-58.

20. Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н. Состояние сперматогенеза в исходе различных методов лечения опухолей гипофиза // Проблемы репродукции. – 2010.- Том 16 (№3). –с. 68-71.

21. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Рожинская Л. Я. Состояние половой и репродуктивной функции у мужчин с болезнью Иценко-Кушинга // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием – Российская Федерация, Москва, 16-18 июня 2010 – с. 212.

22. Роживанов Р. В., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Использование андрогенной стимулирующей терапии для улучшения фертильности мужчин с опухолями гипофиза // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием – Российская Федерация, Москва, 16-18 июня 2010 – с. 214.

23. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Половая реабилитация мужчин с опухолями гипофиза // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием – Российская Федерация, Москва, 16-18 июня 2010 – с. 310.

24. Роживанов Р. В., Молитвослова Н. Н., Рожинская Л. Я., Курбатов Д. Г. Состояние половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным

участием – Российская Федерация, Москва, 16-18 июня 2010 – с. 312.

25. Роживанов Р. В., Молитвословова Н. Н., Рожинская Л. Я., Курбатов Д. Г. Состояние половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой // Урология. – 2010. - №3. – с. 57-61.

26. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Реабилитация половой функции у мужчин с различными видами опухолей гипофиза // Урология. – 2010. - №4. – с. 48-53.

27. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Рожинская Л. Я. Состояние половой и репродуктивной функции мужчин с болезнью Иценко-Кушинга // Проблемы эндокринологии.-2010.-№4, том 56.-с.23-26.

28. Роживанов Р.В., Фабричнова А.А., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Курбатов Д.Г. Риск развития гиперплазии и рака предстательной железы при акромегалии // Проблемы эндокринологии.-2010.-№5, том 56.-с.30-32.

29. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Современные методы гормональной стимулирующей терапии нарушений сперматогенеза у мужчин // Вестник репродуктивного здоровья.-2010.-№3-4.-с.9-13.

30. Роживанов Р. В., Кравцова Н. С., Тишова Ю. А., Курбатов Д. Г. Применение хорионического гонадотропина для стимуляции сперматогенеза у мужчин // Вестник репродуктивного здоровья.-2010.-№3-4.-с.34-35.

31. Роживанов Р. В. в соавт. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание // под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. – М.: «Гэотар-Медиа», 2011.-752 с.

32. Дедов И. И., Роживанов Р. В., Рожинская Л. Я., Воронцов А. В., Курбатов Д. Г. Половая функция мужчин с гормонально активными и «неактивными» аденомами гипофиза // Врач. - 2011. - №7. - с. 90-92.

33. Марова Е. И., Арапова С. Д., Жимирикина М. Л., Роживанов Р. В. Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга / в кн. Болезнь Иценко-Кушинга // под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. – М.: УП Принт, 2011.- с. 141-173.

34. Rozhivanov R., Kurbatov D. Causes and methods of correction of primary

resistance to erectile dysfunction therapy with PDE-5 inhibitors // Journal of Men's health.-2011.-Vol. 8.- №3. - P. 211.

35. Rozhivanov R., Kurbatov D. Sexual disorders therapy in men with pituitary adenoma // Journal of Men's health.- 2011.-Vol. 8.- №3. - P. 223.

36. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Причины и способы устранения исходной резистентности к терапии эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа // Проблемы эндокринологии.-2011.-№5 – с. 42-45.

37. Дедов И. И., Курбатов Д. Г., Роживанов Р. В., Лепетухин А. Е., Дубский С. А., Гончаров Н. П. Применение пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата при синдроме гипогонадизма и его осложнениях у мужчин // Урология. -2011.-№6 – с. 54-61.

38. Роживанов Р. В., Рожинская Л. Я., Курбатов Д. Г. Половая функция мужчин с аденомами гипофиза // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» - РФ, Москва, 27-31 мая 2012 – с. 500.

39. Роживанов Р. В., Рожинская Л. Я., Курбатов Д. Г. Катамнез пациентов с гипогонадизмом в исходе аденом гипофиза, получающих андрогенную заместительную терапию // Материалы Первого национального форума «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» - РФ, Ростов-на-Дону, 18-19 октября 2012 – с. 214-215.

40. Роживанов Р. В. Андрогены / в кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ 2-е издание, исправленное и дополненное // под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г. А. – М.: Литтерра, 2013.- с. 137-141.

41. Роживанов Р. В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / в кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ 2-е издание, исправленное и дополненное // под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г. А. - М.: Литтерра, 2013.- с. 754-775.

42. Роживанов Р. В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии / в кн. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок // под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г. А. – М.: Е-нота, 2013.- с. 615-625.

43. Роживанов Р. В. Опыт применения пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата при гипогонадизме, ожирении и метаболическом синдроме у мужчин // Ожирение и метаболизм.-2013.-№1 – С. 43-45.

44. Роживанов Р. В., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Курбатов Д. Г. Экстрагенитальные преимущества андрогенной заместительной терапии у пациентов с гипогонадизмом в исходе аденом гипофиза // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" - РФ, Москва, 25-28 мая 2014 – с.441.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6-ти глав, выводов, практических рекомендаций, ограничения исследования, списка сокращений, указателя литературы, включающего 29 отечественных и 109 зарубежных источников, и приложения. Работа иллюстрирована 54 рисунками, и 73 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении нейроэндокринных заболеваний. Однако, половые расстройства, возникающие при этих заболеваниях, значительно снижающие качество жизни пациентов и уменьшающие их репродуктивный потенциал, остаются долгое время не выявленными вследствие как частого умалчивания больными беспокоящих проблем, так и недостаточного внимания со стороны врачей. Кроме того, детально не изучена распространенность различных видов нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза [11,25,26].

Часто встречающимися опухолями гипофиза являются пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома и «неактивная» аденома [11,22]. При этих опухолях происходит развитие не только гипогонадизма, связанного с негативным воздействием аденомы на гипофиз, но и изменений в мужской половой системе, обусловленных специфическим действием избыточной выработки гормонов опухолью [10,11].

1.1 Состояние мужской половой системы при пролактиноме

Пролактиномы преобладают среди опухолей гипоталамо-гипофизарной области и составляют до 45% из числа аденом гипофиза [31, 112]. Они встречаются в 6-10 случаях на миллион населения в год [64]. В зависимости от диаметра выделяют микроаденомы (менее 1 см) и макроаденомы (более 1 см) [38]. У мужчин частота микро- и макроаденом примерно одинакова [71, 76].

В исследованиях на животных было показано, что нормальные уровни пролактина (Прл) необходимы для работы яичек, а также для роста и развития добавочных половых органов, поскольку для этого процесса необходимо синергичное взаимодействие Прл с тестостероном и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) [69]. В

физиологических условиях Прл потенцирует действие ЛГ, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. В клетках Лейдига Прл вовлечен в процессы поддержания клеточной морфологии, снижения активности ароматазы и процессы стимуляции стероидогенеза и продукции андрогенов [38].

Влияние Прл на сперматозоиды включает обмен ионов кальция и/или транспорт сперматозоидов в составе эякулята и из придатков, а также процессы энергетического метаболизма в сперматозоидах, поддержание нормальной подвижности и прикрепления к ооциту и снижение времени капацитации [38]. В физиологических условиях Прл связывается с клеточными мембранами сперматозоидов, регулируя энергетический метаболизм и физиологические процессы, в первую очередь - подвижность [37]. В семенных пузырьках Прл выполняет роль ионофора кальция, который запускает метаболические процессы и увеличивает подвижность сперматозоидов после эякуляции [43]. Совместное назначение ЛГ и Прл в эксперименте в большей степени повышает содержание тестостерона в плазме крови, чем при назначении только ЛГ. Также Прл увеличивает массу яичек и семенных канальцев. Под влиянием Прл усиливаются обменные процессы в яичке. Прл тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в ПЖ за счет торможения активности 5α -редуктазы, в результате чего изменяется обмен андрогенов, что приводит к стимуляции секреции железы [51].

Установлено, что Прл так же оказывает прямое стимулирующее действие на количество рецепторов ЛГ в клетках Лейдига, тогда как в результате уменьшения его секреции на фоне приема бромкриптина может наступить угнетение секреции андрогенов. При исследовании функции клеток Лейдига по реакции на введение 2000 ЕД хорионического гонадотропина (ХГ) у 11 здоровых мужчин, было отмечено, что при индуцированной гипопролактинемии выявляется более низкий базальный уровень тестостерона с более высокой реакцией этого гормона на введение ХГ. Полученные результаты показали, что гипопролактинемия препятствует стероидогенезу в клетках Лейдига, и потеря эффекта Прл в отношении стероидогенеза в яичках вызывает снижение базальных уровней тестостерона.

Таким образом, Прл играет важную роль в стероидогенезе в клетках Лейдига здоровых мужчин [109].

В основе патологии мужской половой системы при пролактиноме лежат два состояния – гиперпролактинемия и гипогонадизм. При этом гиперпролактинемия, в том числе опухолевого генеза, приводит к формированию синдрома гипогонадизма. При гиперпролактинемии в результате ингибирования пульсаторного выделения гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и, следовательно, гонадотропной секреции, снижаются уровни тестостерона. Выявлено значительное снижение секреции ЛГ, определяемого в сыворотке крови взятой из нижнего каменистого синуса, в ответ на введение ГнРГ у пациентов с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой [17]. Имеются предположения о снижении секреции, уменьшении частоты и амплитуды пульсации ЛГ при гиперпролактинемии, вследствие уменьшения количества рецепторов к ГнРГ в гипофизе [70,81].

Нередко при гиперпролактинемии имеются клинические признаки гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона. Это объясняется возможной редукцией конверсии тестостерона в дигидротестостерон в результате блокады 5α -редуктазы повышенными уровнями Прл [118].

У мужчин уровень Прл может быть повышен в течение нескольких лет, при этом симптомы заболевания проявляются не всегда. В результате, средний возраст диагностики гиперпролактинемии у мужчин может на 10 лет превышать возраст выявления заболевания у женщин [102, 103].

У мужчин с пролактиномой НПФ проявляются снижением либидо, эректильной дисфункцией (ЭД), нарушением фертильности [44,54]. С одной стороны, данные жалобы могут вызывать некоторый психологический дискомфорт при перспективе обращения к врачу, с другой – не являются специфичными именно для гиперпролактинемии, что суммарно может приводить к более позднему установлению диагноза. К сожалению, большинство работ, оценивающих естественное течение гиперпролактинемии, ассоциированной с наличием микроаденомы,

проводилось только с включением женщин, поэтому особенности течения заболевания у мужчин остаются менее изученными.

НПФ являются основными клиническими проявлениями гиперпролактинемии у мужчин. Эти расстройства включают ЭД, нарушения эякуляции, оргазма и снижение полового влечения [28,56,82]. Также к клиническим проявлениям заболевания относятся уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие, гинекомастия [5]. Часто причиной первого посещения врача у мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения, то есть имеет место более поздняя диагностика на стадии зрительных нарушений [76].

В ретроспективном исследовании 53 взрослых мужчин с пролактиномой и идиопатической гиперпролактинемией было продемонстрировано, что доминирующие клинические симптомы у 57% пациентов обусловлены именно эндокринными расстройствами (снижение или отсутствие либидо/потенции - 47%, гинекомастия - 6%, галакторея - 2%, снижение роста волос на лице - 2%) [134].

Так, в работе Vuvat и соавт. (1997) гиперпролактинемия была выявлена у 27 из 850 мужчин с ЭД и у 13 из 124 пациентов с преждевременной эякуляцией (ПЭ) [39]. О высокой частоте гиперпролактинемии (19,3%) среди мужчин с половыми расстройствами так же сообщается в работе N. Grafeille и соавт. (1987) [88]. При этом различные авторы часто связывают наличие повышенного уровня Прл с низким уровнем тестостерона [60, 94].

По данным Г.И. Козлова (1990) для пациентов с пролактиномой, у которых заболевание возникло после пубертата, характерно снижение либидо, вплоть до полной потери интереса к половой сфере. Наблюдается ослабление эрекции, исчезновение эякуляций и оргазма, уменьшение оволосения на лице и теле. Нередко эякуляция не наступает ни при каких обстоятельствах, также как в случаях резко выраженного гипогонадизма и анорхизма. Но, несмотря на отсутствие либидо, часть пациентов (40%) сохраняют способность вызывать адекватные эрекции дополнительными воздействиями на эрогенные зоны, благодаря чему они могут

проводить половые акты, что говорит о наибольшей устойчивости эрекции составляющей копулятивного цикла [15].

Доля половых расстройств у мужчин, связанных с нарушениями секреции Прл, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) составляет, по ряду литературных данных, около 1% [80], тогда как Spark и соавт. (1980) сообщили о наличии гиперпролактинемии у мужчин с ЭД в 14% случаев из 188 обследованных [128]. Однако исследований по распространенности НПФ у мужчин с гиперпролактинемией в научной литературе немного и оценить ее в полной мере представляется затруднительным.

Гиперпролактинемия так же является одной из ведущих причин мужского бесплодия [6, 29]. В его структуре до 15-20% случаев ассоциировано с повышенным уровнем Прл [112]. Однако роль повышенной концентрации Прл в возникновении мужского бесплодия до настоящего момента окончательно не установлена. Изучение данной проблемы осложняется тем, что повышенные уровни Прл часто сопровождаются нарушением секреции гонадотропинов и тестостерона. Тем не менее, у 20% мужчин с бесплодием и гиперпролактинемией уровень тестостерона находится в пределах нормальных показателей [40]. Спорным остается вопрос и о значении Прл в регуляции сперматогенной функции яичек. Известно, что в яичках Прл связывается со специфическими рецепторами только в клетках Лейдига [38]. Моделируя стероидогенез в этих клетках, Прл, возможно, способен опосредованно влиять на гормональную регуляцию сперматогенеза [10]. Кроме того, в качестве механизма влияния гиперпролактинемии на сперматогенез рассматривается блокировка деления сперматоцитов, в результате чего развивается олигозооспермия и нарушения подвижности и морфологии сперматозоидов [67].

В исследовании Okada H., и соавт. (1996 г.) по изучению влияния гиперпролактинемии на свойства эякулята было включено 264 мужчины с олиго-, астено- и тератозооспермией, при этом ни один из пациентов не предъявлял жалоб на галакторею или нарушения эрекции. После многократных измерений концентрации Прл в сыворотке крови, в 15 случаях (5,7%) была диагностирована гиперпро-

лактинемия (≥ 10 нг/мл). После нормализации уровня Прл никаких изменений в концентрации сперматозоидов, их подвижности или морфологии отмечено не было. Авторы исследования заключили, что бессимптомная гиперпролактинемия не оказывает значительного влияния на изменение параметров сперматогенеза, а измерение уровня Прл у пациентов с бесплодием должно быть рекомендовано с целью раннего выявления аденомы гипофиза [119]. Но в другом исследовании при изучении влияния повышенного уровня Прл на параметры сперматогенеза было показано, что повышенный уровень Прл влияет на количество сперматозоидов [87]. К сожалению, в литературе встречаются мало исследований, посвященных изучению морфологии сперматозоидов у мужчин с гиперпролактинемией. Только в 2 работах описана морфологическая структура сперматозоидов у таких пациентов [33,52], в связи с чем проблема морфологического исследования эякулята у мужчин с гиперпролактинемией представляется одной из актуальных проблем мужского бесплодия.

Таким образом, несмотря на то, что Прл играет определенную роль в регуляции процесса сперматогенеза, механизмы участия Прл в процессе созревания и развития сперматозоидов окончательно не установлены.

Гинекомастия и галакторея у мужчин с гиперпролактинемией встречается достаточно редко, что связано с отсутствием предшествующей стимуляции грудных желез эстрогенами. Так, по данным Franks и соавт. (1983), обследовавших 28 мужчин с пролактиномой и гиперпролактинемией, у 17 больных полностью отсутствовали и либидо и потенция, у остальных НПФ были менее выражены. У 13 больных был снижен тургор яичек, уменьшено оволосение лица и гениталий, и только у 3 была выявлена гинекомастия, но случаев галактореи отмечено не было [83].

Установлено, что Прл так же регулирует процессы развития, роста и дифференциации клеток предстательной железы [58]. Эксперименты *in vivo* показали, что Прл оказывает независимый от тестостерона эффект в отношении роста и функции простаты [58]. Однако, Colao A. и соавт. (2004) было проведено 2-летнее

исследование мужчин в возрасте 20-30 лет с пролактиномами, в котором авторы показали отсутствие изменений в объеме простаты по сравнению с контрольной группой. Данное исследование позволило заключить, что наблюдающееся в некоторых случаях увеличение объема простаты при гиперпролактинемии у мужчин вызвано не Прл *per se*, а, скорее, является следствием нарушения выработки тестостерона и дигидротестостерона, которое часто сопутствует гиперпролактинемии [51].

Следует отметить, что основная форма Прл, циркулирующего в крови, представляет собой полипептидную цепочку, состоящую из 199 аминокислотных остатков, связанных 3-мя дисульфидными мостиками, молекулярной массой 23 кДа. Но помимо преобладающей мономерной формы Прл (монПРЛ), формирующей основной пул циркулирующего в крови гормона (85%), определяются варианты Прл с большей молекулярной массой - высокомолекулярного Прл. К ним относятся big-пролактин с молекулярной массой 50 кДа; big-big или макропролактин (макроПРЛ) с молекулярной массой 150-170 кДа [10].

Что касается клинической картины, то, при макропролактинемии чаще всего встречается несоответствие симптомов гиперпролактинемии и уровня общего Прл сыворотки крови [101]. Считается, что макроПРЛ не оказывает непосредственного повреждающего влияния на репродуктивную функцию [14]. При значительной гиперпролактинемии с преобладанием макроПРЛ, абсолютное содержание монПРЛ может значительно превышать норму, что является причиной развития клинической симптоматики. Кроме того, в ряде случаев при тщательном исследовании пациентов, выясняется, что макропролактинемия может встречаться на фоне уже имеющихся нарушений репродуктивной системы [14]. Так, Vallette-Kasic S. и соавт. (2002) при исследовании 106 пациентов с макропролактинемией отметили, что у 3 из 6 (50%) мужчин отмечались ЭД и снижение либидо на фоне нормального уровня тестостерона крови [132].

Таким образом, типичная симптоматика гиперпролактинемии гораздо реже встречается среди пациентов с макропролактинемией. Учитывая тот факт, что

микроаденома гипофиза может выявляться у 10% здорового населения без клинических проявлений, неудивительно, что среди пациентов с макропролактинемией, имеющих образования гипофиза, чаще обнаруживается макроаденома [32,91].

При этом в клинической практике наблюдаются случаи, когда при выявлении опухоли на стадии зрительных нарушений в крови определяется высокая ("опухолевая") секреция Прл, а какие-либо эндокринные симптомы отсутствуют - так называемая клинически "неактивная" пролактинома. Это объясняется секрецией Прл высокой молекулярной массы 50-60 и 150 кДа, которые биологически мало активны. Tritos N. и соавт. (1998) описали двух мужчин с аденомами гипофиза, секретирующими значительные количества 50-60 кДа Прл. У обоих пациентов половая функция была сохранена, несмотря на его высокие уровни. Результаты исследования ночной тумесценции соответствовали норме, подтверждая то, что значительная гиперпролактинемия не отражается на половой функции пациентов. Следовательно, у каждого пациента мужского пола с пролактиномой, сохраняющего адекватную половую функцию в присутствии высоких уровней Прл должна подозреваться гиперпролактинемия за счет его высокомолекулярной формы [130].

Таким образом, многочисленные исследователи установили, что гиперпролактинемия у мужчин сочетается с симптомами гипогонадизма: снижением либидо, ЭД, бесплодием; реже с гинекомастией и галактореей. Могут также отмечаться: женский тип распределения подкожной жировой клетчатки, уменьшение объема и тургора яичек, умеренные и сильные головные боли. Следовательно, лечение пациентов с пролактиномой направлено на достижение восстановления нормальной концентрации Прл, фертильности и НПФ, а так же уменьшение массы опухоли.

В настоящее время, препараты, используемые в клинической практике для терапии пролактиномы, относятся к группе агонистов дофамина. Терапия агонистами дофамина является наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза за-

болевания. Механизм действия лекарственных препаратов, используемых при лечении гиперпролактинемии, объясняется их способностью связывать и активировать D_2 рецепторы лактотрофов. При использовании агонистов дофамина снижается синтез и секреция Прл, уменьшаются размеры лактотрофов, а так же подавляется пролиферация клеток [48,72,73,120,133].

Так, в работе Colaio A. и соавт. (2004) была оценена эффективность каберголина при лечении гиперпролактинемии различного генеза у 51 мужчины [52]. На фоне терапии каберголином в течение 24 месяцев в средней дозе 1,5 мг/нед была отмечена нормализация уровня Прл у 75,6% мужчин с макроаденомами, и у 80% - с микроаденомами [52]. Максимальный диаметр опухоли уменьшился на $73,7 \pm 22,6\%$ при макроаденомах и на $72,8 \pm 28,3\%$ при микроаденомах. Показано значительное уменьшение объема опухоли даже у пациентов с повышенным уровнем Прл на фоне лечения. В данном исследовании уровень тестостерона нормализовался у 68,6% мужчин. Отмечалось увеличение объема семенной жидкости, количества и подвижности сперматозоидов более чем у 80% больных. Все пациенты хорошо переносили терапию, побочные эффекты в виде тошноты и головокружения были отмечены у 4,5% обследуемых.

Хороший эффект от терапии каберголином был отмечен и в других исследованиях у мужчин с гиперпролактинемией опухолевого генеза, в том числе и при гигантских пролактиномах [35,57,68,122].

В более поздних исследованиях так же сообщается об улучшении половой функции и восстановлении сперматогенеза у мужчин с гиперпролактинемией при терапии каберголином [7, 68]. Тем не менее, данные об эффективности агонистов дофамина в отношении сперматогенеза до настоящего времени ограничены небольшими исследованиями. При анализе исследований последних лет, затрагивающих проблему ухудшения сперматогенеза у мужчин с гиперпролактинемией и его восстановления после лечения каберголином, квинаголидом или бромокриптином, отмечаются значимые положительные изменения в отношении количест-

ва, подвижности и морфологии сперматозоидов, причем наиболее хорошие результаты были достигнуты на лечении каберголином [66].

Так, в открытом проспективном исследовании с участием 43 мужчин с гиперпролактинемией (вследствие наличия микро- и макропролактином) и бесплодием (при отсутствии гипогонадизма), получающих лечение каберголином, параметры сперматогенеза анализированы спустя 12 и 24 месяца лечения. После 12 месяцев терапии каберголином улучшение показателей сперматогенеза отмечалось у всех пациентов, однако большинство параметров оставались в той или иной степени нарушенными по сравнению с группой контроля. После 24 месяцев терапии улучшение параметров сперматогенеза до аналогичных таковым в группе контроля было отмечено у всех мужчин с микропролактиномами и у 75,6% пациентов с макропролактиномами, у которых при лечении каберголином была достигнута нормализация уровня Прл. Объем эякулята и количество сперматозоидов восстанавливались раньше, чем остальные параметры сперматогенеза. При этом у 53% пациентов после года лечения все еще сохранялись низкие показатели количества и подвижности сперматозоидов [69].

Kawano M. и соавт. (1996) так же проводили терапию агонистами дофамина у мужчин с микропролактиномами и бесплодием. Через 4 месяца терапии бромкриптином было отмечено не только уменьшение микроаденомы, но и увеличение количества живых сперматозоидов. Таким образом, бромкриптин также являлся эффективным в отношении лечения олигоспермии при гиперпролактинемии [97].

Nair S. и соавт. (2008) описали два клинических случая анэякуляции при пролактиноме и гипогонадизме, для лечения которых использовались агонисты дофамина. Терапия привела к инволюции микроаденомы, нормализации уровней Прл и тестостерона, восстановлению сексуальной функции. Таким образом, пролактиному, в редких случаях проявляющуюся анэякуляцией, можно лечить агонистами дофамина с положительным эффектом [116].

Терапию агонистами дофамина начинают с низких доз с последующим увеличением для уменьшения развития побочных эффектов и развития резистентности. Учитывая, что после сокращения размеров опухоли происходит увеличение чувствительности к агонистам дофамина, при положительной динамике дозу препаратов постепенно уменьшают до поддерживающей, так как было отмечено, что восстановление фертильности более эффективно происходит в условиях нормального, но не подавленного уровня Прл [53]. Возможна полная отмена препарата при нормализации уровня Прл, а при рецидиве гиперпролактинемии необходимо возобновление его приема. При наличии микропролактиномы, после нормализации уровня Прл требуется наблюдение: определение Прл один раз в год, и проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при клинических признаках роста аденомы или значительном увеличении уровня Прл [53]. Так, было продемонстрировано возникновение рецидива гиперпролактинемии в 32,6% случаев при микропролактиномах и в 43,3% - при макропролактиномах. При МРТ-исследовании ни у одного пациента не было выявлено продолженного роста опухоли, только у 7 мужчин с рецидивом были выявлены НПФ [53].

Вопрос о необходимости лечения пациентов с макропролактинемией остается дискуссионным. По данным Vallette-Kasic S. и соавт. (2002), у 21 из 45 пациентов с макропролактинемией (47%), получавших терапию агонистами дофамина (20 из них получали бромкриптин 2,5-15 мг/день, 1 – квинаголид 0,075-0,15 мг/день), отмечалось снижение уровня Прл до нормальных значений. Данное снижение, по мнению исследователей, происходило преимущественно за счет низкомолекулярных форм гормона [132].

При неэффективности агонистов дофамина используется хирургическое лечение. Стандартным методом хирургического лечения пролактином, как микро-, так и макро-, является трансфеноидальная трансназальная аденомэктомия [93]. Краниотомия в настоящее время используется редко, в случаях невозможности проведения трансфеноидальной аденомэктомии из-за расположения опухоли, и в случаях гигантских и инвазивных опухолей с супраселлярным, параселлярным

или необычным интракраниальным распространением [100]. Недавно был описан успешный опыт изменения стандартного трансфеноидального доступа, который обеспечивал возможность транскраниального подхода даже для ранее недоступных образований с проращением в пещеристую пазуху и параселлярную область [59]. Хирургическое лечение гигантских и агрессивных пролактином не всегда бывает эффективно независимо от используемой хирургической техники или опыта нейрохирурга. Поэтому целью оперативного вмешательства в таких случаях является уменьшение объема опухоли и симптомов, связанных с масс-эффектом [104].

Результаты хирургического лечения зависят как от опыта нейрохирурга, так и от размеров опухоли. Суммируя данные 50 исследований, в 1596 из 2137 (74,7%) случаев прооперированных микроаденом и в 755 из 2226 (33,9%) случаев макроаденом отмечалась хирургическая ремиссия, т.е. уровень Прл нормализовался в течение 1-12 недель после операции. Критерии адекватности хирургического лечения в данных исследованиях были довольно вариабельны [86]. Похожие результаты были получены Zervas N. и соавт. (1984): 74% для микроаденом и 30% для макроаденом [138].

В исходе хирургического лечения пролактином после достижения нормопрولاктинемии восстанавливалась и половая функция [30, 114]. Часто половая функция нормализуется даже при немного повышенных уровнях Прл, но риск повторного развития синдрома гиперпрولاктинемии высок, этих пациентов нельзя считать окончательно излеченными [30, 114]. У пациентов с макроаденомами гипогонадотропный гипогонадизм может развиваться до или во время оперативного вмешательства. Так, из 36 пациентов с макропрولاктиномами и нормальной дооперационной гонадотропной функцией гипофиза, только у 78% она осталась сохранной. Ни у одного из пациентов с дооперационным гипогонадизмом не было улучшения после хирургического лечения [116]. Но по данным Wolfsberger S. (2003) хирургическое лечение является эффективным в отношении пролактином у мужчин и устраняет НПФ и бесплодие [137].

Использование радиотерапии для лечения пролактином ограничено [86]. Высокая эффективность агонистов дофамина и осложнения радиотерапии привело к тому, что лечение радиотерапевтическими методами относится к третьей линии. Чаще всего к данному методу лечения прибегают в случаях резистентности к агонистам дофамина и наличия противопоказаний к оперативному вмешательству. При наличии остаточной аденоматозной ткани больших размеров использование радиотерапии является обоснованным. Однако в случаях остаточной ткани с инвазией в пещеристый синус лучше использовать стереотаксическую радиотерапию [86].

При любом методе терапии пролактиномы, особого внимания требуют пациенты, у которых при достижении нормопролактинемии уровень тестостерона остается сниженным и присутствует клиническая симптоматика гипогонадизма, что диктует необходимость его устранения. Так, Fuse H. и соавт. (1990) проводили андрогенную стимулирующую терапию у 5 пациентов препубертатного возраста и у 3 - постпубертатного с гиперпролактинемическим гипогонадотропным гипогонадизмом. У пациентов в препубертате были жалобы на недоразвитие наружных гениталий, а у больных в постпубертате - уменьшение либидо и бесплодие. Средний объемы яичек составлял 7,8 мл и 20 мл, соответственно. Уровни ЛГ в большинстве случаев были в пределах нормы, а ФСГ снижены. Диапазон базального уровня Прл в крови составлял 92-1070 нг/мл. Базальный уровень тестостерона был ниже нормы у всех пациентов. После терапии ХГ уровень тестостерона плазмы увеличился в большинстве случаев. Появление сперматозоидов в эякуляте в группе препубертата отмечалось лишь у 1 пациента, но у всех постпубертатных пациентов была достигнута нормализация сперматогенеза [84].

Ribeiro R. и соавт. (2009) для устранения симптомов гипогонадизма у 14 мужчин с пролактиномой, получающих терапию агонистами дофамина, применяли препарат антиэстрогена кломифен 50 мг/день перорально в течение 12 недель. Тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ и Прл были измерены до терапии, через 10 дней, 4, 8 и 12 недель после начала лечения. Десять пациентов (71%) ответили на

терапию кломифеном. Уровни тестостерона увеличились от 201 ± 22 до 457 ± 37 нг/дл, 436 ± 52 нг/дл, и 440 ± 47 нг/дл через 4, 8, и 12 недель, соответственно, ($p < 0,01$). Уровни эстрадиола так же значительно увеличились и достигли максимума через 12 недель. Уровни ЛГ увеличились от $1,7 \pm 0,4$ до $6,2 \pm 2,0$ ЕД/л, $4,5 \pm 0,7$ ЕД/л, и $4,6 \pm 0,7$ ЕД/л через 4, 8, и 12 недель, соответственно ($p < 0,05$). Уровни ФСГ так же увеличились. Уровни Прл оставались неизменными. Кроме того, улучшилась половая функция и показатели эякулята у пациентов с астеноспермией. Таким образом, кломифен восстанавливал нормальные уровни тестостерона и улучшал подвижность сперматозоидов у большинства мужчин с пролактиномой и гипогонадизмом на фоне терапией агонистами дофамина. При этом восстановление функции яичек не зависело от уровня Прл [125].

Кроме того, Mascarell S. и соавт. (2007) наблюдали 3-х мужчин у которых уровни Прл сыворотки превышали 10000 нг/мл. У пациентов были выявлены большие опухоли, выпадения полей зрения и гипогонадотропный гипогонадизм. Применение агонистов дофамина у всех пациентов привело к уменьшению опухоли с устранением хиазмальных симптомов и устранением головных болей. Однако уровни тестостерона не нормализовались. Авторы сделали вывод, что применение агонистов дофамина приводит лишь к уменьшению размеров пролактиномы, однако далеко не всегда нормализует тестостерон, поэтому необходимо раннее начало андрогенной терапии [111].

Однако, существуют данные о том, что андрогенная терапия способна вызывать дальнейшее повышение уровня Прл путем ароматизации тестостерона в эстрадиол, хотя частота возникновения данного феномена неизвестна [85, 123]. Так, Sodi R. и соавт. (2005) описали случай индуцирования гиперпролактинемии на фоне андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона. Мужчина с ожирением, гипогонадизмом и гиперпролактинемией в возрасте 18-ти лет подвергся трансфеноидальной аденомэктомии по поводу супраселлярной макроаденомы гипофиза. Исследователями было зарегистрировано повышение уровней Прл на фоне андрогенной терапии, и его снижение при ее отмене, что позволило

предположить возможность повторного роста опухоли после андрогенной терапии [127].

Таким образом, синдром гиперпролактинемии у мужчин с пролактиномой является одной из наиболее актуальных проблем нейроэндокринологии, андрологии и урологии. В арсенале врача присутствуют как современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, так и различные эффективные методы лечения. Тем не менее, целый ряд вопросов клинической симптоматики и терапии мужчин с пролактиномой требует дальнейшего изучения.

1.2 Состояние мужской половой системы при соматотропиноме

Соматотропиномы встречаются реже пролактином и приводят к развитию акромегалии. Чаще всего акромегалией заболевают люди в репродуктивном возрасте 20-40 лет, но наблюдается ее развитие и у лиц старше 50 лет. Распространенность акромегалии на 1 миллион населения составляет 50 - 70 случаев и ежегодно фиксируется 3-4 новых. Точную цифру распространенности данного заболевания указать трудно, в связи с тем, что время от появления первых признаков акромегалии до установления диагноза колеблется от 5 до 15 лет [9].

К сожалению, НПФ у мужчин с соматотропиномой уделяется мало внимания, хотя были описаны случаи их возникновения при акромегалии [131]. В своем исследовании авторы так же описали эффективность применения комбинированной терапии ХГ и менопаузальным гонадотропином (МГ) для половой и репродуктивной реабилитации таких пациентов.

Кроме того, мало внимания уделяется изучению влияния терапии основного заболевания на развитие гипогонадизма и НПФ. Так, в единичном исследовании была изучена эффективность и безопасность стереотактической радиотерапии у пациентов с акромегалией в отношении возможного влияния на последующее развитие НПФ. В исследование было включено 83 пациента с акромегалией (52 женщины и 31 мужчина, в возрасте $42,6 \pm 1,2$ год). У 60,2% пациентов терапия оказалась эффективной и не приводила к развитию серьезных побочных эффектов. Риск развития гипогонадизма *de novo* составлял 3,6 (95%ДИ 0-8,6)% [106].

В зарубежных исследованиях внимание в основном уделяется негативному воздействию СТГ на ПЖ [98]. Благодаря гиперпродукции СТГ, при акромегалии происходит рост всех органов и тканей, что обуславливает появление основных клинических симптомов заболевания: постепенного изменения внешности, деформации скелета и суставов с возникновением остеоартритов, появления неврологических нарушений, миопатии, артериальной гипертензии, поражения сердечно-сосудистой системы вследствие кардиомегалии, нарушения углеводного, липидного и минерального обменов и др. Продуцируемый в избытке СТГ индуцирует повышенную секрецию ростовых факторов, в основном инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), который в большом количестве вырабатывается в печени, а также местную продукцию других ростовых факторов и группы белков, связывающих ИФР-1 (БСИФР) и др. Гиперфункция оси СТГ - ИФР-1 приводит к гиперплазии мягких тканей, паренхимы и стромы всех внутренних органов, в том числе и ПЖ [9,98]. Кроме того, вследствие гиперпродукции ростовых факторов отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований. Показано, что частота развития доброкачественных и злокачественных опухолей различной локализации у больных акромегалией превышает таковую в общей популяции [9,90,98,99,121,135].

В нескольких клинических исследованиях было выявлено значительное увеличение частоты заболеваний ПЖ у пациентов с акромегалией, по сравнению с общей популяцией [46,47,61,136]. Так, у 78,3% пациентов с акромегалией гиперплазия простаты встречалась при повышении ИФР-1 до 531 ± 34 нг/мл, и у 90% больных - при повышении ИФР-1 до $682,4 \pm 67,4$ нг/мл (норма 50-250 нг/мл) [46,47].

Как уже было отмечено, при акромегалии происходит гиперпродукция ростовых факторов, что в конечном счете ведет к андрогеннезависимой гиперплазии ПЖ [61,136]. В норме развитие и рост ПЖ в первую очередь зависит от тестостерона, фермента 5-а редуктазы и более активного метаболита тестостерона – дигидротестостерона, которые также могут провоцировать пролиферацию клеток

[63]. Увеличение ПЖ при акромегалии происходит у пациентов всех возрастов, и не зависит от уровня тестостерона. Кроме того, у пациентов с акромегалией отмечается повышенное выявление кальцификатов ПЖ (50%, в то время как в контрольной группе – 20%) [47].

Тот факт, что ИФР-1, ИФР-2 и БСИРФ играют важную роль в процессах, происходящих в ПЖ, доказан, но детали продолжают активно изучаться [46,61,113]. Установлено, что ИФР-1 и ИФР-2 играют ведущую роль в пролиферации нормального, а также и опухолевого эпителия ПЖ. Предполагается их участие в развитии рака ПЖ [47,63,136]. Получены данные о повышении содержания ИФР-1, БСИРФ-2, в плазме крови у больных с раком ПЖ [42,92,108]. Так, уровни БСИРФ-3 обратно коррелируют с риском развития рака ПЖ, а уровень ИФР-1 у больных раком ПЖ повышен на 7-10% по сравнению с группой контроля [89,126]. Тем самым ИФР-1 характеризуется как независимый предиктор риска развития рака ПЖ [42]. БСИРФ-2 и БСИРФ-3, являющиеся резервом ИФР-1 в крови, видимо, играют противоположные роли в процессах, связанных с ростом ПЖ [45,92,96,124].

Таким образом, хроническая гиперпродукция СТГ с активацией СТГ-ИФР-1 оси, может привести к нарушению баланса ростовых факторов в ПЖ и являться основной причиной развития ее гиперплазии при акромегалии. Так, по данным исследования, проведенным Colao A. и соавт. (1998), у пациентов с акромегалией (активной, или в ремиссии) отмечается статистически значимое увеличение ПЖ по сравнению с группой контроля [46]. В исследование было включено 46 пациентов в возрасте 26–74 лет с акромегалией (30 из них в активной фазе заболевания, 10 – после лечения акромегалии, и 6 пациентов с недостаточностью гормона роста). Контрольная группа состояла из здоровых 30-ти летних мужчин. Уровень СТГ у больных акромегалией составлял $18,1 \pm 2,5$ нг/мл (норма $3,8 \pm 0,25$ нг/мл); ИФР-1 531 ± 34 нг/мл, а у пациентов после лечения на пробе с нагрузкой глюкозой - ниже 2,5 нг/мл, ИФР-1 – в пределах нормальных возрастных значений. У 28 из 46 пациентов с акромегалией отмечалось наличие гипогонадизма (60,8%). По ре-

зультатам проведенного ультразвукового исследования (УЗИ) ПЖ, у пациентов с акромегалией отмечалось увеличение переднезаднего и поперечного диаметров железы, а также объема переходной зоны, по сравнению с контрольной группой. Объем ПЖ был статистически значимо больше у больных в активной фазе акромегалии по сравнению с контрольной группой ($41,7 \pm 3,2$ и $21,9 \pm 1,4$ мл; $p < 0,0001$), а также пациентами, прошедшими лечение ($23,6 \pm 1,6$ мл; $p < 0,0001$), и пациентами с СТГ-недостаточностью ($17,5 \pm 1,1$ мл; $p < 0,0001$). Объем ПЖ коррелировал с длительностью заболевания ($r = 0,606$; $p < 0,0001$) и возрастом пациентов ($r = 0,496$; $p < 0,0001$), в то время как в контрольной группе он коррелировал только с возрастом ($r = 0,476$; $p < 0,01$) и уровнем ИФР-1 ($r = -0,448$; $p < 0,05$). Гиперплазия ПЖ ($V > 30$ мл) была диагностирована у 58% больных акромегалией и 26,6% в контрольной группе. Морфологические изменения ПЖ, включая узлы, кальцификацию, кисты и воспаление семенных пузырьков, встречались значительно чаще также у больных акромегалией, чем в группе контроля (78,2% и 23,3%; $p < 0,05$). Однако случаев рака ПЖ во всех исследуемых группах выявлено не было. В результате был сделан вывод о том, что хроническая гиперпродукция СТГ и ИФР-1 является причиной гиперплазии, но не рака простаты.

Поскольку основной причиной гиперплазии ПЖ при акромегалии является повышенное содержание ростовых факторов в плазме крови, в другом исследовании Colaio A. и соавт. (2000) оценивали роль снижения уровней СТГ и ИФР-1 у пациентов с акромегалией на фоне хирургической или медикаментозной терапии в регрессе гиперплазии ПЖ [49]. Сравнивался объем ПЖ у 23 пациентов с активной фазой акромегалии (СТГ = $117,9 \pm 17,7$ мЕ/л; ИФР-1 = $920,1 \pm 60,8$ нг/мл), в возрасте 29–70 лет ($50,0 \pm 2,8$). Гиперплазия ПЖ при акромегалии, как и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), диагностировалась при превышении ее объема выше 30 мл, и в начале исследования была выявлена у 11 пациентов. Уровень ПСА у обследуемых пациентов был нормальный.

После двух лет лечения уровни ИФР-1 и СТГ снизились - СТГ с $111,3 \pm 22,2$ до $4,5 \pm 1,2$ мЕд/л ($p = 0,002$), ИФР-1 с $884,8 \pm 63,4$ до $223,1 \pm 41,1$ нг/мл в подгруппе,

получавшей хирургическое лечение, и с $911,3 \pm 113,8$ до $236,0 \pm 28,2$ нг/мл в подгруппе, лечившийся хирургически и/или препаратом соматостатина-ланреотидом ($p < 0,05$). В то же время уровни ПСА не изменились. Объем ПЖ уменьшился у всех 16 пациентов, достигших компенсации заболевания ($p = 0,03$). При этом не отмечалось значимой разницы между пациентами, лечившимися хирургически (объем простаты уменьшился с $38,3 \pm 5,2$ до $32 \pm 3,7$ мл), и получавшими консервативную терапию ланреотидом (с $25,8 \pm 3,4$ до $21,6 \pm 2$ мл). У 6 из 16 пациентов, достигших ремиссии акромегалии, до начала исследования была выявлена гиперплазия ПЖ, и у 4-х из них объем железы к концу 2 года терапии нормализовался. В то же время ни у одного из 5 пациентов с диагностированной гиперплазией ПЖ в начале исследования, не достигших ремиссии акромегалии, нормализации объема ПЖ не наблюдалось (до лечения $28,5 \pm 3,9$ после 2-х лет терапии $35,7 \pm 5,6$ мл). Когда пациентов разделили на группы согласно возрасту, обнаружилось, что у 8 лиц старше 50 лет, достигших ремиссии заболевания через 2 года терапии, объем ПЖ не изменился, не смотря на одинаковое снижение уровней СТГ и ИФР-1 в обеих группах (объем ПЖ $71,3 \pm 8,8$ мл до лечения и $67,6 \pm 11,9$ мл после). За все время исследования не было клинически, эхографически и цитологически доказанных случаев развития рака ПЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперплазия ПЖ, но не рак, часто встречается при акромегалии, а также о том, что ось СТГ - ИФР и возраст независимо ассоциированы с развитием данного процесса [49].

Так, при обследовании 1239 больных акромегалией, показано, что, не смотря на повышение у них смертности от онкологических заболеваний, частота развития рака ПЖ не превышала таковую по сравнению с общей популяцией [121]. Аналогичная картина наблюдается как у пациентов с повышенным уровнем СТГ и ИФР-1, так и у компенсированных больных, и не зависит от давности установления диагноза. Похожие данные получены и в группах больных акромегалией, с разной степенью активности заболевания [46,47,63]. В других исследованиях данных о наличии риска развития рака ПЖ у пациентов с акромегалией так же не

получено [90,99,108,135]. Таким образом, в настоящее время доказано увеличение частоты гиперплазии ПЖ у больных акромегалией. При этом увеличения частоты развития рака ПЖ у больных акромегалией не наблюдается, но требуются дальнейшие исследования с морфологической верификацией.

Следует отметить, что одновременное воздействие СТГ и тестостерона может вызывать более выраженное увеличение ПЖ, в связи с чем более пристального наблюдения требуют пациенты с акромегалией, получающие андрогенную заместительную терапию [50].

Таким образом, учитывая небольшое количество литературных данных, состояние мужской половой функции и методы коррекции ее нарушений при соматотропиноме требует дальнейшего изучения.

1.3 Состояние мужской половой системы при кортикотропиноме

Кортикотропинома может возникать в любом возрасте, однако, наиболее часто она развивается в возрасте от 18 до 45 лет в период наибольшей половой активности. При этом мужчины страдают этим заболеванием в 3 раза реже, чем женщины [2, 21]. Наличие кортикотропиномы приводит к развитию болезни Иценко-Кушинга (БИК), распространенность которой составляет 1 случай заболевания на 100 тыс. - 1 млн. населения в год [4].

Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин с кортикотропиномой обусловлены наличием двух основных этиопатогенетических факторов – гипогонадизма и гиперкортицизма [34]. Уменьшение содержания тестостерона в сыворотке крови связано как с прямым влиянием на клетки Лейдига повышенного уровня кортизола, который угнетает их ответ на ЛГ, так и с нарушением секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Стимуляция гонадолиберинном у больных БИК достаточно повышает уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке крови [4]. При развитии гипогонадизма у мужчины с кортикотропиномой отмечается снижение полового влечения; урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций; пролонгированный половой акт; ослабление яркости или отсутствие оргазма; отсутствие семяизвержения или уменьшение объема эякулята; гинекомастия;

уменьшение оволосения на теле и лице; истончение волос на голове; бледность кожных покровов и усугубляется остеопения или остеопороз. При лабораторном обследовании отмечается снижение уровня тестостерона до 12 нмоль/л и менее в сочетании со сниженными концентрациями гонадотропинов. В спермограмме выявляются олигоспермия и астеноспермия, обуславливающие значительное снижение фертильности пациентов [34].

Следует отметить, что не только кортикотропинома, но и некоторые виды ее терапии могут приводить к развитию гипогонадизма. В своем исследовании Манченко О. В. и соавт. (2006) при применении протонотерапии с целью лечения БИК, демонстрируют развитие вторичного гипогонадизма в 45% случаев [19].

Однако не у всех мужчин с кортикотропиномой происходит развитие гипогонадизма. Учитывая, как правило, небольшие размеры опухоли, гонадотропин-продуцирующая функция гипофиза может не нарушаться, кроме того, при кортикотропиноме под воздействием АКТГ так же усиливается синтез надпочечниковых андрогенов, что может приводить к некоторому нивелированию андрогенного дефицита [34].

Но, даже у мужчин с отсутствием гипогонадизма половая и другие системы подвергаются негативному воздействию высоких концентраций глюкокортикоидных гормонов (гиперкортицизма), что само по себе приводит к НПФ. Под воздействием гиперкортицизма нарушается эндотелиальная функция сосудов, что еще в большей степени усугубляет нарушения эрекции [65]. К сожалению, данных по распространенности НПФ у больных с БИК в литературе не представлено. По данным некоторых исследователей она может составлять до 75% [4].

При этом гиперкортицизм, негативно воздействуя на иммунную систему, приводит к манифестации или к обострению инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и мужских половых органов [18,24]. В последнее время появились работы, указывающие на то, что течение гиперкортицизма до и после лечения основного заболевания часто осложняется симптомами вторичного иммунодефицита. Развитие вторичного иммунодефицита связано с длительными мета-

болическими эффектами избытка глюкокортикоидов [18,24]. Так, в ЭНЦ РАМН была проведена работа по изучению вторичного иммунодефицита у 87 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания [18]. Среди обследованных у 79% пациентов были обнаружены следующие симптомы вторичного иммунодефицита: распространенная пиодермия (в т.ч. фурункулез, рецидивирующий герпес у 30% пациентов, грибковые инфекции у 7%, хронический пиелонефрит у 27%, воспалительные процесс органов малого таза у 74% и длительно незаживающие раны у 17% пациентов.

Таким образом, при БИК на половую функцию мужчины одновременно воздействуют несколько негативных факторов, что диктует необходимость в одновременном их устранении. При этом основными задачами терапии являются полное устранение гипогонадизма и гиперкортицизма - восстановление либидо и потенции, повышение мышечной силы, лечение или профилактика остеопороза, а так же восстановление фертильности. Устранение гипогонадизма достигается назначением терапии препаратами тестостерона. На фоне терапии андрогенами у пациентов нормализуется половая функция, уменьшается остеопороз, анемия, улучшается углеводный обмен. К числу положительных эффектов андрогенов при БИК относится их анаболическое действие на мышцы. У мужчин с гипогонадизмом при лечении андрогенами улучшаются настроение и общее самочувствие [1,28].

Для восстановления фертильности у больных с гипогонадотропным гипогонадизмом и БИК возможно так же применение андрогенной стимулирующей терапии препаратами гонадотропинов. У большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом без повреждения сперматогенного эпителия яичек лечение этими препаратами приводит к улучшению сперматогенеза и восстановлению фертильности [1].

Martin-Du Pan R. и соавт. (1995) изучали влияние гонадотропинов и тестостерона на сперматогенез после аденомэктомии. Для индуцирования сперматогенеза применялись ХГ и МГ в течение 3-х месяцев у пациента с азооспермией,

оперированного по поводу БИК с положительным эффектом. Однако азооспермия возникла вновь, когда ХГ заменили на тестостерон, несмотря на продолжение лечения ФСГ, что свидетельствует о необходимости использования препаратов ХГ для репродуктивной реабилитации [110].

Наряду с терапией гипогонадизма, должны проводиться мероприятия направленные на устранение гиперкортицизма и лечение вызванной им сопутствующей инфекционно-воспалительной патологии [18]. Следует отметить, что применение комплексного подхода к терапии половых и репродуктивных нарушений у мужчин с БИК в подавляющем большинстве случаев позволяет полностью реабилитировать пациентов [4]. Тем не менее, целый ряд вопросов ведения мужчин с кортикотропиномой требует дальнейшего изучения. Остается не установленным влияние андрогенной терапии на кортикотропиному, а так же риск развития НПФ при различных видах лечения БИК.

1.4 Состояние мужской половой системы при гормонально «неактивной» аденоме

На долю «неактивной» аденомы приходится 25-43% всех гипофизарных аденом. В общей популяции частота «неактивных» аденом составляет примерно 50:1000000 населения. Эти опухоли чаще выявляются в среднем возрасте, главным образом между 40 и 50 годами, и независимо от пола [12, 20]. Термин «неактивная» аденома объединяет морфологически разные типы опухолей, наличие которых не сопровождается повышением каких-либо известных гипофизарных гормонов, и, соответственно отсутствует клиническая картина эндокринных нарушений [12]. Однако, несмотря на то, что «неактивные» аденомы не сопровождаются гиперсекреторными синдромами, они могут проявляться различной степенью выраженности гипофизарной недостаточности вследствие сдавления опухолью нормальной гипофизарной ткани, и, в частности, гипогонадотропным гипогонадизмом. Развитие гипогонадизма у мужчин приводит к нарушениям половой и репродуктивной функции. При ретроспективном анализе 136 историй болезни больных «неактивной» аденомой у 74% мужчин было выявлено снижение

полового влечения и эректильная дисфункция, при этом гипогонадотропный гипогонадизм выявлялся у 60% больных [12].

Данные о негативном влиянии «неактивной» аденомы на мужскую половую и репродуктивную функцию были представлены и зарубежными исследователями [62,74,79]. Так, Ellegala D. и соавт. (2003) обследовали мужчин с гормонально «неактивными» и гипогонадизмом. У 31 (46,3%) из 67 мужчин с гипогонадизмом отмечалась анемия. Так, у пациентов с гипогонадизмом средний уровень гематокрита составил 39,9%, по сравнению с 45,6% у лиц с нормальными уровнями тестостерона ($p < 0,001$). У мужчин с макроаденомами наиболее часто отмечались как анемия, так гипогонадизм. Анемия была связана с низким уровнем тестостерона, и ее выраженность коррелировала с размером опухоли (OR 19, 95%ДИ 4,86-77,03). При этом пациенты, получающие заместительную терапию тестостероном, имели более высокий уровень гематокрита, по сравнению с мужчинами с не леченым гипогонадизмом. Таким образом, исследование продемонстрировало прямую корреляцию между уровнем тестостерона и гематопозом, а так же наличие высокого риска развития гипогонадизма у мужчин с «неактивной» аденомой гипофиза и необходимость его устранения [74].

Ferrante E. и соавт. (2006) ретроспективно оценили данные обследования 295 пациентов с гормонально «неактивными» аденомами гипофиза. Основные симптомы были представлены нарушениями полей зрения (67,8%), головной болью (41,4%) и гипогонадизмом (43,3%), что авторы объясняют преимущественным выявлением макроаденом (96,5%) [79].

Cury M. и соавт. (2009) также обследовали 104 пациента с гормонально «неактивными» аденомами гипофиза. В результате гипопитуитаризм и нарушения полей зрения были выявлены в 89% случаев. Так, дефицит гормона роста был выявлен у 81,4% пациентов, гипогонадизм у 63,3%, надпочечниковая недостаточность у 59,5%, гипотиреоз у 20,4%, и гипопролактинемия у 16,7%. 93% опухолей являлись макроаденомами. Экстраселлярное распространение аденомы наблюдалось в 83,8% случаев. Полученные данные демонстрируют высокую рас-

пространенность гипогонадизма у пациентов с гормонально «неактивными» аденомами гипофиза [62].

При этом трансфеноидальная аденомэктомия, проведенная по поводу «неактивной» аденомы, приводит как к восстановлению функции гипофиза, так и к ее нарушению. Так, из 223 пациентов послеоперационный гипопитуитаризм был выявлен у 0, 7,2 и 13,6% лиц с диаметрами опухоли <20, 20-29, и ≥ 30 мм, соответственно ($p = 0,005$) [77].

Однако, детальных данных о частоте встречаемости конкретных НПФ у пациентов с «неактивными» аденомами гипофиза в литературе не представлено, так же не оценена эффективность и безопасность методов лечения аденомы в отношении половой и репродуктивной реабилитации мужчин, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Приведённые литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по состоянию мужской половой системы, нарушениям половой и репродуктивной функции у больных аденомами гипофиза, свидетельствуют о значительном прогрессе в плане изучения данной проблемы. Использование современного диагностического алгоритма с достаточно объемным комплексным обследованием позволяет довольно точно определить причину нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. Вместе с тем, некоторые данные по распространенности, структуре и связи нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с характером течения основного заболевания требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении данной проблемы новые рубежи для научной деятельности.

Представляется целесообразным проведение исследований с целью тщательной оценки всех звеньев мужской половой системы у мужчин с гормонально активными и «неактивными» аденомами гипофиза, а так же разработки безопасных терапевтических алгоритмов, направленных не только на устранение собственно патологического процесса в гипофизе, но и на восстановление утраченной половой функции и репродуктивного потенциала.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Планирование и дизайн исследования

Для реализации поставленной цели и задач было проведено 4 этапа исследования:

1. **Одномоментное сплошное исследование** с целью проведения скрининга нарушений половой и репродуктивной функции, а так же оценки состояния половых органов у мужчин с аденомами гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, «неактивная» аденома), изучения их связи с развитием и прогрессированием основного заболевания. Программа исследования предусматривала изучение эпидемиологии и клинических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин.

Критерии включения:

1. Мужской пол.
2. Гетеросексуальная ориентация.
3. Возраст 18 и более лет.
4. Наличие полового партнера и попыток половой жизни.
5. Наличие аденомы гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, «неактивная» аденома).

Критерии исключения:

1. Недееспособные субъекты.
2. Подозрение на серьезное психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию.
3. Наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах.
4. Наличие в анамнезе попыток терапии основного заболевания (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, «неактивной» аденомы).

Всего в исследование было включено 194 пациента: 65 мужчин с пролактиномой, 72 - с соматотропиномой, 29 - с кортикотропиномой и 28 – с гормонально «неактивной» аденомой.

Из-за гетерогенности групп по возрасту, были сформированы две сопоставимые группы сравнения (принцип формирования стратификационная рандомизация), включивших по 30 мужчин с отсутствием заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и соответствующим вышеуказанным критериям включения и исключения.

При обработке данных, больные с ЭД и снижением либидо объединялись в одну группу - НПФ, поскольку по мнению большинства исследователей в основе патогенеза этих нарушений лежат сходные механизмы, а сами расстройства в большинстве случаев сочетаются друг с другом [1,15,25,26].

Учитывая, что патогенез тератоспермии и астеноспермии многообразен [1], а так же тот факт, что данные нарушения выявлялись почти у всех больных с опухолями гипофиза, результаты сперматологического обследования анализировались в зависимости от наличия олигоспермии.

2. Ретроспективное исследование с целью изучения состояния мужской половой и репродуктивной функции в исходе терапии основного заболевания (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, «неактивной» аденомы). Программа исследования предусматривала изучение влияния медикаментозной терапии, хирургического лечения и радиотерапии в отношении развития гипогонадизма, нарушений сперматогенеза и НПФ. Поскольку исследование являлось ретроспективным, отсутствовала возможность детализации и подробной оценки в динамике конкретного нарушения половой функции, в связи с этим к НПФ относили любые расстройства эрекции, полового влечения, эякуляции, оргазма, а так же снижение частоты половых контактов. Сведения получали из историй болезни пациентов. Программа исследования не предусматривала назначения экспериментальных методов лечения.

Критерии включения:

1. Мужской пол.
2. Гетеросексуальная ориентация.
3. Возраст 18 и более лет.
4. Наличие полового партнера и попыток половой жизни.
5. Наличие аденомы гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, «неактивная» аденома).
6. Наличие попыток терапии основного заболевания (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, «неактивной» аденомы).

Критерии исключения:

1. Недееспособные субъекты.
2. Подозрение на серьезное психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию.
3. Наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах.

Всего в исследование было включено 132 пациента: 51 мужчина с пролактиномой, 40 - с соматотропиномой, 21 - с кортикотропиномой и 20 - с гормонально «неактивной» аденомой.

3. Проспективное когортное исследование в параллельных группах с целью оценки эффективности и безопасности применения андрогенной заместительной и стимулирующей терапии нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, гормонально «неактивная» аденома) для разработки рациональных лечебных алгоритмов. Программа исследования предусматривала изучение влияния лечения основного заболевания на мужскую половую систему и аденому гипофиза и не предусматривала назначения экспериментальных методов терапии.

Критерии включения:

1. Мужской пол.
2. Гетеросексуальная ориентация.

3. Возраст 18 и более лет.
4. Наличие полового партнера и попыток половой жизни.
5. Наличие аденомы гипофиза в настоящий момент или в анамнезе (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, «неактивная» аденома).

6. Наличие патологии мужской половой системы.

Критерии исключения:

1. Недееспособные субъекты.
2. Подозрение на серьезное психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию.
3. Наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах.
4. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
5. Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе, острые или хронические заболевания печени.
6. Заболевания почек с почечной недостаточностью.
7. Любые злокачественные образования.
8. Повышенный уровень гемоглобина и гематокрита
9. Повышенный уровень общего ПСА
10. Противопоказания к половой активности (пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней, нестабильной стенокардией или стенокардией, связанной с половым актом, выраженной сердечной недостаточностью в течение последних 6 месяцев, неконтролируемой аритмией, гипотонией (<90/50 мм. рт. ст.), неконтролируемой артериальной гипертензией (> 170/100 мм. рт. ст.), выраженными нарушениями внутрисердечной проводимости, или инсультом в течение последних 6 месяцев).
11. Подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям исследователя или медицинского персонала.
12. Использование не предусмотренных протоколом исследования методов половой и репродуктивной реабилитации (допускался прием препаратов агони-

стов дофаминовых рецепторов при условии неизменности терапии в процессе исследования).

Всего в исследование был включен 31 пациент: 9 мужчин с пролактиномой, 11 - с соматотропиномой, 4 - с кортикотропиномой и 7 - с «неактивной» аденомой.

Дизайн исследования изначально не предполагал наличие группы контроля, поскольку было бы не этичным отказывать пациентам с гипогонадизмом в половой и репродуктивной реабилитации. Однако из мужчин соответствующих критериям включения и исключения, не получавших андрогенную терапию при наличии рекомендаций была сформирована группа сравнения включившая 15 человек. Из них 8 мужчин с пролактиномой (наличие опухоли), 3 - с соматотропиномой (состояние после оперативного лечения, полная ремиссия отсутствует), 1 - с кортикотропиномой (состояние после протонотерапии, ремиссия) и 3 - с «неактивной» аденомой (2 – с наличием опухоли, 1 – состояние после оперативного лечения, продолженный рост отсутствует). Основной причиной, по которой пациенты группы сравнения не получали андрогенную терапию являлось собственное желание мужчины достичь самостоятельного восстановления утраченной половой функции.

При необходимости репродуктивной реабилитации в основной группе нами использовалась стимулирующая андрогенная терапия препаратом «Хорионический гонадотропин», а при отсутствии такой необходимости андрогенная заместительная терапия (АЗТ) препаратами тестостерона, таблица 1. При неэффективности андрогенной терапии в отношении ЭД, дополнительно проводилось симптоматическое лечение препаратами ингибиторов ФДЭ-5 в индивидуально подобранных дозах.

Таблица 1. Характеристики используемой андрогенной терапии

Препараты	Сроки наблюдения	n
Заместительная андрогенная терапия		
1. Омнадрен-250 (Polfa, Польша) или Сустанон-250 (Organon, Нидерланды) - 1 мл в/м 1 раз в 2-4 нед.* 2. Небидо (Bayer Schering Pharma, Германия) - 4 мл внутримышечно 1 раз в 8-16 нед.* 3. Андрогель 50 (Solvay Pharma, Нидерланды) наружно (область живота, плечей и надплечий), ежедневно.**	1-3 года	4 - пролактинома (наличие опухоли); 7 - соматотропинома (состояние после оперативного лечения, полная ремиссия отсутствует у 2); 4 - кортикотропинома (состояние после протонотерапии, ремиссия); 4 - НАГ (1 – наличие опухоли, 1 – состояние после оперативного лечения, продолженный рост отсутствует, 2- состояние после оперативного лечения, продолженный рост). Итого 19.
Стимулирующая андрогенная терапия		
1. Хорионический гонадотропин (Московский эндокринный завод, РФ) или Прегнил (Organon, Нидерланды) в дозе 1000-2000 ЕД внутримышечно 1 раз в 3 дня.***	3-6 мес.	5 - пролактинома (4-наличие опухоли, 1- состояние после оперативного лечения, ремиссия); 4 - соматотропинома (состояние после оперативного лечения, полная ремиссия отсутствует у 2); 3 - НАГ (1 – наличие опухоли, 2 – состояние после оперативного лечения, продолженный рост отсутствует). Итого 12.

* Интервал определялся путем оценки уровня общего тестостерона перед очередной инъекцией (целевым значением являлось 12 нмоль/л).

** Доза определялась путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак на фоне применения препарата (целевым значением являлось 12-33 нмоль/л).

*** Доза определялась путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак после инъекции препарата (целевым значением являлось 12-33 нмоль/л).

Сроки наблюдения пациентов находящихся на АЗТ составили от 1 до 3 лет (за исключением 2-х больных, у которых потребовалась отмена терапии из-за повышения уровня ПСА), а на стимулирующей терапии - от 3 до 6 месяцев. В работе приводятся исходные данные обследования (до назначения терапии) и резуль-

таты, полученные при последнем текущем обследовании, но до назначения симптоматического лечения ЭД, поскольку длительность терапии у пациентов была разной.

4. Поскольку основным методом долгосрочного лечения пациентов с гипогонадизмом и аденомами гипофиза является АЗТ, так как длительная стимулирующая терапия гонадотропинами несет определенные риски, **в четвертом исследовании проведена оценка катамнеза пациентов, получающих АЗТ препаратами тестостерона.** Критерии включения и исключения были аналогичны третьему исследованию.

Из 237 мужчин с аденомами гипофиза, включенных во все исследования, после лечения основного заболевания, у 86 (36,3%) сформировался устойчивый синдром гипогонадизма, и присутствовали абсолютные показания для назначения АЗТ, рисунок 1.

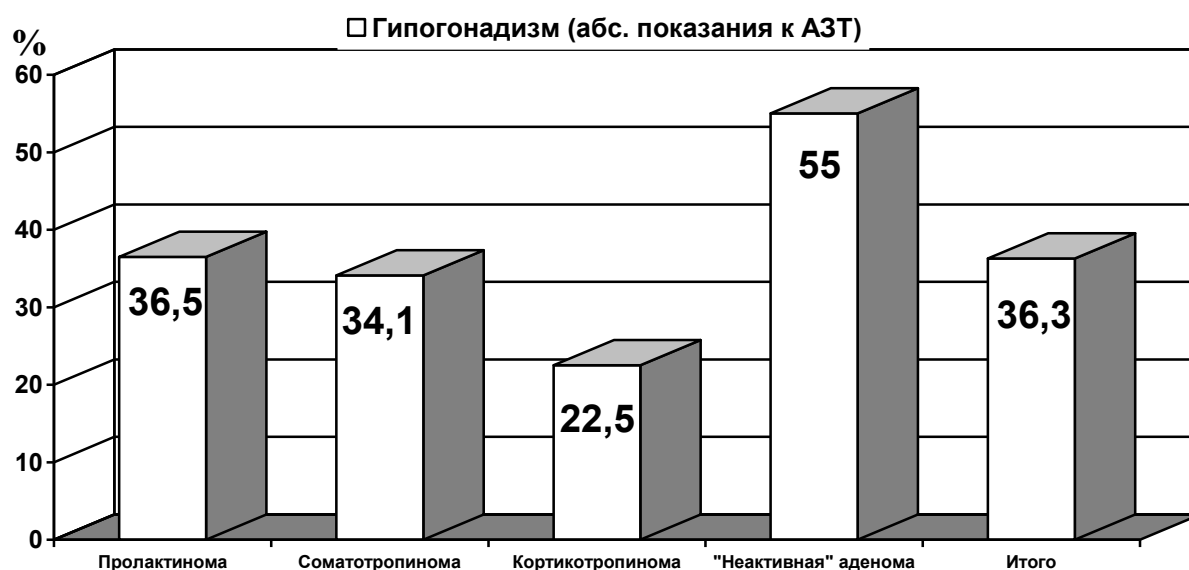


Рисунок 1. Распределение пациентов с устойчивым синдромом гипогонадизма в исходе аденом гипофиза

Из этих мужчин, препараты тестостерона были противопоказаны 4-м (4,6%). 82 пациентам были даны рекомендации по АЗТ. Катамнез 9 (11%) из них отследить не удалось, в связи с изменением места жительства и невозможностью явки на обследование. Итого, катамнез был оценен у 73 больных с аденомами гипофиза, получивших рекомендации по лечению препаратами тестостерона на

протяжении 1-6 лет. В анамнезе у этих лиц присутствовали: пролактинома - у 24 человек (ремиссия достигнута у 17), соматотропинома – у 23 (ремиссия достигнута у 13), кортикотропинома - у 9 (ремиссия достигнута у всех) и НАГ – у 17 (продолженный рост у 2-х).

Для всех вышеописанных исследований план обследования включал в себя общеклинические, нейроэндокринологические и андрологические методы обследования, включающие методы функциональной диагностики.

2.2. Характеристики выборки больных

В исследования были включены мужчины (n=237), находящиеся на обследовании и лечении в отделениях нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отд., профессор Рожинская Л. Я.), андрологии и урологии (зав. отд., профессор Курбатов Д. Г.) ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в период с 2005 г. по 2014 г. Принимая во внимание, что нейроэндокринные аденомы гипофиза представляют собой разные патологии (этиологически, патогенетически и клинически), группы пациентов анализировались отдельно.

Характеристики выборок пациентов, включенных в исследования представлены в таблицах 2-5.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в первое (одномоментное сплошное) исследование.

Показатель	Пролактинома (n=65)	Кортикотропинома (n= 29)	Группа сравнения (n=30)	Соматотропинома (n=72)	«Неактивная» аденома (n=28)	Группа сравнения (n=30)
Возраст, лет	34 [25;48]	33 [28;40]	34 [28;49]	47 [37;54]	44 [32;54]	48 [35;53]
ИМТ, кг/м ²	26,8 [24,8;31,0]	27,1 [24,9;32,2]	27,5 [25,1;34,4]	30,4 [27,7;34,4]	25,5 [24,7;34,5]	29,3 [26,0;31,5]
Давность заболевания, лет	5 [4;6]	4 [2;7]	-	10 [5;15]	2 [1;7]	-
Объем аденомы, мм ³	1591 [290;5236]	71 [15;102]		4751 [1575;8774]	3467 [425;9895]	
% микроаденом	35 (23/65)	93 (27/29)		10 (7/72)	32 (9/28)	
% макроаденом	65 (42/65)	7 (2/29)		90 (65/72)	68 (19/28)	
*СТГ, МЕ/л; **АКТГ, пг/мл; ***Прл, ЕД/л	***5622 [1757;16210]	**96,5 [66,4;161,8]		*59,1 [27,5;112,0]	-	
*ИФР-1, нг/мл; **св. кортизол, нмоль/л; ***биоПрл, ЕД/л	***3820 [1340;8272]	**2057 [1075;3176]		*705 [380;997]	-	

Референсные значения: соматотропный гормон (СТГ) 0,0-11,5 МЕ/л; инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) 54,0-210,0 нг/мл; аденокортикотропный гормон (АКТГ) 7,0-66 пг/мл; пролактин (Прл) 60-570 ЕД/л; биологически активный пролактин (биоПрл) 74-385 мЕд/л; кортизол

123-626 нмоль/л.

Таблица 3. Характеристики выборки больных, включенных во второе (ретроспективное) исследование.

Метод лечения	n	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Длитель- ность забо- левания, лет	Срок по- сле лече- ния, годы	Характеристика аде- номы (V, мм ³)	Ремис- сия, %
Пролактинома							
Хирургический*	12	30 [28;32]	27,8 [21,1;30,7]	4 [3;7]	1,0 [1,0;2,5]	100% макроаденома, V=14026 [4250;36266]	50
Медикаментоз- ный (агон. дофамина)	39	34 [27;45]	26,9 [24,8;30,3]	5 [4;6]	2,0 [1,0;2,0]	69% макроаденома, V=1683 [413;3359]	85
Соматотропинома							
Хирургический*	37	43 [37;49]	31,2 [27,5;33,8]	8 [3;12]	1 [0,5;2]	92% макроаденома, V=4748 [1734;8354]	51
Лучевой (теле- гамматерапия)	3	41 [30;43]	26,3 [25,5;28,9]	9 [6;11]	6,0 [1,0;10,0]	100% макроаденома, V=2321 [1776;2784]	66
Кортикотропинома							
Хирургический*	7	29 [21;47]	27,3 [21,9;32,4]	8 [5;9]	2 [1;8]	14% макроаденома, V=122 [51;159]	71
Лучевой (прото- нотерапия)	14	21 [17;33]	25,0 [22,8;27,0]	5 [3;8]	2,0 [1,0;5,0]	7% макроаденома, V=120 [43;156]	79
Гормонально «неактивная» аденома							
Хирургический*	20	52 [40;58]	27,2 [24,2;30,0]	2 [1;7]	1,0 [1,0;1,5]	100% макроаденома, V=13913 [4816;22657]	70

*Трансназальная аденомэктомия

Таблица 4. Характеристика больных, включенных в третье (проспективное когортное) исследование.

Показатель	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=15)
Возраст, лет	43 [32;49]	34,0 [27,0;53,0]
Давность заболевания, лет	4 [2;10]	4 [1;10]
Длительность НПФ, лет	2 [0,5;5]	2 [1;4]
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]	8,5 [6,2;11,4]
ЛГ, ЕД/л	1,05 [0,17;2,00]	2,6 [1,5;3,8]
ФСГ, ЕД/л	1,8 [0,8;2,7]	2,6 [1,6;4,1]

Таблица 5. Характеристика больных, включенных в четвертое (оценка ка-тамнеза АЗТ) исследование.

Показатель	Значение (n=73)
Возраст, лет	39 [29;48]
ИМТ, кг/м ²	29 [26;34]
Общий тестостерон, нмоль/л	4,4 [1,6;8,3]
ЛГ, ЕД/л	1,1 [0,3;2,0]
ФСГ, ЕД/л	1,9 [1,0;2,8]
Распространенность НПФ, %	78 (57/73)

Все включенные в исследования пациенты были обследованы нижеприведенными методами исследования, в том числе в динамике.

2.3 Клинические методы исследования

2.3.1. Общеклинические и нейроэндокринологические методы исследования

Цель исследования – оценка компенсации основного заболевания и наличия его осложнений.

Обследование больного проводилось с использованием специальной карты. В ней регистрировались рост, вес, ИМТ, анамнез, данные биохимических и гормональных показателей сыворотки крови, сведения о состоянии гипоталамо-

гипофизарной области и половой системы.

Верификация нейроэндокринологического диагноза проводилась в соответствии с международными клиническими рекомендациями [41,55,117].

Для оценки объема аденомы гипофиза проводилась магнитно-резонансная томография на аппарате «Magnetom-Impact» (Siemens, Германия) на базе отдела лучевой диагностики ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития (зав. отд. д.м.н. Воронцов А. В.). Напряженность магнитного поля 1 Т1. Исследование проводилось в двух режимах (Т1-, Т2-взвешенные изображения), трех проекциях, с толщиной среза 3 мм. При необходимости использовался режим с инверсионной последовательностью.

Исследование включало в себя следующие диагностические последовательности:

1. Т1-SE (TR = 330мс, TE = 12мс, FA = 70град.), сагиттальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256;
2. Т1-SE (TR = 330 мс, TE = 12мс, FA = 70град.), фронтальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256;
3. Т2-TSE (TR = 5000мс, TE = 119мс, FA = 180град.), аксиальные срезы толщиной 3 - 4мм, матрица 256×256. срезы толщиной 3мм;
4. Т2-TSE (TR = 5000мс, TE = 119мс, PA = 180град.), сагиттальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256;
5. Т2-TSE (TR = 5000мс, TE = 119мс, PA = 180град.), фронтальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256. срезы толщиной 3мм;
6. Постконтрастные изображения Т1-SE (TR = 330мс, TE = 12мс, FA = 70град.), сагиттальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256;
7. Постконтрастные изображения Т1-SE (TR = 330мс, TE = 12мс, PA = 70град.), фронтальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256;
8. Постконтрастные изображения Т1-SE (TR = 330мс, TE = 12мс, PA = 70град.), аксиальные срезы толщиной 3мм, матрица 256×256.

Исследований с контрастным усилением проводились с использованием

парамагнитного контрастного препарата Магневист (Shering, Германия) в дозе 0,1-0,2 мл/кг (0,05-0,1 ммоль/кг) веса.

Объём опухоли рассчитывали по формуле: $(A \times B \times C \times 3,4) : 6$, где А, В, С - размеры опухоли по длине, ширине и высоте в миллиметрах, которые берутся во взаимно перпендикулярных плоскостях. Применяв эту формулу, получали объём опухоли в мм³.

Гормональная диагностика осуществлялась на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (зав. лаб. профессор Гончаров Н. П.). Уровни Прл (биоПрл) и кортизола определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции, уровни ТТГ определялись с помощью автоматической системы «Architect» (Abbott (США)) методом хемилюминесценции. Уровни СТГ и ИФР-1 определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Liason (Италия). Уровни АКТГ определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 (Франция).

Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) определялись на гематологическом анализаторе Beckman coulter «НМХ» (Германия). Концентрация биохимических показателей сыворотки крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Automatic Analyzer 912 BOEHRINGER MANNHEIM («Hitachi», Япония) с использованием стандартных наборов фирмы «Roche» (Германия). Исследования проводились на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (зав. лаб. Ильин А. В.).

Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Скрининг остеопороза осуществлялся путем проведения денситометрии на аппарате Prodigy, GE Lunar (DXA) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией. Измерялись суммарная минеральная плотность костной ткани (МПК, г/см²) поясничного отдела позвоночника (L1-L4), МПК области шейки

бедренной кости, МПК трохантера, суммарная МПК бедренной кости. У пациентов имела место остеопения, если значение Т-критерия составляло от -1 и -2,5, и остеопороз, если значение Т-критерия менее -2,5. Согласно клиническим рекомендациям Российской Ассоциации по остеопорозу (2009 год) у мужчин моложе 50 лет оценка МПК проводилась предпочтительно по Z-критерию.

2.3.2. Общие методы исследования половой системы

Цель исследования – оценка состояния половой и репродуктивной функции.

Анализ сексологического анамнеза:

Анамнез при НПФ является важной составляющей частью клинического обследования больного. Подробные анамнестические данные дают представление о периоде полового созревания, становления половой функции, о качественных и количественных особенностях половой жизни пациентов до и после развития нейроэндокринного заболевания. Всё это позволяет изучить динамику основного патологического процесса, влияние специфической медикаментозной терапии.

В процессе сбора анамнеза анализировалась динамика жалоб пациента, а так же проводилось активное выявление симптомов половых расстройств, поскольку жалобы больных с НПФ не всегда отражают истинную картину патологии, хотя и являются одним из важнейших источников информации, что впоследствии определяет диагностический алгоритм в каждом конкретном случае. Выяснялись основные характеристики НПФ: выраженность и продолжительность, связь с определенной ситуацией или сменой партнера, наличие психотравмирующих факторов, попыток самостоятельного устранения дисфункции, наличие спонтанных эрекций. Кроме того, выяснялись: длительность бесплодия, наличие в прошлом детей у пациента или партнёрши, качественные и количественные особенности половой жизни, а также проводившиеся диагностические и лечебные мероприятия по поводу бесплодия.

Наряду с опросом пациента проводилось анкетирование с помощью Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ-15), см. приложение 1. За-

полнение анкеты осуществлялось совместно с пациентом с разъяснением непонятных ее разделов.

У пациентов с гиперплазией ПЖ проводилось анкетирование шкалой международной системы суммарной оценки симптомов при заболевании ПЖ (IPSS), см. приложение 2.

Физикальное обследование:

Цель исследования – выявление анатомической патологии и оценка клинических проявлений гипогонадизма.

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением ИМТ, оценку кожных покровов, характеристику оволосения, в том числе и лобкового, мышечной системы, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

Пальпация яичек и полового члена проводилась тремя или шестью пальцами, при этом отмечалась болезненность, размеры, форма и консистенция яичек. Длина яичек в норме превышает 4 см, а их объём - 20 см³. Тщательно исследовали головку, тело и хвост придатка, отмечая его болезненность, наличие уплотнений и кистозных образований. Также пальпаторно обследовали семенной канатик и семявыносящий проток с целью выявления расширения вен лозовидного сплетения (при выполнении пробы Вальсальвы), а также наличия семявыносящего протока, уплотнений и узлов в нём. При осмотре и пальпации полового члена обращали внимание на наличие аномалий, способных препятствовать осуществлению полового акта и зачатию (эпи- и гипоспадии, фимоз, искривления, образование бляшек).

Ректальное исследование ПЖ проводилось с целью выявления кист, опухолей, а также уплотнений семенных пузырьков.

2.3.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования половой системы

С целью исследования состояния наружных и внутренних половых органов проводилась ультразвуковая диагностика заболеваний ПЖ, семенных пузырьков,

органов мошонки и полового члена на аппарате Aloka ProSound SSD- α 10 с использованием конвексного датчика с частотой 5-8 МГц, линейного и ректального датчиков с частотой 10 МГц.

Для оценки наличия инфравезикальной обструкции проводилась урофлоуметрия на урофлоурометре Prostalund (Швеция). Анализ урофлоурограммы осуществлялся следующим образом: по кривой определяли значение максимальной объемной скорости мочи (ее максимальную амплитуду) и сопоставляли ее со значением максимальной объемной скорости потока мочи в норме для данного объема выделенной мочи. Исследование считалось информативным лишь в том случае, если объем выделенной мочи был равен или превышал 100 мл. Аналогичным образом по урофлоурограмме определялось время мочеиспускания (длительность кривой) и сопоставлялось с его значением в норме для равного объема выделенной мочи. В случае, если значения максимальной объемной скорости потока мочи и времени мочеиспускания существенно отличались от значений в норме, делался вывод о том, что мочеиспускание нарушено.

Для исключения злокачественных новообразований ПЖ проводилось определение общего ПСА. Уровни ПСА (норма 0-4,0 нг/мл) определялись с помощью автоматической системы «Architect» (Abbott (США)) методом хемилюминесценции. У пациентов с патологическим уровнем ПСА проводилась мультиполярная биопсия ПЖ трансректальным доступом под ультразвуковым контролем, с использованием биопсийного "пистолета".

При лабораторном обследовании состояния половых желез проводилось определение ЛГ, ФСГ, общего тестостерона и эстрадиола в трех аликвотах сыворотки крови. Уровни ЛГ (норма 2,5-11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6-9,7 ЕД/л), тестостерона (норма 12,0-33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 20-240 пмоль/л) определялись на автоматическом анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Гипогонадизм диагностировался при снижении уровня общего тестостеро-

на крови менее 12 нмоль/л (ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations, 2009).

С целью оценки гонадотропной функции гипофиза проводилась проба с аналогом ГнРГ бусерелином по 1 капле в каждую ноздрю. Образцы крови забирались до введения и через 1, 4 и 24 часа после введения препарата. Оценивался пиковый подъем ЛГ и ФСГ. Проба считалась нормальной при повышении уровня гонадотропинов вдвое больше нежели чем исходный.

Сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2001 г. на базе сперматологической лаборатории МГНЦ РАМН (зав. лаб. профессор Курило Л. Ф.) [27]. Учитывая, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, в исследовании оценивались ее наиболее «стабильные» показатели: количество сперматозоидов в 1 млн. эякулята (норма 20 млн. и более), количество морфологически нормальных форм (норма 30% и более), подвижность А+В (норма 50% и более) и количество лейкоцитов в 1 мл эякулята (норма менее 1 млн.). Забор эякулятата осуществлялся в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3-5 суток).

2.4. Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0) [23]. Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни (для двух групп) и теста Краскела-Уоллиса (для 3-х и более групп). Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным призна-

кам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Сравнение зависимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем сравнения частот бинарного признака или путем использования критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а так же связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ И РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН ПРИ АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА

3.1 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с пролактиномой

При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ, а так же показателях состояния половой функции (U-критерий Манна-Уитни), продемонстрировавшие развитие гипогонадотропного гипогонадизма и половой дисфункции у лиц с пролактиномой, таблица 6.

Распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с пролактиномой составила 94% (61/65) и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 20% (6/30), $p < 0,001$ (точный критерий Фишера), рисунок 2.



Рисунок 2. Распространенность гипогонадизма (%) в выборке мужчин с пролактиномой и в группе сравнения

Таблица 6. Результаты обследования пациентов с пролактиномой и группы сравнения

Показатель	Пролактинома (n=65)	Группа срав- нения (n=30)	p
Возраст, лет	34 [25;48]	34 [28;49]	0,67
ИМТ, кг/м²	26,9 [24,8;31,0]	27,5 [25,1;34,4]	0,50
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	19 [17;27]	28 [26;29]	<0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	8 [6;9]	9 [9;9]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	10 [10;10]	10 [9;10]	0,027
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	14 [11;15]	15 [14;15]	0,009
Домен общего сексуального удовлетво- рения (МИЭФ-15), балл	9 [7;10]	10 [9;10]	0,003
Общий тестостерон, нмоль/л	5,1 [2,6;8,0]	16,5 [13,9;18,3]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,2;2,5]	4,3 [3,3;5,4]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	1,9 [1,3;2,4]	4,2 [2,3;5,1]	<0,001

Характеристики гипогонадизма представлены в таблице 7.

Таблица 7. Характеристики гипогонадизма у мужчин с пролактиномой

Показатель	Гипогонадизм (n=64)	Нет гипогонадизма (n=4)	p
Возраст, лет	34 [27;49]	23 [22;26]	0,027
ИМТ, кг/м ²	27,7 [24,8;31,3]	23,6 [20,6;24,9]	0,028
Давность заболевания, лет	5 [4;6]	4 [4;5]	0,78
Объем аденомы, мм ³	1591 [290;5236]	267 [68;3448]	0,24
% микроаденом	33 (20/61)	75 (3/4)	0,12
% макроаденом	67 (41/61)	25 (1/4)	0,12
Прл, ЕД/л	6586 [1990;16390]	957 [647;3414]	0,019
биоПрл, ЕД/л	4230 [1708;14025]	645 [324;3820]	0,049
Общий тестостерон, нмоль/л	4,8 [2,4;7,0]	16,8 [13,9;22,4]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	1,9 [1,2;2,4]	2,7 [2,7;2,8]	0,14
ФСГ, ЕД/л	1,8 [1,2;2,4]	2,9 [2,1;3,7]	0,27
ЭД, %	67 (41/61)	25 (1/4)	0,12
Снижение либидо, %	70 (43/61)	50 (2/4)	0,58

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях Прл, биоПрл, возрасте, ИМТ, при отсутствии различий в давности заболевания, объеме аденомы, уровнях ЛГ и ФСГ (U-критерий Манна-Уитни). При этом отмечалась тенденция к уменьшению уровней гонадотропинов у пациентов с гипогонадизмом. Не было выявлено статистически значимых различий в распространенности ЭД и снижения либидо, числе макро и микроаденом (точный критерий Фишера), но отмечалась тенденция к уменьшению числа микроаденом у лиц с гипогонадизмом и увеличению распространенности либидо и ЭД. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном воздействии гиперпролактинемии на развитие гипогонадизма у лиц с пролактиномой, хотя и влияние возраста не утрачивает своего значения, так же определенное влияние на развитие гипогонадизма оказывает масс-эффект аденомы. Таким образом, характер патогенеза гипогонадизма при пролактиноме у мужчин является многофакторным, при этом сами

факторы патогенеза могут быть подвержены взаимному влиянию. Этим и объясняется отсутствие статистически значимых корреляций в выборке пациентов с пролактиномой между уровнем тестостерона и возрастом ($r=-0,05;p=0,68$), уровнем Прл ($r=-0,16;p=0,21$), биоПрл ($r=-0,14;p=0,43$), давностью заболевания ($r=-0,06;p=0,60$), объемом аденомы ($r=-0,19;p=0,12$). Не было выявлено значимых корреляций между уровнями ЛГ и возрастом ($r=0,09;p=0,49$), ИМТ ($r=-0,08;p=0,57$), уровнями Прл ($r=0,11;p=0,43$), биоПрл ($r=-0,02;p=0,89$), объемом аденомы ($r=-0,03;p=0,83$) и давностью заболевания ($r=-0,19;p=0,18$). Так же не было выявлено корреляций между уровнями ФСГ и возрастом ($r=0,01;p=0,94$), ИМТ ($r=-0,14;p=0,32$), уровнями Прл ($r=-0,02;p=0,88$), биоПрл ($r=-0,30;p=0,11$) и давностью заболевания ($r=-0,01;p=0,95$).

При изучении типов гипогонадизма у мужчин с пролактиномой было установлено, что распространенность гипогонадотропного гипогонадизма составила 77% (50/65), а нормогонадотропного - 17% (11/65), в то время как в группе сравнения по 10% (3/30), $p=0,001$ и $p=0,54$, соответственно (точный критерий Фишера), рисунок 3.

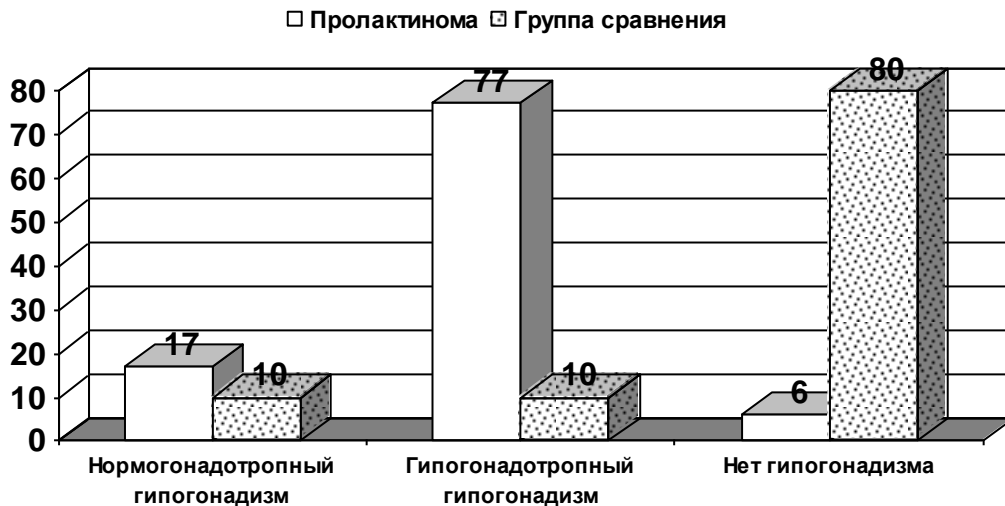


Рисунок 3. Распространенность различных типов гипогонадизма (%) в выборке мужчин с пролактиномой и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма у пациентов с пролактиномой по типам представлены в таблице 8.

Таблица 8. Характеристики гипогонадизма у мужчин с пролактиномой по типам

Показатель	Нормогонадотропный гипогонадизм (n=11)	Гипогонадотропный гипогонадизм (n=50)	P
Возраст, лет	53 [37;58]	33 [25;45]	0,023
ИМТ, кг/м ²	28,4 [24,8;30,9]	27,1 [24,8;32,7]	0,98
Давность заболевания, лет	4 [3;6]	5 [4;7]	0,39
Объем аденомы, мм ³	1142 [413;2659]	1652 [290;5448]	0,50
% микроаденом	36 (4/11)	22 (11/50)	0,44
% макроаденом	64 (7/11)	78 (39/50)	0,44
Прл, ЕД/л	9312 [1423;26560]	5661 [2081;16100]	0,71
биоПрл, ЕД/л	5932 [819;18400]	4176 [1948;14025]	0,87
Общий тестостерон, нмоль/л	5,7 [5,1;9,9]	4,3 [2,4;6,6]	0,025
ЛГ, ЕД/л	3,5 [3,1;4,0]	1,5 [0,8;2,1]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	4,1 [1,5;4,7]	1,8 [1,2;2,3]	0,01
ЭД, %	64 (7/11)	68 (34/50)	1,0
Снижение либидо, %	91 (10/11)	66 (33/50)	0,15

При сравнении результатов обследования у лиц с гипогонадотропным и нормогонадотропным гипогонадизмом были выявлены статистически значимые различия только в возрасте и уровне тестостерона. Статистически значимых различий в ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях Прл и биоПрл выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни). Так же не было выявлено статистически значимых различий в числе макро и микроаденом, распространенности ЭД и снижения либидо (точный критерий Фишера), что свидетельствует об отсутствии различий в патогенезе этих типов гипогонадизма.

Распространенность НПФ у мужчин с пролактиномой составила 65% (42/65) для ЭД, 69% (45/65) для снижения либидо и 9% (6/65) для преждевременной эякуляции (ПЭ). При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 58% (38/65).

Распространенность ЭД в группе сравнения составила 17% (5/30), $p < 0,001$; снижения либидо – 10% (3/30), $p = 0,001$, и ПЭ 13% (4/30), $p = 0,72$ (точный критерий Фишера). Распространенность НПФ в выборке мужчин с пролактиномой и группе сравнения представлена на рисунке 4.

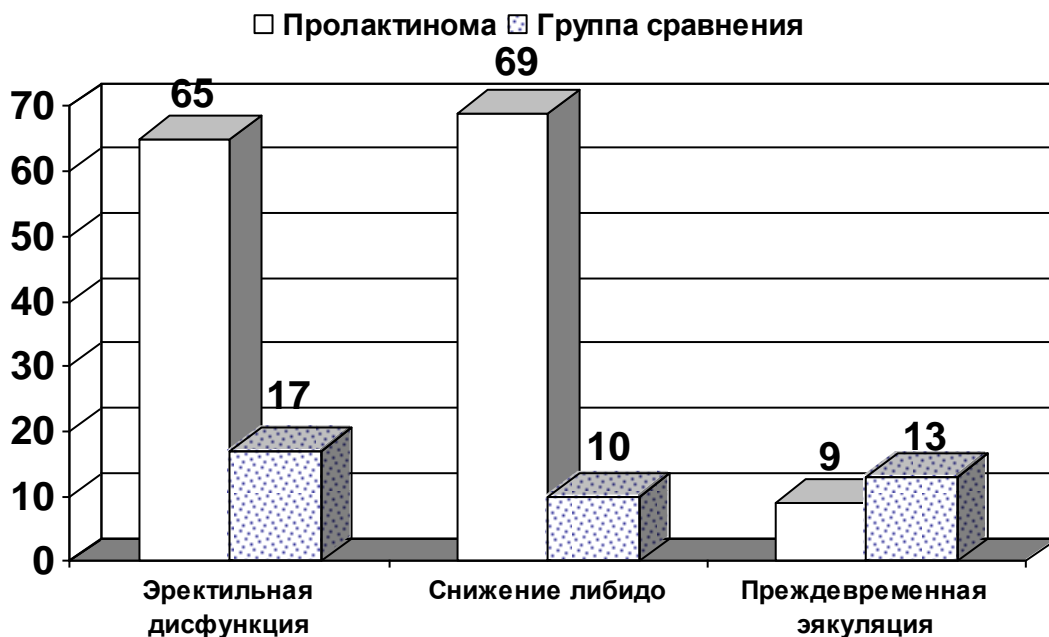


Рисунок 4. Распространенность НПФ (%) в выборке мужчин с пролактиномой и группе сравнения

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном негативном влиянии пролактиномы на мужскую половую функцию.

Характеристики НПФ у пациентов с пролактиномой представлены в таблице 9.

Таблица 9. Характеристики НПФ у мужчин с пролактиномой

Показатель	НПФ (n=48)	Нет НПФ (n=17)	p
Возраст, лет	36 [29;50]	27 [22;41]	0,007
ИМТ, кг/м ²	28,2 [24,8;34,0]	25,5 [24,8;28,5]	0,17
Давность заболевания, лет	5 [4;6]	5 [3;6]	0,81
Давность НПФ, лет	5 [4;6]	-	-
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	19 [15;20]	28 [28;29]	<0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	7 [6;8]	9 [9;9]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	10 [9;10]	10 [10;10]	0,86
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	12 [10;14]	15 [15;15]	<0,001
Домен общего сексуального удов- летворения (МИЭФ-15), балл	8 [6;9]	10 [10;10]	<0,001
Объем аденомы, мм ³	1142 [122;3574]	2176 [952;7390]	0,11
% микроаденом	42 (20/48)	18 (3/17)	0,09
% макроаденом	58 (28/48)	82 (14/17)	0,09
Прл, ЕД/л	3583 [1744;10000]	10560 [2004;27852]	0,17
биоПрл, ЕД/л	2780 [1334;6918]	16942 [6124;24523]	0,06
Общий тестостерон, нмоль/л	5,3 [3,0;8,1]	4,9 [2,2;7,0]	0,48
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,3;2,6]	1,5 [0,7;2,0]	0,13
ФСГ, ЕД/л	1,9 [1,2;3,2]	1,8 [1,3;2,1]	0,35
Гипогонадизм, %	96 (46/48)	88 (15/17)	0,09

При сравнении мужчин с НПФ и отсутствием половой дисфункции были выявлены статистически значимые различия в возрасте, и всех доменах МИЭФ-15, кроме оргазма, рисунок 5. Различий в ИМТ, уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ, Прл и биоПрл, объеме аденомы, давности заболевания, числе микро и макроаденом, распространенности гипогонадизма выявлено не было, что свидетельствует о протективной роли молодого возраста в отношении развития НПФ.

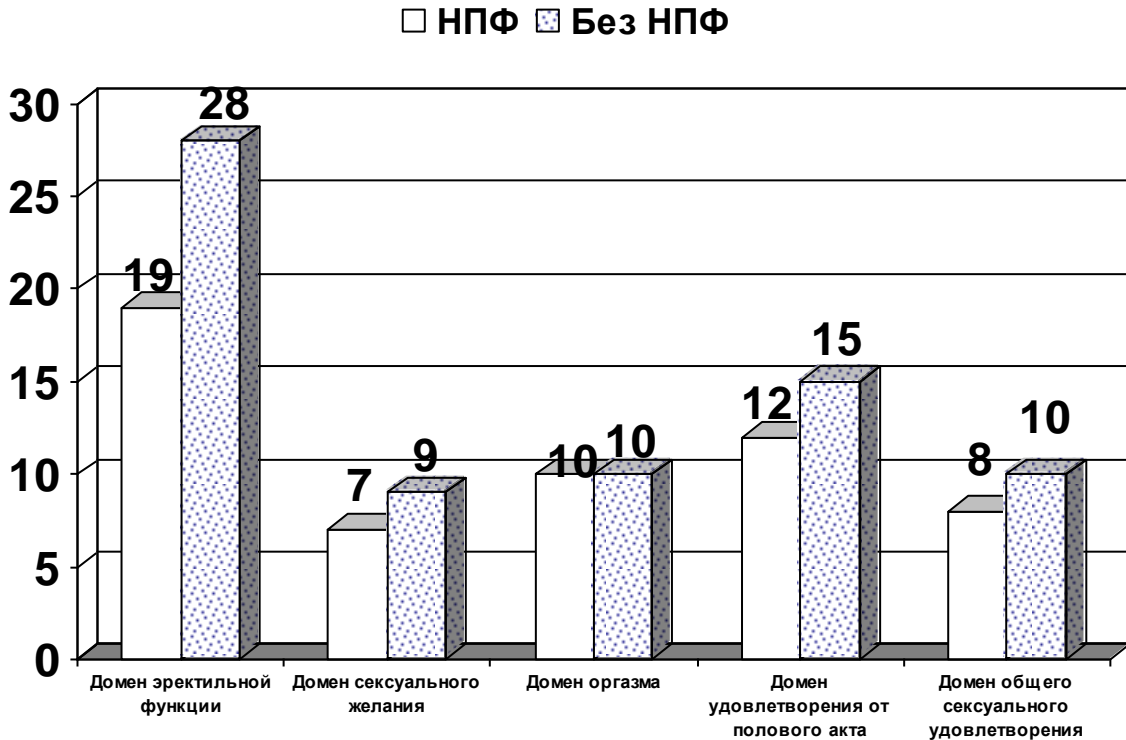


Рисунок 5. Домены МИЭФ-15 (балл) у пациентов с пролактиномой в зависимости от наличия НПФ

В подтверждение вышепредставленных результатов были выявлены обратные статистически значимые корреляции между возрастом и доменом эректильной функции ($r=-0,40;p=0,001$), доменом либидо ($r=-0,42;p=0,000$), доменом удовлетворения от полового акта ($r=-0,41;p=0,001$) и доменом общего сексуального удовлетворения ($r=-0,36;p=0,003$), метод ранговой корреляции по Спирмену.

Наряду с НПФ у пациентов с пролактиномой были оценены основные показатели сперматогенеза, таблица 10.

Таблица 10. Показатели сперматогенеза мужчин с пролактиномой и группы сравнения

Показатель	Пролактинома (n=18)	Группа сравнения (n=19)	p
Возраст, лет	32 [24;40]	30 [26;35]	0,896
ИМТ, кг/м ²	25,8 [24,2;28,7]	28,0 [26,0;34,8]	0,04
Общий тестостерон, нмоль/л	5,3 [3,2;6,1]	16,7 [14,6;18,3]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,1 [1,2;3,1]	4,1 [2,9;4,8]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	2,3 [1,4;4,1]	3,8 [2,3;4,9]	0,06
количество сперматозоидов, млн/мл	43 [10;110]	65 [32;98]	0,29
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	16 [6;24]	31 [17;42]	0,008
% подвижных сперматозоидов А+В	31 [22;39]	48 [27;57]	0,009

При сопоставимости групп по возрасту и клинически незначимым различиям по ИМТ, у лиц с пролактиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом.

Так, в выборке мужчин с пролактиномой распространенность олигозооспермии составила 33% (6/18), тератозооспермии – 89% (16/18) и астенозооспермии – 100% (18/18). Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5% (1/19), $p=0,042$, тератозооспермии – 42% (8/19), $p=0,005$ и астенозооспермии – 53% (10/19), $p=0,09$ (точный критерий Фишера), что свидетельствует о выраженном негативном влиянии пролактиномы на сперматогенез, рисунок 6.

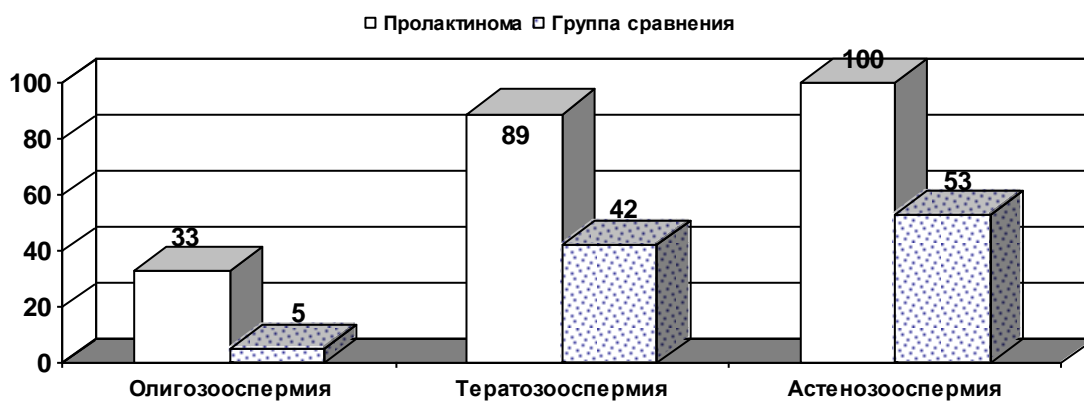


Рисунок 6. Распространенность нарушений сперматогенеза (%) у мужчин с пролактиномой и группе сравнения

Результаты обследования пациентов с пролактиномой в зависимости от наличия олигозооспермии представлены в таблице 11.

Таблица 11. Данные обследования пациентов с пролактиномой в зависимости от наличия олигозооспермии

Показатель	Олигозооспермия (n=6)	Нет олигозооспермии (n=12)	p
Возраст, лет	34 [25;45]	29 [24;39]	0,61
ИМТ, кг/м ²	25,3 [23,7;27,7]	25,9 [24,5;29,7]	0,40
Давность заболевания, лет	5 [4;8]	4 [3;4]	0,16
Объем аденомы, мм ³	2035 [36;5298]	1017 [206;2752]	0,78
Прл, ЕД/л	3977 [2468;6727]	6053 [2613;11709]	0,57
биоПрл, ЕД/л	3140 [1679;5150]	3693 [1217;11499]	0,73
Общий тестостерон, нмоль/л	5,0 [3,2;8,0]	5,3 [3,7;6,0]	0,92
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,2;2,5]	2,1 [1,2;3,1]	0,89
ФСГ, ЕД/л	2,1 [1,4;2,9]	2,3 [1,0;4,5]	0,67
количество сперматозоидов, млн/мл	5,7 [2,0;10,0]	79 [43;144]	0,001
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	50 [33;57]	71 [57;80]	0,022
% подвижных сперматозоидов А+В	8 [2;27]	18 [10;23]	0,51

У пациентов с олигозооспермией было выявлено более низкое количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Статистически значимых различий в других показателях выявлено не было, при тенденции к увеличению давности заболевания у лиц с олигозооспермией, что характерно практически для всех видов нарушений сперматогенеза у мужчин.

Распространенность других заболеваний половых органов в выборке мужчин с пролактиномой составила: хронический простатит – 9% (6/65), гинекомастия – 8% (5/65) и галакторея – 2% (1/65). В группе сравнения: хронический простатит – 17% (5/30), гинекомастия – 3% (1/30), галакторея – 0% (0/30), рисунок 7. Все различия статистически не значимы, точный критерий Фишера.



Рисунок 7. Распространенность заболеваний половых органов (%) в обследованных группах

Несмотря на описанное в литературе влияние пролактина на ПЖ, не было выявлено статистически значимых отличий в ее объеме, уровне о. ПСА и балле IPSS у мужчин с пролактиномой и группе сравнения, таблица 12.

Таблица 12. Результаты обследования мужчин с пролактиномой и группы сравнения

Показатель	Пролактинома (n=65)	Группа сравнения (n=30)	p
Объем предстательной железы, см ³	21 [18;24]	23 [19;24]	0,12
о. ПСА, нг/мл	0,4 [0,0;0,9]	0,5 [0,1;1,2]	0,86
Балл IPSS	0,0 [0,0;3,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,92

Процесс мочеиспускания у лиц с пролактиномой так же не нарушен - при ультразвуковом исследовании не выявлялось патологического количества остаточной мочи, и при урофлоуметрии исследуемые показатели оставались в пределах нормы, таблица 13.

Таблица 13. Данные урофлоуметрии пациентов с пролактиномой (n=10)

Показатель	Значение у пациентов	Норма
Q max, мл/с	22 [19;25]	более 15
Q mean, мл/с	12 [10;14]	10-15
Время мочеиспускания	18 [16;25]	15-30

3.2 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой

При сопоставимости группы пациентов с соматотропиномой и группы сравнения по возрасту и ИМТ, были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона и ЛГ (что свидетельствует о развитии гипогонадотропного гипогонадизма при этой аденоме), но не состоянии половой функции (U-критерий Манна-Уитни), таблица 14.

Таблица 14. Результаты обследования мужчин с соматотропиномой и группы сравнения

Показатель	Соматотропинома (n=72)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст, лет	47 [37;54]	48 [35;53]	0,87
ИМТ, кг/м ²	30,4 [27,7;34,4]	29,3 [26,0;31,5]	0,12
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	28 [26;29]	26 [26;28]	0,13
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	9 [8;9]	9 [8;9]	0,47
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	10 [10;10]	9 [8;10]	0,05
Домен удовлетворения от поло- вого акта (МИЭФ-15), балл	15 [13;15]	14 [13;15]	0,25
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	10 [9;10]	9 [8;10]	0,37
Общий тестостерон, нмоль/л	8,9 [4,8;13,1]	14,8 [8,2;19,3]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,2;3,7]	3,8 [2,8;4,8]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	4,0 [2,4;5,6]	3,2 [2,3;4,2]	0,17

Распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с соматотропиномой составила 65% (42/72) и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 27% (8/30), p=0,005 (точный критерий Фишера), рисунок 8.

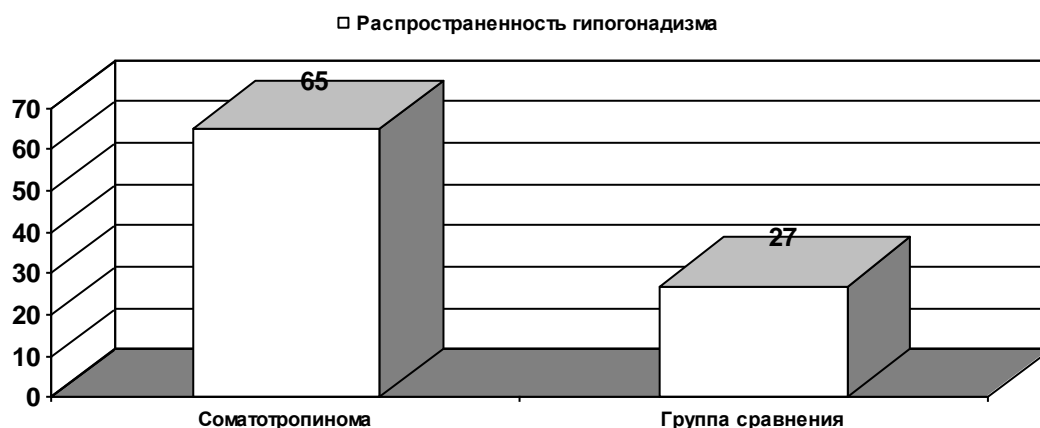


Рисунок 8. Распространенность гипогонадизма (%) у мужчин с соматотропиномой и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма представлены в таблице 15.

Таблица 15. Характеристики гипогонадизма у мужчин с соматотропиномой

Показатель	Гипогонадизм (n=47)	Нет гипогонадизма (n=25)	p
Возраст, лет	46 [36;55]	48 [42;52]	0,85
ИМТ, кг/м ²	31,0 [28,0;34,0]	30,0 [27,7;35,8]	0,69
Давность заболевания, лет	10 [5;15]	8 [5;20]	0,91
Объем аденомы, мм ³	4715 [1560;9577]	5100 [2917;8752]	0,84
% микроаденом	9 (4/47)	12 (3/25)	0,69
% макроаденом	91 (43/47)	88 (22/25)	0,69
СТГ, МЕ/л	61,0 [40,5;165,0]	38,0 [23,0;74,0]	0,045
ИФР-1, нг/мл	657 [430;1003]	710 [380;948]	0,92
Общий тестостерон, нмоль/л	6,2 [3,6;8,9]	14,1 [13,1;17,2]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	1,4 [1,1;3,0]	2,6 [2,2;4,7]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	3,4 [2,2;5,6]	4,2 [3,7;5,3]	0,16
ЭД, %	23 (11/47)	4 (1/25)	0,047
Снижение либидо, %	30 (14/47)	4 (1/25)	0,013

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях СТГ и ЛГ при отсутствии различий в уровнях ИФР-1, ФСГ, возрасте, ИМТ и давности заболевания.

ния (U-критерий Манна-Уитни). Так же не было выявлено различий в числе макро и микроаденом, при тенденции к уменьшению микроаденом у лиц с гипогонадизмом; в то время как распространенности ЭД и снижения либидо были более высокими у пациентов с гипогонадизмом (различия статистически значимы, точный критерий Фишера). Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном влиянии активности и масс-эффекта аденомы в отношении развития гипогонадизма, что подтверждается статистически значимыми обратными корреляциями между объемом аденомы и уровнем тестостерона ($r=-0,2; p=0,05$, рисунок 9), ЛГ ($r=-0,2; p=0,05$), ФСГ ($r=-0,34; p=0,006$), а так же статистически значимыми обратными корреляциями между уровнями СТГ и тестостерона ($r=-0,4; p=0,001$, рисунок 10), ЛГ ($r=-0,22; p=0,05$), ФСГ ($r=-0,32; p=0,017$), метод ранговой корреляции Спирмена.

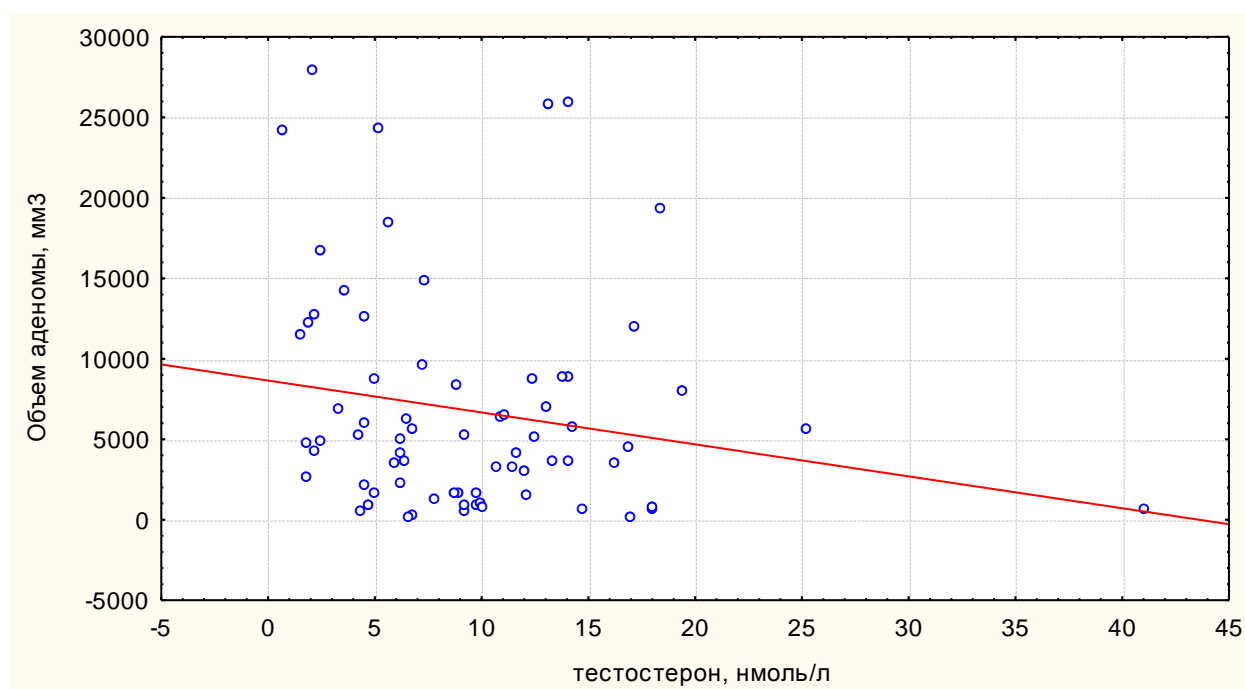


Рисунок 9. Корреляция между объемом аденомы и уровнем тестостерона

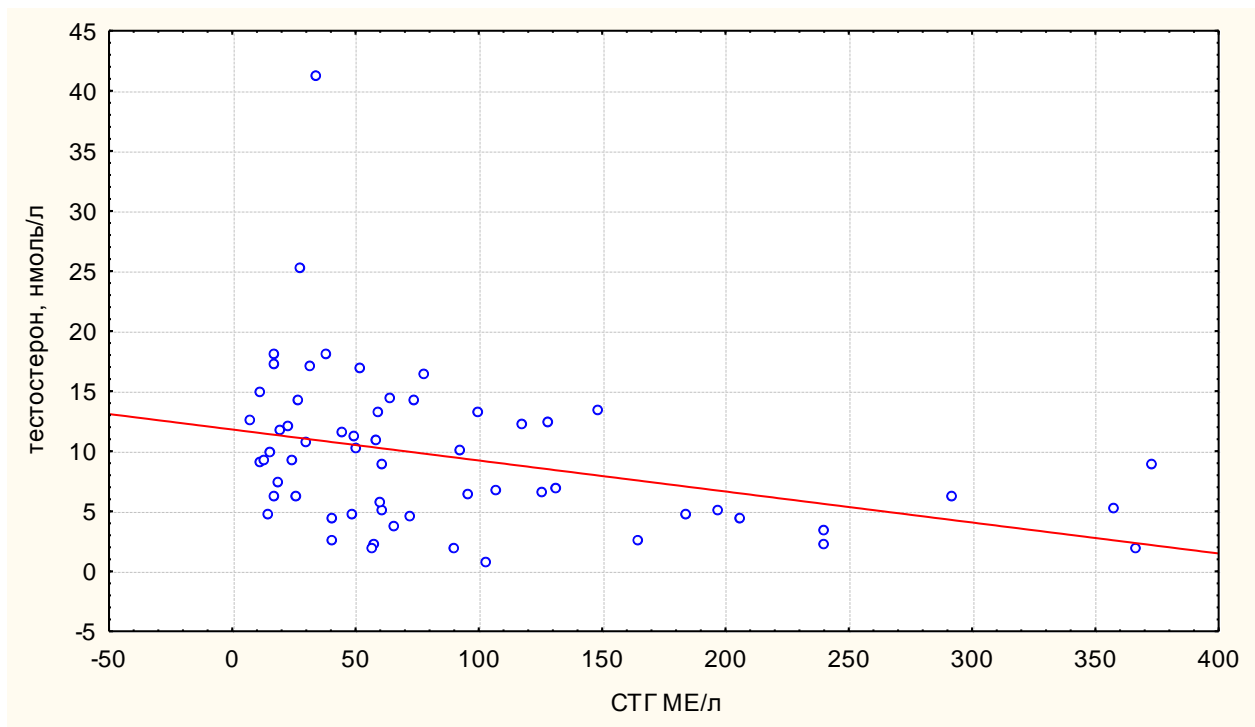


Рисунок 10. Корреляция между уровнями СТГ и тестостерона

При изучении типов гипогонадизма, развивающихся при соматотропиноме, было установлено, что распространенность нормогонадотропного гипогонадизма составила 15% (11/72), а гипогонадотропного - 50% (36/72), в то время как в группе сравнения 17% (5/30) и 10% (3/30), соответственно, $p=1,0$ и $p<0,001$ (точный критерий Фишера), рисунок 11.



Рисунок 11. Распространенность различных типов гипогонадизма (%) у мужчин с соматотропиномой и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма по типам у пациентов с соматотропиномой представлены в таблице 16.

Таблица 16. Характеристики гипогонадизма по типам у мужчин с соматотропиномой

Показатель	Нормогонадотропный гипогонадизм (n=11)	Гипогонадотропный гипогонадизм (n=36)	p
Возраст, лет	44 [34;54]	46 [36;57]	0,67
ИМТ, кг/м ²	30,5 [28,3;32,9]	31,2 [27,7;35,0]	0,87
Давность заболевания, лет	10 [7;15]	9 [4;16]	0,53
Объем аденомы, мм ³	5232 [1591;6842]	4469 [1557;12325]	0,71
% микроаденом	9 (1/11)	8 (3/36)	1,0
% макроаденом	91 (10/11)	92 (33/36)	1,0
СТГ, МЕ/л	132,0 [30,0;197,0]	60,4 [40,9;103,0]	0,22
ИФР-1, нг/мл	1055 [496;1500]	637 [350;852]	0,13
Общий тестостерон, нмоль/л	6,8 [5,0;9,2]	5,4 [2,5;7,6]	0,09
ЛГ, ЕД/л	4,1 [3,4;7,0]	1,2 [0,9;1,5]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	6,8 [2,6;13,0]	3,0 [2,0;4,4]	0,01
ЭД, %	9 (1/11)	28 (10/36)	0,42
Снижение либидо, %	18 (2/11)	33 (12/36)	0,46

Статистически значимых различий в возрасте, ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях СТГ и ИФР-1 выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни). Так же не было выявлено статистически значимых различий в числе макро и микроаденом, ЭД и снижения либидо (точный критерий Фишера), что свидетельствует об отсутствии различий в патогенезе этих типов гипогонадизма.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с соматотропиномой составила 17% (12/72) для ЭД, 21% (15/72) для снижения либидо и 8% (6/72) для ПЭ. При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 15% (11/72).

Распространенность ЭД в группе сравнения составила 23% (7/30), $p=0,42$; снижения либидо – 23% (7/30), $p=0,79$, и ПЭ 10% (3/30), $p=0,72$, различия статистически не значимы (точный критерий Фишера). Распространенность НПФ в выборке мужчин с соматотропиномой и группе сравнения представлена на рисунке 12.

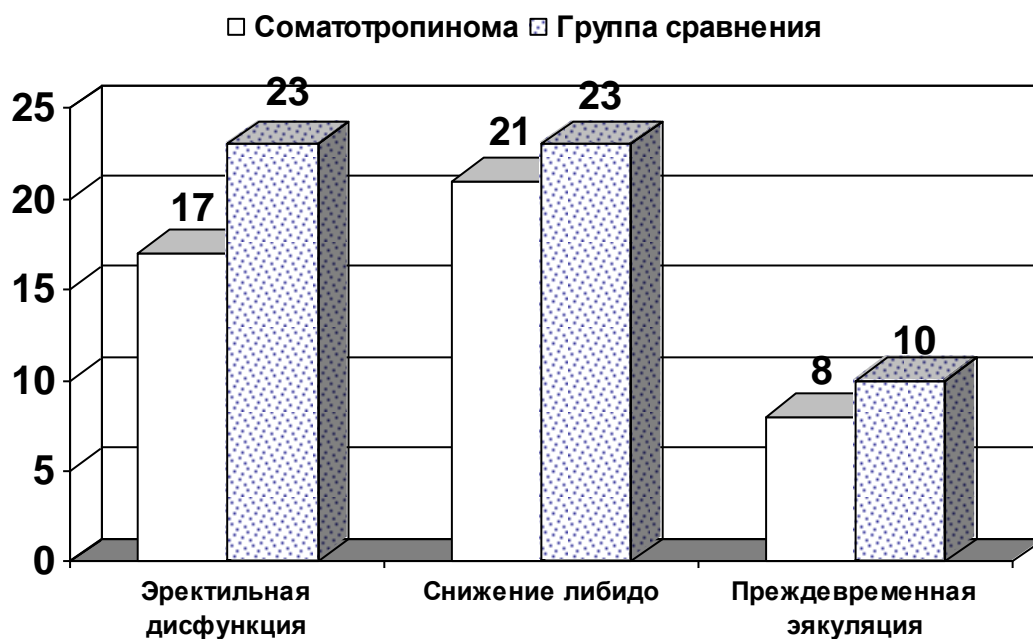


Рисунок 12. Распространенность НПФ (%) у мужчин с соматотропиномой и группе сравнения

Полученные результаты свидетельствуют о «протективном» влиянии акромегалии при гипогонадизме в отношении развития НПФ у мужчин. Характеристики НПФ у пациентов с соматотропиномой представлены в таблице 17.

Таблица 17. Характеристики НПФ у мужчин с соматотропиномой

Показатель	НПФ (n=16)	Нет НПФ (n=56)	p
Возраст, лет	45 [38;56]	47 [36;53]	0,90
ИМТ, кг/м ²	31,0 [30,0;36,4]	30,0 [27,7;34,0]	0,17
Давность заболевания, лет	10 [4;15]	10 [5;15]	0,99
Давность НПФ, лет	2 [1;5]	-	-
Домен эректильной функции (МИ-ЭФ-15), балл	18 [11;22]	28 [27;29]	<0,001
Домен сексуального желания (МИ-ЭФ-15), балл	6 [3;7]	9 [8;9]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	8 [5;9]	10 [9;10]	<0,001
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	11 [6;12]	15 [14;15]	<0,001
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	6 [4;7]	10 [9;10]	<0,001
Объем аденомы, мм ³	6304 [3090;12394]	4151 [1539;8376]	0,13
% микроаденом	6 (1/16)	11 (6/56)	1,0
% макроаденом	94 (15/16)	89 (50/56)	1,0
СТГ, МЕ/л	132,0 [61,0;206,0]	49,8 [25,0;90,0]	0,002
ИФР-1, нг/мл	719 [326;1003]	700 [385;980]	1,0
Общий тестостерон, нмоль/л	4,8 [2,0;6,8]	9,9 [6,2;14,1]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	1,1 [0,0;1,4]	2,2 [1,4;4,4]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	2,4 [1,7;4,1]	4,2 [2,6;5,7]	0,021
Гипогонадизм, %	94 (15/16)	57 (32/56)	0,007

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ, СТГ и всех доменах МИЭФ-15 (U-критерий Манна-Уитни), рисунок 13. Различий в возрасте, ИМТ, объеме аденомы, числе микро и макроаденом, уровнях ИФР-1, давности заболевания выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном влиянии гипогонадотропного гипогонадизма на развитие НПФ у мужчин при соматотропиноме.

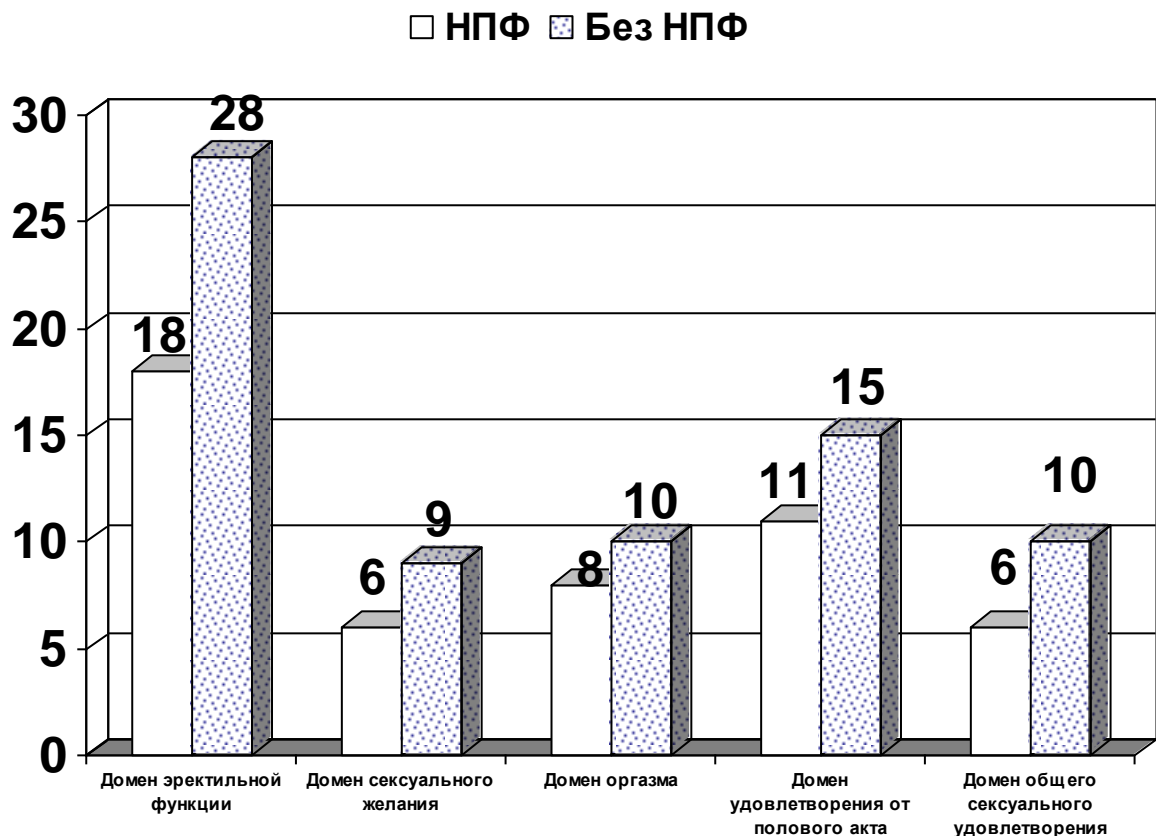


Рисунок 13. Домены МИЭФ-15 (балл) у мужчин с соматотропиномой в зависимости от наличия НПФ

Выявлены прямые статистически значимые корреляции между уровнями тестостерона и доменом эректильной функции ($r=0,42;p<0,001$), доменом сексуального желания ($r=0,33;p=0,004$), доменом оргазма ($r=0,31;p=0,008$), доменом удовлетворения от полового акта ($r=0,36;p=0,002$) и доменом общего сексуального удовлетворения ($r=0,34;p=0,003$), метод ранговой корреляции по Спирмену.

Наряду с НПФ у пациентов с соматотропиномой были выявлены нарушения основных показателей сперматогенеза, таблица 18.

Таблица 18. Показатели сперматогенеза с соматотропиномой и группы сравнения

Показатель	Соматотропинома (n=29)	Группа сравнения (n=19)	p
Возраст, лет	39 [32;44]	42 [33;49]	0,43
ИМТ, кг/м ²	30,0 [26,0;35,3]	28,7 [27,0;34,0]	0,70
Общий тестостерон, нмоль/л	10,7 [5,2;13,4]	15,4 [12,8;21,0]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,1;3,5]	3,2 [2,7;4,2]	0,008
ФСГ, ЕД/л	3,7 [1,9;5,5]	2,9 [2,1;3,7]	0,50
количество сперматозоидов, млн/мл	28 [18;46]	48 [36;83]	0,003
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	18 [12;24]	34 [22;46]	<0,001
% подвижных сперматозоидов А+В	22 [14;31]	48 [28;54]	<0,001

При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у пациентов с соматотропиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что было обусловлено гипогонадотропным гипогонадизмом.

Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с соматотропиномой составила 34% (10/29), тератозооспермии – 90% (26/29) и астеноспермии – 100% (29/29). Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5% (1/19), $p=0,032$, тератозооспермии – 37% (7/19), $p=0,002$ и астенозооспермии – 58% (11/19), $p=0,002$, различия статистически значимы (точный критерий Фишера), рисунок 14.

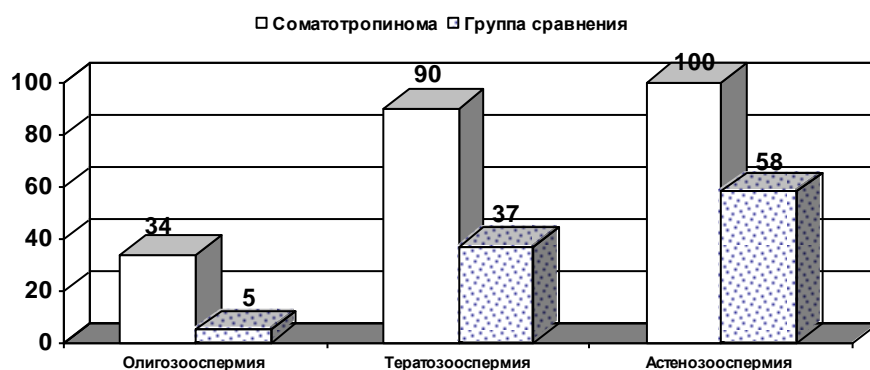


Рисунок 14. Распространенность нарушений сперматогенеза (%) в выборке мужчин с соматотропиномой и группе сравнения

Результаты обследования пациентов с соматотропиномой в зависимости от наличия олигозооспермии представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты обследования пациентов с соматотропиномой в зависимости от наличия олигозооспермии

Показатель	Олигозооспермия (n=10)	Нет олигозооспермии (n=19)	p
Возраст, лет	35 [28;39]	42 [34;47]	0,15
ИМТ, кг/м ²	34,0 [29,0;36,4]	28,7 [26,0;31,0]	0,10
Давность заболевания, лет	6 [3;10]	10 [4;19]	0,20
Объем аденомы, мм ³	5299 [798;12138]	3590 [2917;8752]	0,68
СТГ, МЕ/л	59,0 [50,5;240,0]	59,3 [32,0;128,0]	0,42
ИФР-1, нг/мл	929 [273;1197]	739 [415;988]	0,67
Общий тестостерон, нмоль/л	4,7 [2,1;10,1]	12,4 [6,8;14,3]	0,004
ЛГ, ЕД/л	1,0 [0,7;2,0]	2,4 [1,7;4,1]	0,005
ФСГ, ЕД/л	2,2 [1,7;5,7]	3,9 [2,6;5,3]	0,21
количество сперматозоидов, млн/мл	16 [12;18]	42 [28;52]	<0,001
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	8 [3;16]	24 [17;27]	0,001
% подвижных сперматозоидов А+В	9 [6;18]	28 [19;35]	0,001

Как и следовало ожидать, у лиц с олигозооспермией были выявлены более низкие уровни тестостерона, ЛГ, меньшее число морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В (различия статистически значимы, U-критерий Манна-Уитни), при тенденции к снижению уровня ФСГ. При этом корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых прямых корреляций между количеством сперматозоидов и уровнями тестостерона ($r=0,55$; $p=0,002$, рисунок 15), ЛГ ($r=0,49$; $p=0,006$); количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями тестостерона ($r=0,41$; $p=0,027$), ЛГ ($r=0,47$; $p=0,009$); количеством подвижных сперматозоидов (А+В) и уровнями тестостерона ($r=0,45$; $p=0,014$), ЛГ ($r=0,43$; $p=0,019$), метод ранговой корреляции Спирмена, продемонстрировав зависимость нарушений сперматогенеза от выраженности гипогонадизма.

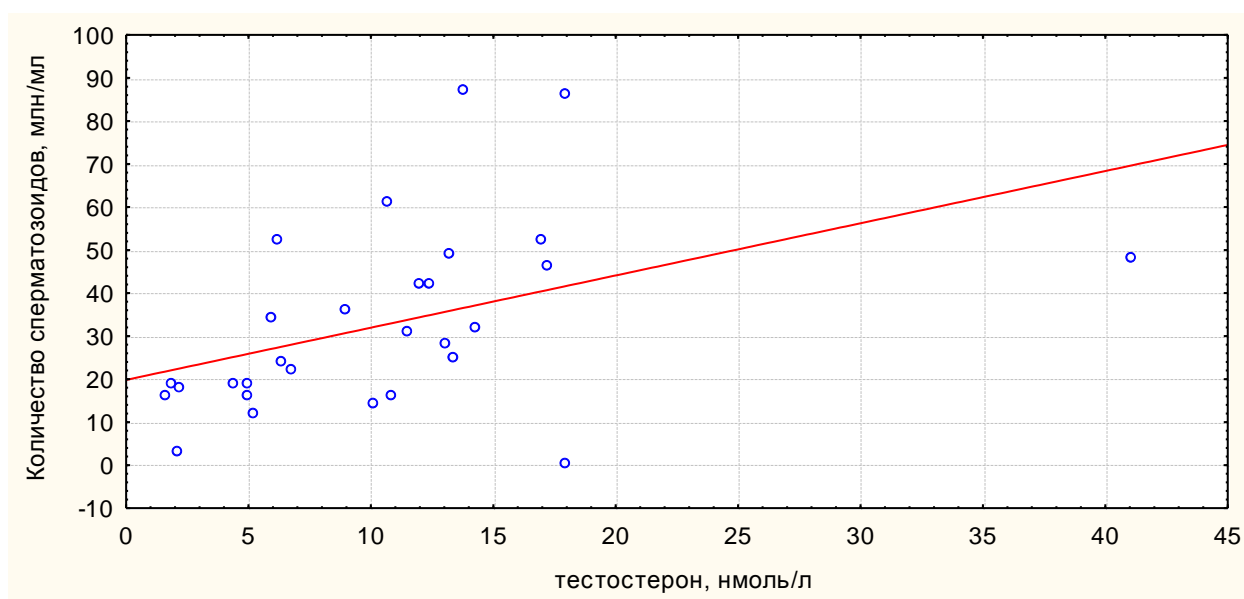


Рисунок 15. Корреляция между уровнем тестостерона и количеством сперматозоидов

Распространенность других заболеваний половых органов в выборке пациентов с соматотропиномой составила: левостороннее варикоцеле – 6% (4/72), хронический простатит – 17% (12/72), кисты придатка яичка - 6% (4/72). В группе сравнения: левостороннее варикоцеле - 3% (1/30), хронический простатит – 20% (6/30), кисты придатка яичка 7% (2/30), рисунок 16. Все различия статистически не значимы.

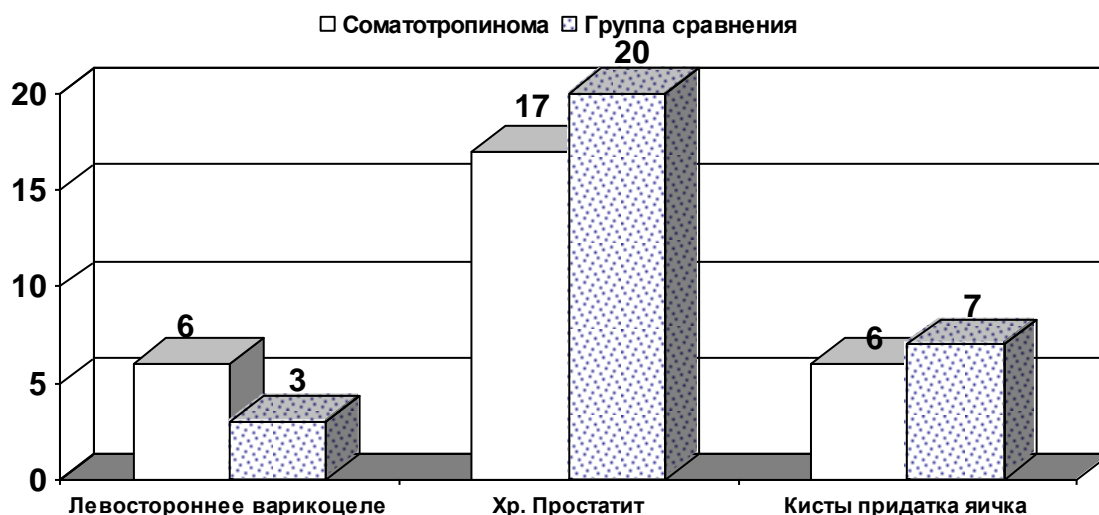


Рисунок 16. Распространенность заболеваний половых органов (%) в обследованных группах

Особенностью половой системы у мужчин с соматотропиномой являлась гиперплазия ПЖ, при отсутствии различий с группой сравнения в возрасте, ИМТ, ПСА и балле шкалы IPSS, таблица 20.

Таблица 20. Результаты обследования пациентов с соматотропиномой и группы сравнения

Показатель	Соматотропинома (n=72)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст, лет	47 [37;54]	48 [35;53]	0,87
ИМТ, кг/м ²	30,4 [27,7;34,4]	29,3 [26,0;31,5]	0,12
Объем предстательной железы, см ³	36 [28;47]	23 [20;24]	<0,001
о. ПСА, нг/мл	0,5 [0,2;0,8]	0,7 [0,4;1,1]	0,08
Балл IPSS	0,0 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,23

Распространенность гиперплазии ПЖ в выборке мужчин с соматотропиномой составила 87% (63/72), в то время как в группе сравнения – 17% (5/30), $p < 0,001$, точный критерий Фишера, рисунок 17.

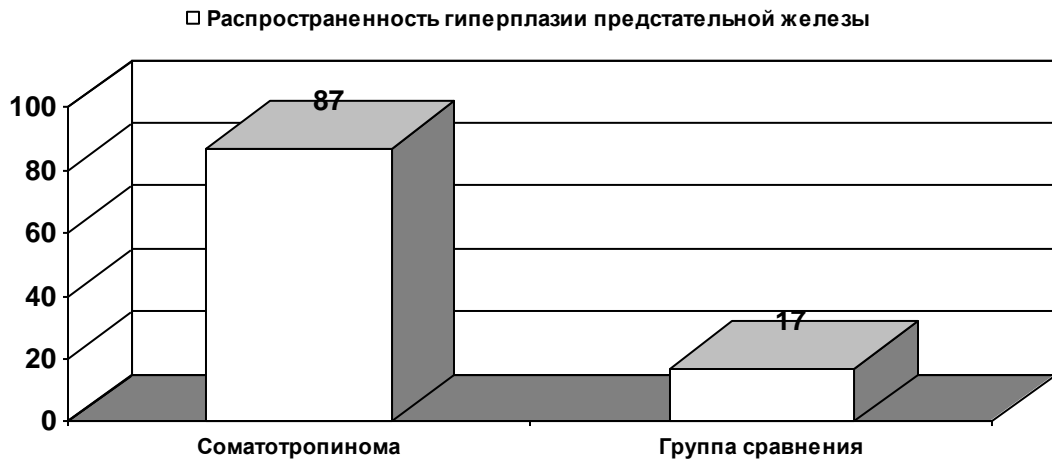


Рисунок 17. Распространенность гиперплазии ПЖ (%) у мужчин с соматотропиномой и группе сравнения

Следует отметить, что ультразвуковая картина гиперплазии ПЖ у пациентов с соматотропиномой не содержала типичных признаков гиперплазии параретральной зоны, в отличие от гиперплазии ПЖ у пожилых пациентов группы сравнения, рисунки 18 и 19.

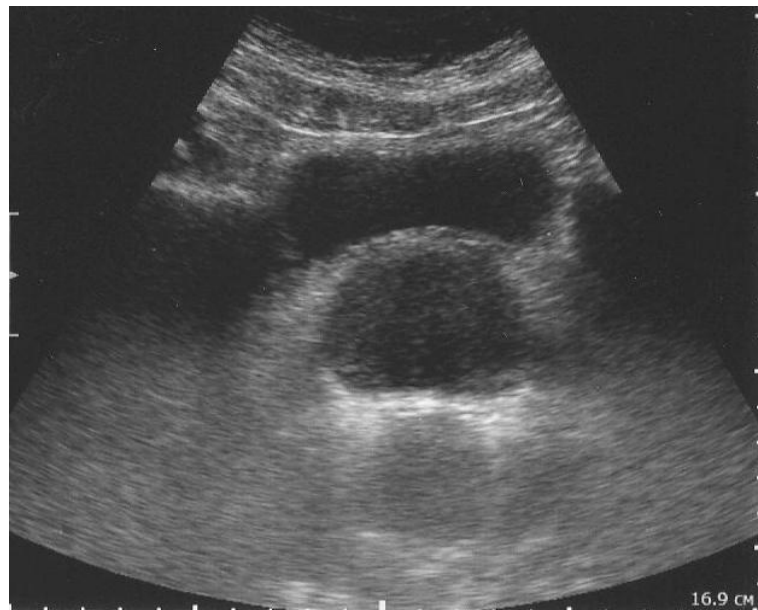


Рисунок 18. Ультразвуковая картина гиперплазии ПЖ у пациента с соматотропиномой

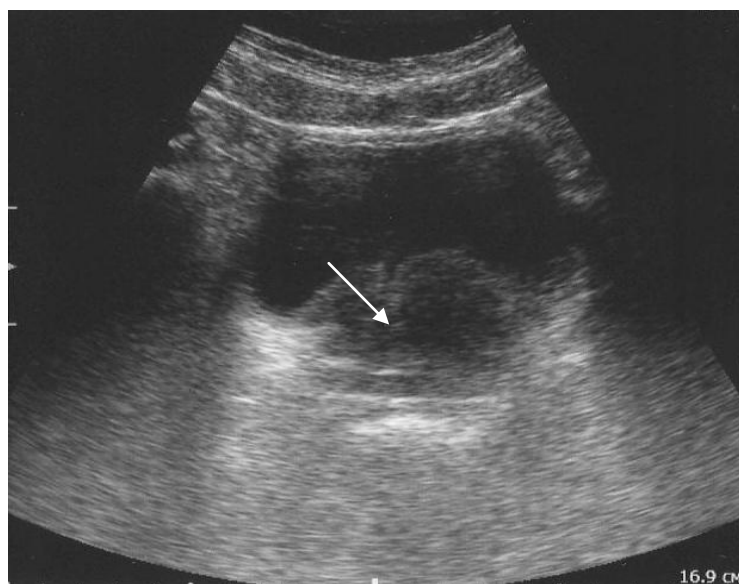


Рисунок 19. Ультразвуковая картина гиперплазии ПЖ у пожилого мужчины

Характеристики гиперплазии ПЖ при соматотропиноме представлены в таблице 21.

Таблица 21. Характеристики гиперплазии ПЖ при соматотропиноме

Показатель	Гиперплазия (n=63)	Нет гиперплазии (n=9)	p
Возраст, лет	47 [39;55]	36 [28;48]	0,018
ИМТ, кг/м ²	30,2 [27,7;34,0]	33,0 [28,0;36,5]	0,32
Давность заболевания, лет	10 [5;16]	7 [5;12]	0,43
Объем аденомы, мм ³	4715 [1560;8758]	4787 [2917;11424]	0,83
СТГ, МЕ/л	60,0 [28,0;126,0]	38,0 [23,0;66,2]	0,18
ИФР-1, нг/мл	713 [371;988]	576 [430;1102]	0,83
Общий тестостерон, нмоль/л	8,8 [5,0;13,2]	10,7 [3,6;13,1]	0,77
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,2;3,5]	2,4 [1,4;4,6]	0,55
ФСГ, ЕД/л	3,9 [2,4;5,3]	5,2 [2,7;6,9]	0,41
Объем предстательной железы, см ³	40 [32;49]	24 [18;24]	<0,001
ПСА, нг/мл	0,6 [0,2;0,8]	0,1 [0,1;0,3]	0,008
Балл IPSS	0 [0;3]	0 [0;0]	0,06

При сравнении групп пациентов с соматотропиномой в зависимости от наличия гиперплазии ПЖ были выявлены статистически значимые различия в воз-

расте и уровне ПСА. Значимых различий в других показателях выявлено не было, но отмечалась тенденция к уменьшению уровней СТГ у пациентов с отсутствием гиперплазии. Таким образом, гиперплазия ПЖ при акромегалии обусловлена не дигидротестостерон-зависимой гиперплазией парауретральной зоны, а влиянием СТГ, приводящего к диффузной гиперплазии органа.

При этом, традиционные взаимосвязи не утрачиваются - корреляционный анализ выявил наличие прямых корреляций между объемом ПЖ и возрастом ($r=0,31;p=0,009$); а так же уровнем ПСА ($r=0,60;p<0,001$).

Даже у пациентов с выраженной гиперплазией ПЖ при соматотропиноме не выявлялось симптомов инфравезикальной обструкции. Так, при ультразвуковом исследовании не выявлялось патологического количества остаточной мочи, и при урофлоуметрии исследуемые показатели оставались в пределах нормы, таблица 22.

Таблица 22. Данные урофлоуметрии пациентов с гиперплазией ПЖ и соматотропиномой (n=10)

Показатель	Значение у пациентов	Норма
Объем предстательной железы, см ³	46 [44;52]	до 25
Q max, мл/с	19 [17;22]	более 15
Q mean, мл/с	13 [12;14]	10-15
Время мочеиспускания	18 [17;22]	15-30

На рисунке 20 представлена урофлоурограмма мужчины с соматотропиномой и гиперплазией ПЖ, а на рисунках 21 и 22 урофлоурограммы здорового добровольца и пациента с доброкачественной гиперплазией ПЖ, соответственно.

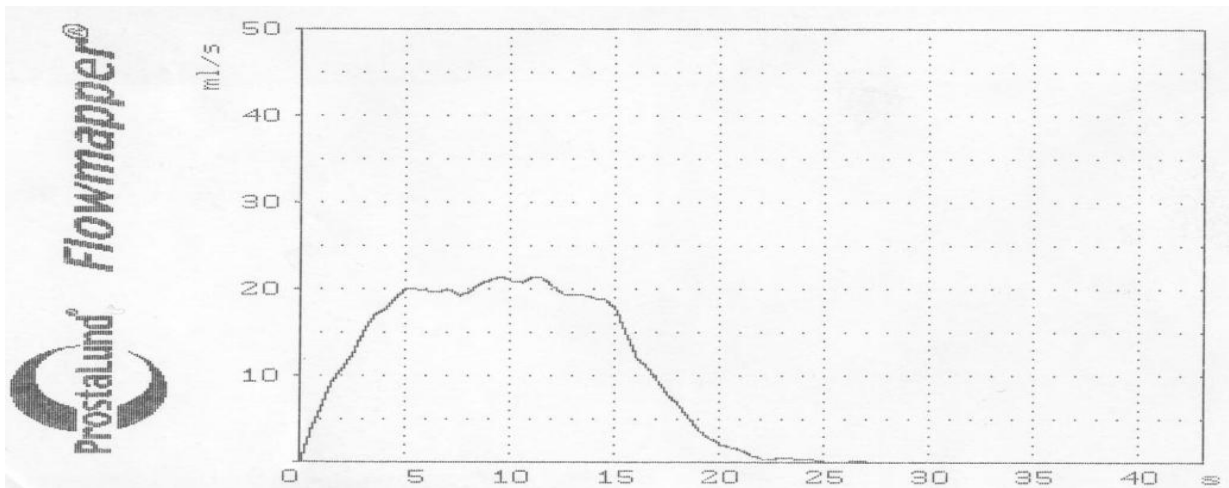


Рисунок 20. Урофлоуграмма пациента с соматотропиномой и гиперплазией ПЖ

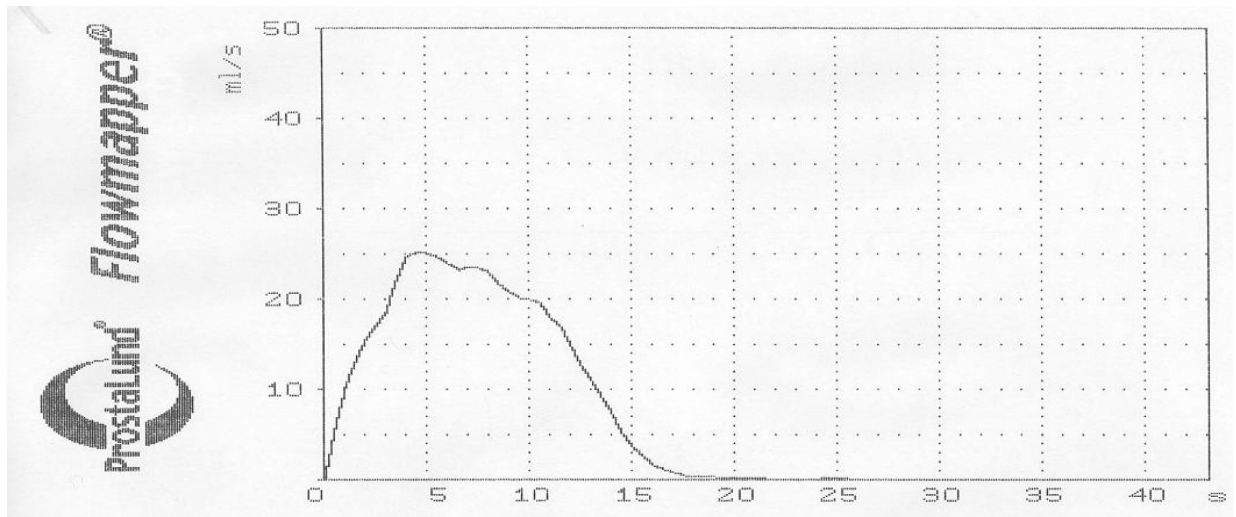


Рисунок 21. Урофлоуграмма здорового добровольца

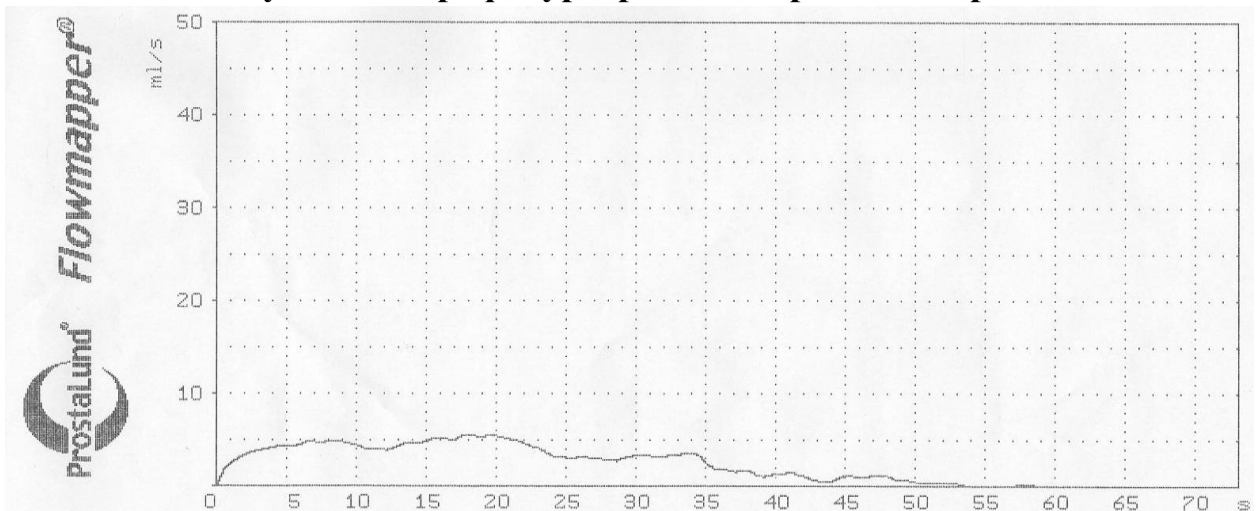


Рисунок 22. Урофлоуграмма пациента с доброкачественной гиперплазией ПЖ

3.3 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с кортикотропиномой

При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, и состоянии половой функции (U-критерий Манна-Уитни), продемонстрировавшие развитие гипогонадотропного гипогонадизма и половой дисфункции у лиц с кортикотропиномой, таблица 23.

Таблица 23. Данные обследования пациентов с кортикотропиномой и группы сравнения

Показатель	Кортикотропинома (n=29)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст, лет	33 [28;40]	34 [28;49]	0,19
ИМТ, кг/м ²	27,1 [24,9;32,2]	27,5 [25,1;34,4]	0,64
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	18 [6;26]	28 [26;29]	<0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	6 [3;8]	9 [9;9]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	8 [3;9]	10 [9;10]	<0,001
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	11 [3;14]	15 [14;15]	<0,001
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	7 [3;9]	10 [9;10]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	6,0 [4,1;14,8]	16,5 [13,9;18,3]	0,004
ЛГ, ЕД/л	2,7 [1,0;4,1]	4,3 [3,3;5,4]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	3,2 [2,1;4,4]	4,2 [2,3;5,1]	0,14

Распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с кортикотропиной составила 62% (18/29) и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 20% (6/30), $p=0,001$ (точный критерий Фишера), рисунок 23.

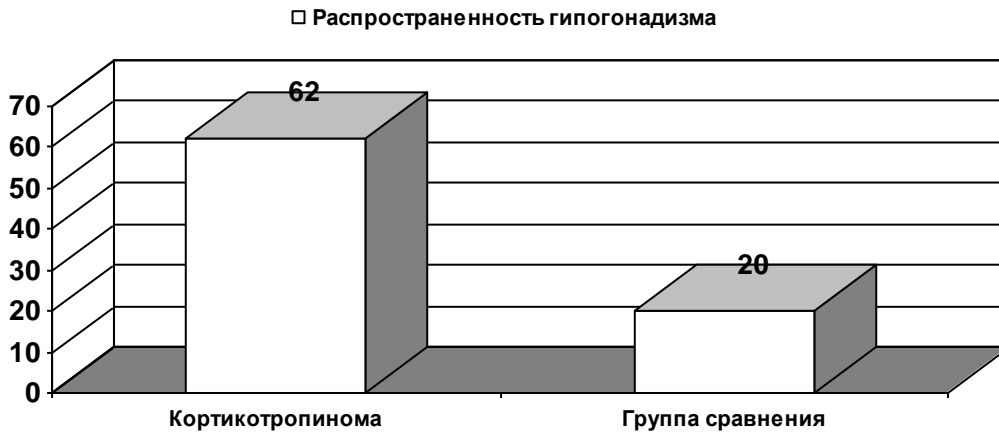


Рисунок 23. Распространенность гипогонадизма (%) у мужчин с кортикотропиной и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма у пациентов с кортикотропиной представлены в таблице 24.

Таблица 24. Характеристики гипогонадизма у пациентов с кортикотропиномой

Показатель	Гипогонадизм (n=18)	Нет гипогонадизма (n=11)	p
Возраст, лет	33 [29;39]	29 [22;45]	0,68
ИМТ, кг/м ²	27,8 [26;37]	24,9 [24,0;30,0]	0,041
Давность заболевания, лет	4 [2;8]	4 [2;7]	0,56
Объем аденомы, мм ³	60 [15;102]	71 [15;430]	0,57
% микроаденом	94 (17/18)	91 (10/11)	1,0
% макроаденом	6 (1/18)	9 (1/11)	1,0
АКТГ, пг/мл	85,7 [65,9;149,6]	110,0 [83,9;207,0]	0,42
св. кортизол, нмоль/л	2408 [1375;3019]	1790 [899;5720]	0,68
Общий тестостерон, нмоль/л	4,9 [3,2;5,8]	17,9 [13,4;21,6]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	1,9 [0,5;3,7]	2,8 [2,3;4,2]	0,10
ФСГ, ЕД/л	2,6 [0,8;3,8]	3,4 [2,6;8,0]	0,13
ЭД, %	78 (14/18)	27 (3/11)	0,018
Снижение либидо, %	83 (15/18)	64 (7/11)	0,38

Были выявлены статистически значимые различия в ИМТ, при отсутствии различий в возрасте, давности заболевания, уровнях ЛГ, ФСГ, АКТГ, кортизола и объеме аденомы (U-критерий Манна-Уитни). Так же не было выявлено различий в числе макро и микроаденом, снижения либидо; в то время как распространенности ЭД различались статистически значимо (точный критерий Фишера). Следует отметить, что при этом заболевании макроаденомы встречались в единичных случаях, и гипогонадизм обусловлен не масс-эффектом аденомы, а гиперкортицизмом. Так, статистически значимых корреляций между уровнем тестостерона и объемом аденомы ($r=0,03;p=0,86$) выявлено не было. Так же не было выявлено значимых корреляций между уровнями ЛГ и объемом аденомы ($r=-0,26;p=0,19$), как и уровнями ФСГ и объемом аденомы ($r=-0,26;p=0,17$).

Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма в выборке мужчин с кортикотропиновой составила 41% (12/29), а нормогонадотропного - 21% (6/29), в то время как в группе сравнения по 10% (3/30), $p=0,007$ и $p=0,30$ (точный критерий Фишера), соответственно, рисунок 24.



Рисунок 24. Распространенность различных типов гипогонадизма (%) в выборке мужчин с кортикотропиновой и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма по типам представлены в таблице 25.

Таблица 25. Характеристики гипогонадизма по типам у пациентов с кортикотропиномой

Показатель	Нормогонадотропный гипогонадизм (n=6)	Гипогонадотропный гипогонадизм (n=12)	p
Возраст, лет	36 [29;46]	32 [29;35]	0,23
ИМТ, кг/м ²	29,2 [27,3;37,2]	27,3 [26,0;35,9]	0,45
Давность заболевания, лет	2 [1;8]	5 [3;8]	0,21
Объем аденомы, мм ³	25 [15;50]	82 [17;170]	0,30
% микроаденом	100 (6/6)	92 (11/12)	1,0
% макроаденом	0 (0/6)	8 (1/12)	1,0
АКТГ, пг/мл	89,9 [65,9;149,6]	85,7 [65,0;174,0]	0,84
св. кортизол, нмоль/л	2490 [2408;3333]	1990 [1117;2836]	0,29
Общий тестостерон, нмоль/л	5,6 [3,2;8,6]	4,5 [3,4;5,5]	0,30
ЛГ, ЕД/л	4,1 [3,4;4,3]	0,9 [0,1;1,7]	0,01
ФСГ, ЕД/л	4,5 [3,7;6,8]	2,1 [0,5;2,9]	0,004
ЭД, %	67 (4/6)	83 (10/12)	0,57
Снижение либидо, %	83 (5/6)	83 (10/12)	1,0

Статистически значимых различий в возрасте, ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях тестостерона, АКТГ и кортизола выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни). Так же не было выявлено различий в распространенности ЭД и снижения либидо (точный критерий Фишера), что свидетельствует об отсутствии различий в патогенезе этих типов гипогонадизма.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 59% (17/29) для ЭД, 76% (22/29) для снижения либидо и 10% (3/29) для ПЭ. При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 55% (16/29). Полученные результаты свидетельствуют о выраженном негативном

влиянии кортикотропиномы на мужскую половую функцию.

Распространенность ЭД в группе сравнения составила 17% (5/30), $p=0,001$; снижения либидо – 10% (3/30), $p<0,001$, и ПЭ - 13% (4/30), $p=1,0$, точный критерий Фишера. Распространенность НПФ в выборке мужчин с кортикотропиномой и группе сравнения представлена на рисунке 25.

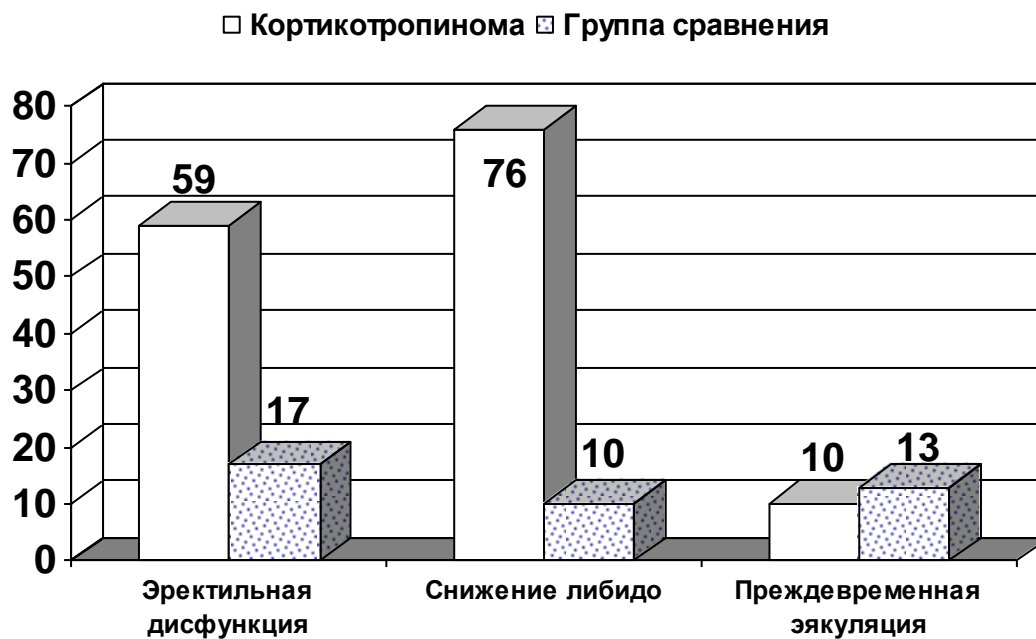


Рисунок 25. Распространенность НПФ (%) у мужчин с кортикотропиномой и группе сравнения

Характеристики НПФ у пациентов с кортикотропиномой представлены в таблице 26.

Таблица 26. Характеристики НПФ у мужчин с кортикотропиномой

Показатель	НПФ (n=23)	Нет НПФ (n=6)	P
Возраст, лет	33 [29;43]	25 [19;28]	0,018
ИМТ, кг/м ²	27,3 [25,0;34,8]	26 [24;27,7]	0,23
Давность заболевания, лет	4 [2;8]	6 [4;7]	0,39
Давность НПФ, лет	3 [1;5]	-	-
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	6 [6;26]	28 [26;29]	0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	3 [3;7]	9 [9;9]	0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	3 [3;9]	10 [10;10]	0,001
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	4 [3;12]	15 [15;15]	0,001
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	4 [3;8]	10 [10;10]	0,001
Объем аденомы, мм ³	71 [15;150]	35 [15;75]	0,39
% микроаденом	91 (21/23)	100 (6/6)	1,0
% макроаденом	9 (2/23)	0 (0/6)	1,0
АКТГ, пг/мл	106,5 [65,9;174,0]	85,9 [77,0;114,0]	0,65
св. кортизол, нмоль/л	2057 [1075;2836]	2561 [1326;5066]	0,76
Общий тестостерон, нмоль/л	5,6 [4,0;13,4]	15,6 [7,6;20,0]	0,12
ЛГ, ЕД/л	2,3 [0,9;3,4]	3,6 [1,9;4,1]	0,22
ФСГ, ЕД/л	2,7 [2,1;3,7]	5,9 [3,4;17,6]	0,044
Гипогонадизм, %	70 (16/23)	33 (2/6)	0,16

Были выявлены статистически значимые различия в возрасте, уровнях ФСГ и всех доменах МИЭФ-15 (U-критерий Манна-Уитни), рисунок 26. Различий в ИМТ, уровнях тестостерона, ЛГ, АКТГ, кортизола, объеме аденомы, давности заболевания выявлено не было (U-критерий Манна-Уитни), но отмечалась тенденция к снижению уровней тестостерона и ЛГ у лиц с НПФ. При этом были выявлены прямые статистически значимые корреляции между уровнями тестостерона и доменом эректильной функции ($r=0,40;p=0,032$), но не либидо ($r=0,33;p=0,08$), доменом оргазма ($r=0,38;p=0,039$), доменом удовлетворения от полового акта ($r=0,40;p=0,029$) и доменом общего сексуального удовлетворения ($r=0,41;p=0,027$), метод ранговой корреляции по Спирмену. Таким образом, патогенеза НПФ при кортикотропиоме обусловлен двумя факторами – гиперкортицизмом и гипогонадизмом.

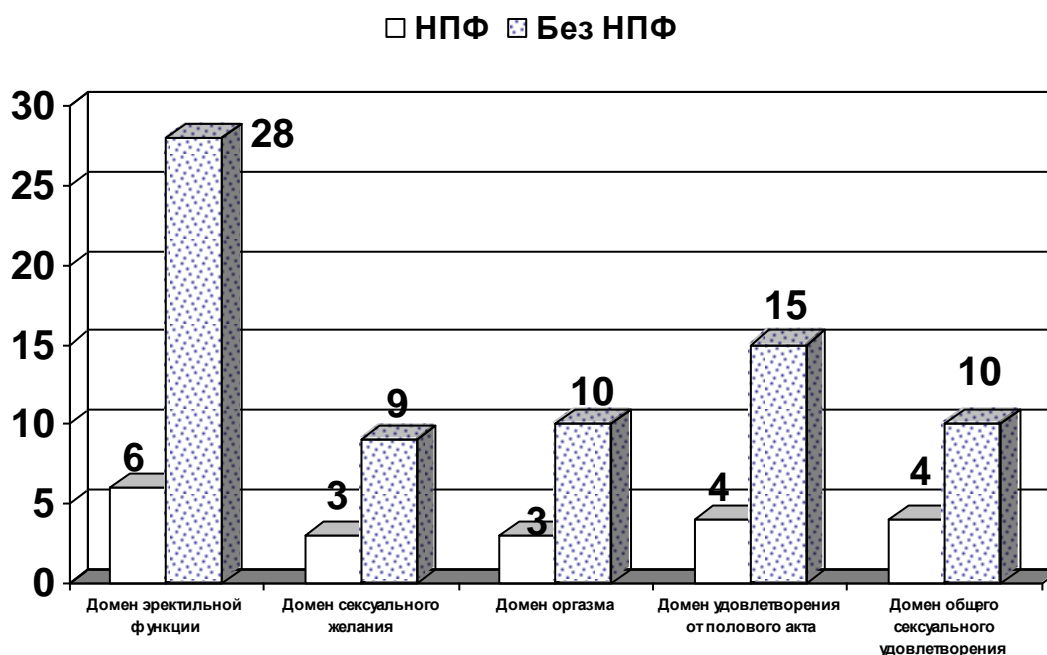


Рисунок 26. Домены МИЭФ-15 (балл) у пациентов с кортикотропиомой в зависимости от наличия НПФ.

Наряду с НПФ у пациентов с кортикотропиомой были изучены нарушения основных показателей сперматогенеза, таблица 27.

Таблица 27. Данные сперматологического обследования пациентов с кортикотропиномой и группы сравнения

Показатель	Кортикотропинома (n=9)	Группа сравнения (n=19)	p
Возраст, лет	28 [26;39]	30 [26;35]	0,64
ИМТ, кг/м ²	27,7 [26,0;30,0]	28,0 [26,0;34,8]	0,44
Общий тестостерон, нмоль/л	7,6 [4,1;13,4]	16,7 [14,6;18,3]	0,048
ЛГ, ЕД/л	1,7 [0,9;2,3]	4,1 [2,9;4,8]	0,001
ФСГ, ЕД/л	2,6 [1,6;3,8]	3,8 [2,3;4,9]	0,36
количество сперматозоидов, млн/мл	37 [18;87]	65 [32;98]	0,14
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	17 [9;23]	31 [17;42]	0,009
% подвижных сперматозоидов А+В	18 [12;24]	48 [27;57]	0,002

При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у лиц с кортикотропиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом.

Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 44% (4/9), тератозооспермии – 100% (9/9) и астенозооспермии – 100% (9/9). При этом распространенность лейкоспермии составила 67% (6/9). Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5% (1/19), $p=0,026$, тератозооспермии – 42% (8/19), $p=0,004$ и астенозооспермии – 53% (10/19), $p=0,026$; а лейкоспермии - 11% (2/19) $p=0,005$, различия статистически значимы (точный критерий Фишера), рисунок 27.

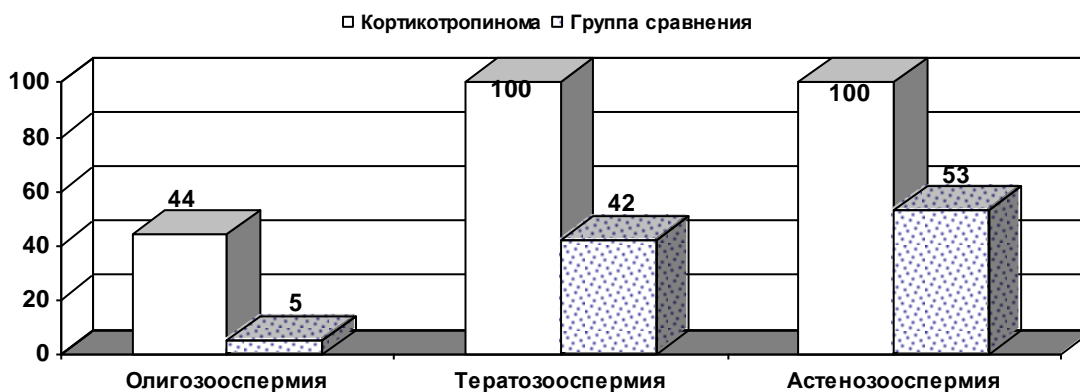


Рисунок 27. Распространенность нарушений сперматогенеза (%) у мужчин с кортикотропиномой и группе сравнения

Результаты обследования пациентов с кортикотропиномой в зависимости от наличия олигозооспермии представлены в таблице 28.

Таблица 28. Результаты обследования пациентов с кортикотропиномой в зависимости от наличия олигозооспермии

Показатель	Олигозооспермия (n=4)	Нет олигозооспермии (n=5)	P
Возраст, лет	26 [22;33]	29 [28;39]	0,27
ИМТ, кг/м ²	26,8 [26,0;31,2]	28,0 [26,0;30,0]	1,0
Давность заболевания, лет	6 [4;8]	5 [2;6]	0,33
Объем аденомы, мм ³	275 [45;5492]	75 [51;150]	0,62
АКТГ, пг/мл	77 [53;222]	110,0 [88,0;195,2]	0,46
св. кортизол, нмоль/л	2734 [1654;4909]	1790 [1251;3333]	0,72
Общий тестостерон, нмоль/л	4,5 [3,6;6,2]	13,4 [13,4;20,0]	0,11
ЛГ, ЕД/л	0,5 [0,1;1,3]	2,3 [1,9;3,4]	0,037
ФСГ, ЕД/л	1,7 [0,3;3,3]	2,6 [2,5;8,0]	0,33
количество сперматозоидов, млн/мл	16 [13;18]	87 [56;93]	0,014
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	10 [6;15]	23 [17;28]	0,09
% подвижных сперматозоидов А+В	10 [7;18]	24 [18;28]	0,09

У лиц с олигоспермией были выявлены более низкие уровни ЛГ (различия статистически значимы) при тенденции к снижению уровня тестостерона, количества морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В. Различий в других показателях выявлено не было. При этом корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых прямых корреляций между количеством сперматозоидов и уровнями ЛГ ($r=0,86$; $p=0,003$, рисунок 28), ФСГ ($r=0,73$; $p=0,026$); количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями ЛГ ($r=0,86$; $p=0,003$), ФСГ ($r=0,82$; $p=0,007$), метод ранговой корреляции Спирмена, продемонстрировав зависимость нарушений сперматогенеза от выраженности гипогонадизма.

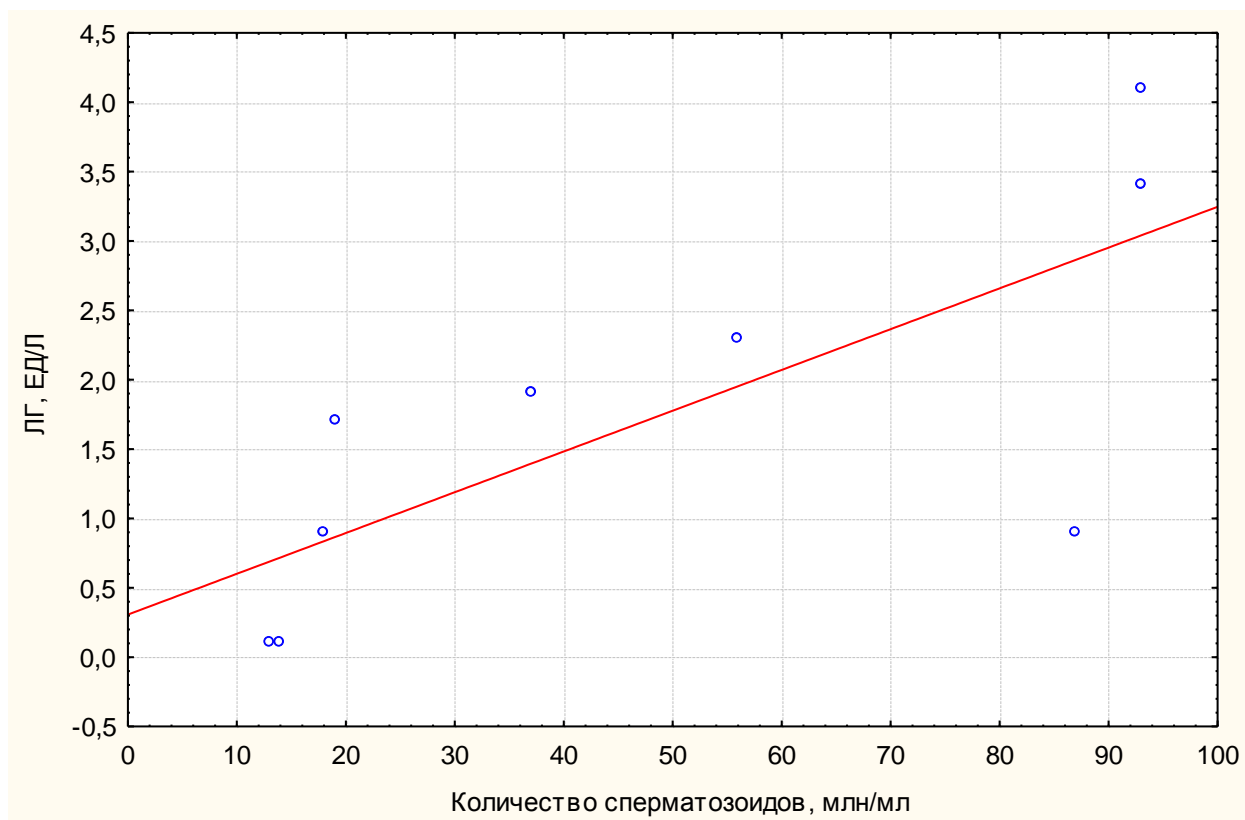


Рисунок 28. Корреляция между уровнем ЛГ и количеством сперматозоидов

Распространенность других выявленных заболеваний половых органов в выборке мужчин с кортикотропиномой составила: хронический простатит – 31% (9/29), баланопостит - 21% (6/29), генитальный папилломатоз – 7% (2/29). В группе сравнения: хронический простатит – 17% (5/30), баланопостит - 7% (2/30), генитальный папилломатоз – 0% (0/30), рисунок 29. Все различия статистически не

значимы. Однако при сравнительной оценке в целом, распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с кортикотропиномой (48% (14/29)) статистически значимо превышала таковую в группе сравнения (20% (6/30)), $p=0,029$, точный критерий Фишера.



Рисунок 29. Распространенность заболеваний половых органов (%) в обследованных группах

Высокая распространенность хронического простатита у лиц с кортикотропиномой не приводила к статистически значимому увеличению ее объема, в то время как уровни о. ПСА и баллы IPSS у мужчин с кортикотропиномой были статистически значимо выше, чем в группе сравнения, что было обусловлено воспалительным процессом в ПЖ, таблица 29.

Таблица 29. Результаты обследования мужчин с кортикотропиномой и группы сравнения

Показатель	Кортикотропинома (n=29)	Группа сравнения (n=30)	p
Объем предстательной железы, см ³	24 [17;26]	23 [19;24]	0,43
о. ПСА, нг/мл	1,1 [0,4;1,9]	0,5 [0,1;1,2]	0,034
Балл IPSS	0,0 [0,0;6,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,027

Процесс мочеиспускания у лиц с кортикотропиномой нарушался по ирритативному типу: при ультразвуковом исследовании не выявлялось патологического количества остаточной мочи, при урофлоуметрии исследуемые показатели оставались в пределах нормы (таблица 30), однако кривая демонстрировала ирритативные проявления воспалительного процесса, рисунок 30.

Таблица 30. Данные урофлоуметрии пациентов с кортикотропиномой (n=5)

Показатель	Значение у пациентов	Норма
Q max, мл/с	21 [16;24]	более 15
Q mean, мл/с	11 [10;13]	10-15
Время мочеиспускания	19 [18;26]	15-30

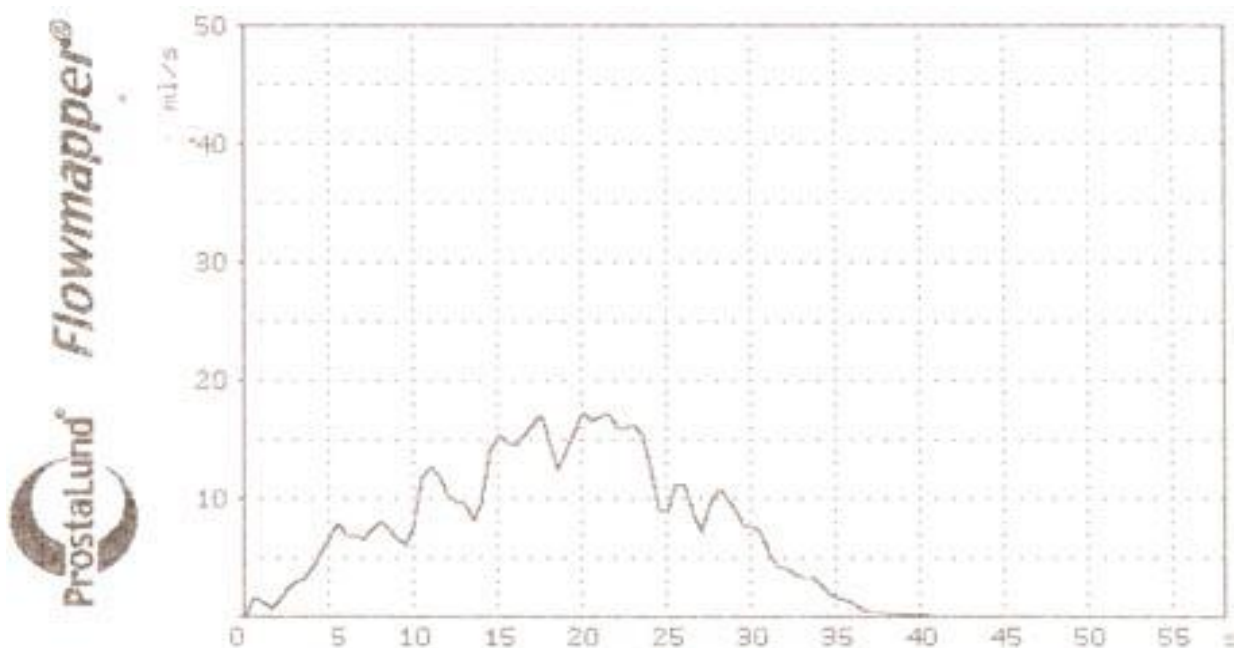


Рисунок 30. Урофлоурограмма мужчины с кортикотропиномой

3.4 Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой

При сопоставимости групп пациентов с гормонально «неактивной» аденомой и сравнения по возрасту и ИМТ, были выявлены статистически значимые

различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ и состоянии половой функции (U-критерий Манна-Уитни), продемонстрировавшие развитие гипогонадотропного гипогонадизма и половой дисфункции при «неактивной» аденоме, таблица 31.

Распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 68% (19/28) и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 27% (8/30), $p=0,003$ (точный критерий Фишера), рисунок 31.

Таблица 31. Данные обследования пациентов с гормонально «неактивной» аденомой и группы сравнения

Показатель	Гормонально- «неактивная» аде- нома (n=28)	Группа сравне- ния (n=30)	p
Возраст, лет	44 [32;54]	48 [35;53]	0,49
ИМТ, кг/м ²	25,5 [24,7;34,5]	29,3 [26,0;31,5]	0,21
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	22 [6;29]	26 [26;28]	0,06
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	7 [3;9]	9 [8;9]	0,008
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	8 [3;9]	9 [8;10]	0,01
Домен удовлетворения от поло- вого акта (МИЭФ-15), балл	12 [3;14]	14 [13;15]	0,01
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	7 [3;9]	9 [8;10]	0,007
Общий тестостерон, нмоль/л	3,9 [1,1;12,5]	14,8 [8,2;19,3]	0,000
ЛГ, ЕД/л	1,5 [0,0;3,4]	3,8 [2,8;4,8]	0,001
ФСГ, ЕД/л	2,6 [1,0;3,4]	3,2 [2,3;4,2]	0,029

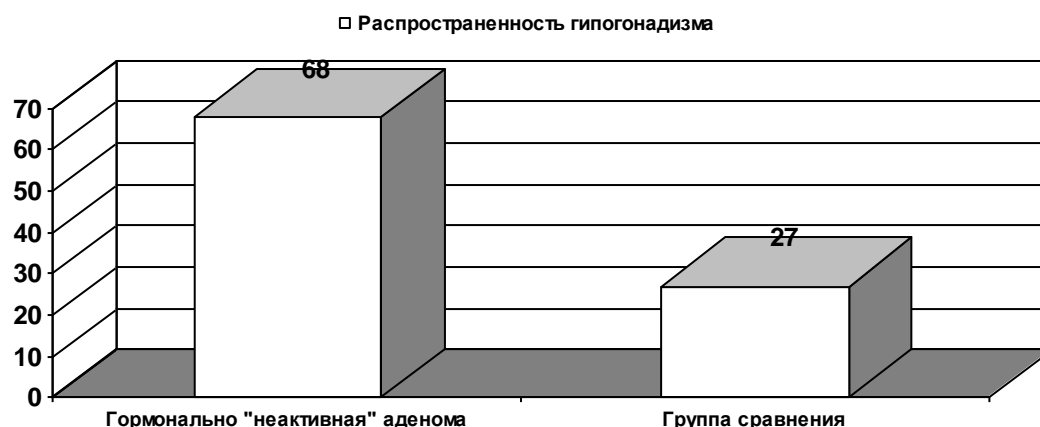


Рисунок 31. Распространенность гипогонадизма (%) у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой и группе сравнения

Характеристики гипогонадизма у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой представлены в таблице 32.

Таблица 32. Характеристики гипогонадизма у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой

Показатель	Гипогонадизм (n=19)	Нет гипогонадизма (n=9)	p
Возраст, лет	48 [40;57]	39 [26;48]	0,09
ИМТ, кг/м ²	25,0 [23,0;34,5]	27,0 [24,7;36,5]	0,44
Давность заболевания, лет	2,0 [1,0;8,0]	2,0 [1,0;3,0]	0,52
Объем аденомы, мм ³	4536 [2713;11963]	71 [20;560]	0,002
% микроаденом	11 (2/19)	78 (7/9)	0,001
% макроаденом	89 (17/19)	22 (2/9)	0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	2,1 [0,3;6,6]	13,0 [12,7;16,4]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	0,9 [0,0;1,8]	4,7 [3,7;6,8]	<0,001
ФСГ, ЕД/л	2,6 [0,8;3,2]	3,7 [2,1;4,2]	0,024
ЭД, %	74 (14/19)	11 (1/9)	0,004
Снижение либидо, %	89 (17/19)	11 (1/9)	<0,001
Нарушение полей зрения, %	89 (17/19)	22 (2/9)	0,001

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях ЛГ, ФСГ, объ-

еме аденомы (U-критерий Манна-Уитни), а так же числе макро и микроаденом, распространенности ЭД и снижения либидо (точный критерий Фишера); при отсутствии различий в возрасте, ИМТ и давности заболевания (U-критерий Манна-Уитни). При этом были выявлены статистически значимые обратные корреляции между уровнями тестостерона и объемом аденомы ($r=-0,65;p<0,001$, рисунок 32), а так же уровнями ЛГ и объемом аденомы ($r=-0,55;p=0,002$), (метод ранговой корреляции Спирмена), что свидетельствует о преимущественном влиянии масс-эффекта аденомы на развитие гипогонадизма.

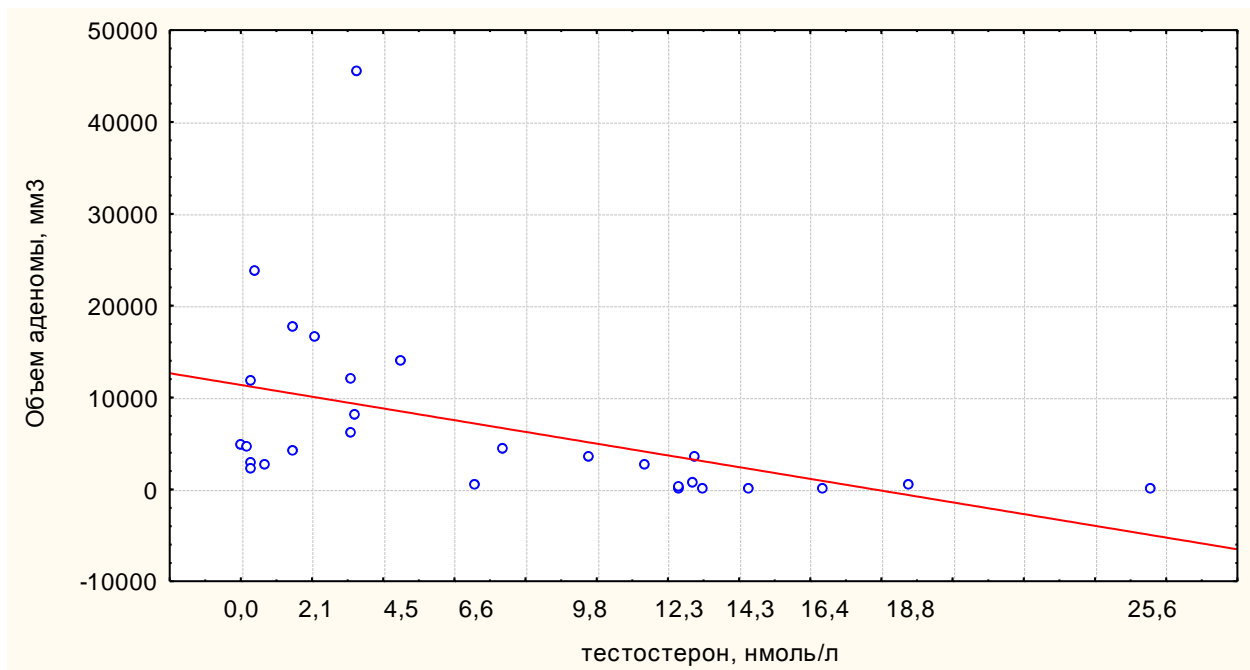


Рисунок 32. Корреляция между уровнем тестостерона и объемом аденомы

Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 64% (18/28), а нормогонадотропного - 4% (1/28), в то время как в группе сравнения 17% (5/30) и 10% (3/30), соответственно, $p<0,001$ и $p=0,61$ (точный критерий Фишера), соответственно, рисунок 33.

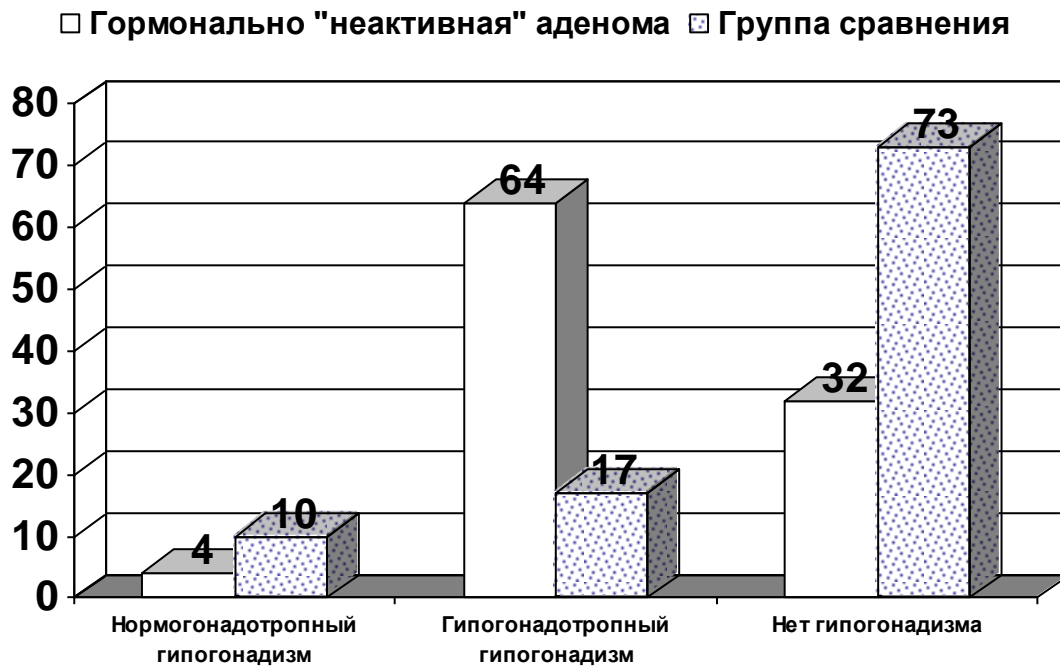


Рисунок 33. Распространенность различных типов гипогонадизма (%) у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой и группе сравнения

Поскольку нормогонадотропный гипогонадизм встретился только у одного пациента с гормонально «неактивной» аденомой сравнительная характеристика гипогонадизма по типам не проводилась.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 54% (15/28) для ЭД, 64% (18/28) для снижения либидо и 7% (2/28) для ПЭ. При этом в половине случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 50% (14/28).

Распространенность ЭД в группе сравнения составила 23% (7/30), $p=0,30$; снижения либидо – 23% (7/30), $p=0,003$, и ПЭ - 10% (3/30), $p=0,1$, точный критерий Фишера. Распространенность НПФ у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой и группе сравнения представлена на рисунке 34.



Рисунок 34. Распространенность НПФ (%) в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой и группе сравнения

Характеристики НПФ у мужчин с «неактивной» аденомой представлены в таблице 33.

Таблица 33. Характеристики НПФ у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой

Показатель	НПФ (n=19)	Нет НПФ (n=9)	p
Возраст, лет	48 [34;60]	39 [30;48]	0,10
ИМТ, кг/м ²	25,0 [22,2;34,7]	28,5 [25,1;31,4]	0,30
Давность заболевания, лет	2 [1;10]	2 [1;3]	0,19
Давность НПФ, лет	2 [1;7]	-	-
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	6 [6;26]	29 [28;29]	<0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	3 [3;7]	9 [9;9]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	3 [3;9]	10 [9;10]	<0,001
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	3 [3;13]	15 [14;15]	<0,001
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	3 [3;7]	10 [9;10]	<0,001
Объем аденомы, мм ³	4536 [2713;11963]	254 [50;560]	0,008
% микроаденом	11 (2/19)	78 (7/9)	0,001
% макроаденом	89 (17/19)	22 (2/9)	0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	2,1 [0,3;6,6]	12,7 [12,3;16,4]	0,001
ЛГ, ЕД/л	0,9 [0,0;2,0]	3,7 [2,9;4,7]	0,001
ФСГ, ЕД/л	2,0 [0,8;3,1]	3,5 [3,0;4,0]	0,005
Гипогонадизм, %	89 (17/19)	22 (2/9)	0,001

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ, объеме аденомы и всех доменах МИЭФ-15 (U-критерий Манна-Уитни), рисунок 35, а так же числе микро и макроаденом (точный критерий Фишера), что свидетельствует о ведущей роли гипогонадотропного гипогонадизма в патогенезе

НПФ при этой аденоме. Различий в возрасте, ИМТ и давности заболевания выявлено не было.

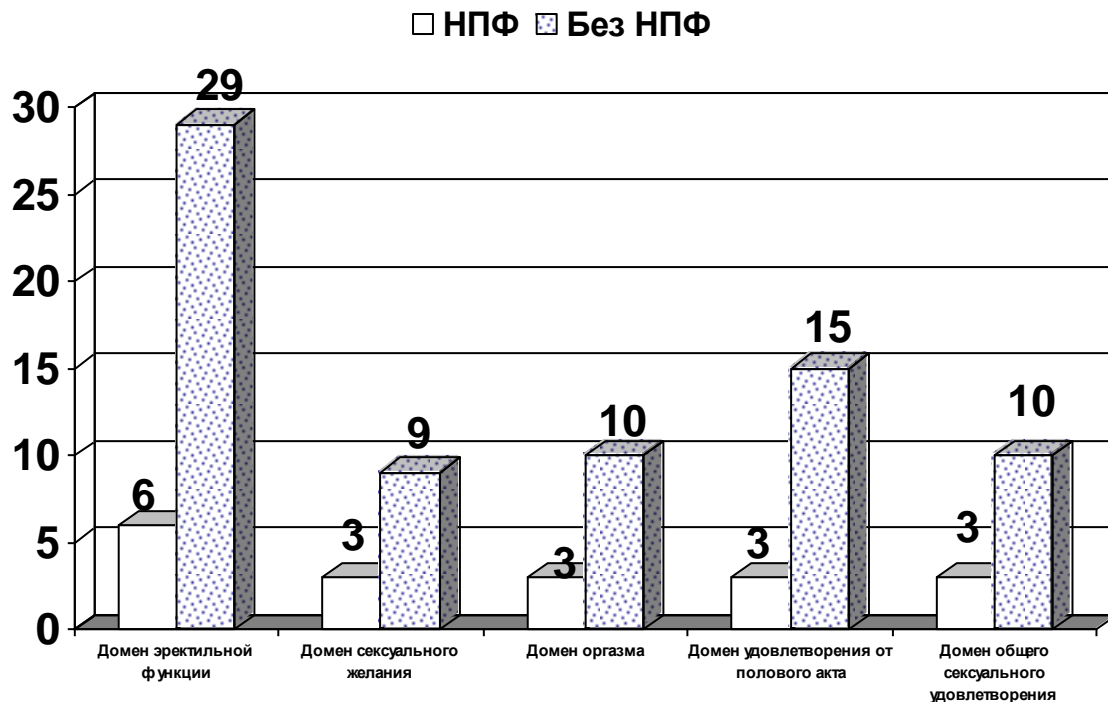


Рисунок 35. Домены МИЭФ-15 (балл) у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой в зависимости от наличия НПФ

При этом были выявлены прямые статистически значимые корреляции между уровнями тестостерона и доменом эректильной функции ($r=0,87; p<0,001$, рисунок 36), доменом сексуального желания ($r=0,87; p<0,001$), доменом оргазма ($r=0,90; p<0,001$), доменом удовлетворения от полового акта ($r=0,91; p<0,001$) и доменом общего сексуального удовлетворения ($r=0,89; p<0,001$); а так же обратные корреляции между объемом аденомы и доменом эректильной функции ($r=-0,66; p<0,001$, рисунок 37), доменом сексуального желания ($r=-0,65; p<0,001$), доменом оргазма ($r=-0,69; p<0,001$), доменом удовлетворения от полового акта ($r=-0,73; p<0,001$) и доменом общего сексуального удовлетворения ($r=-0,70; p<0,001$), метод ранговой корреляции Спирмена, которые подтверждают полученные результаты.

Наряду с НПФ у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой были исследованы нарушения основных показателей сперматогенеза, таблица 34.

Таблица 34. Показатели сперматогенеза пациентов с гормонально «неактивной» аденомой и группы сравнения

Показатель	Гормонально «неактивная» аденома (n=10)	Группа сравнения (n=19)	p
Возраст, лет	39 [34;53]	42 [33;49]	0,80
ИМТ, кг/м ²	27,0 [25,1;31,4]	28,7 [27,0;34,0]	0,43
Общий тестостерон, нмоль/л	7,0 [3,1;14,3]	15,4 [12,8;21,0]	0,019
ЛГ, ЕД/л	2,6 [1,3;4,7]	3,2 [2,7;4,2]	0,41
ФСГ, ЕД/л	3,6 [2,8;3,8]	2,9 [2,1;3,7]	0,35
количество сперматозоидов, млн/мл	52 [16;93]	48 [36;83]	0,60
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	14 [5;36]	34 [22;46]	0,043
% подвижных сперматозоидов А+В	22 [8;38]	48 [28;54]	0,002

При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у лиц с гормонально «неактивной» аденомой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом.

Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 50% (5/10), тератозооспермии – 60% (6/10) и астенозооспермии – 100% (10/10). Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5% (1/19), p=0,01, тератозооспермии – 37% (7/19), p=0,27 и астенозооспермии – 58% (11/19), p=0,026, (точный критерий Фишера),

рисунок 38.

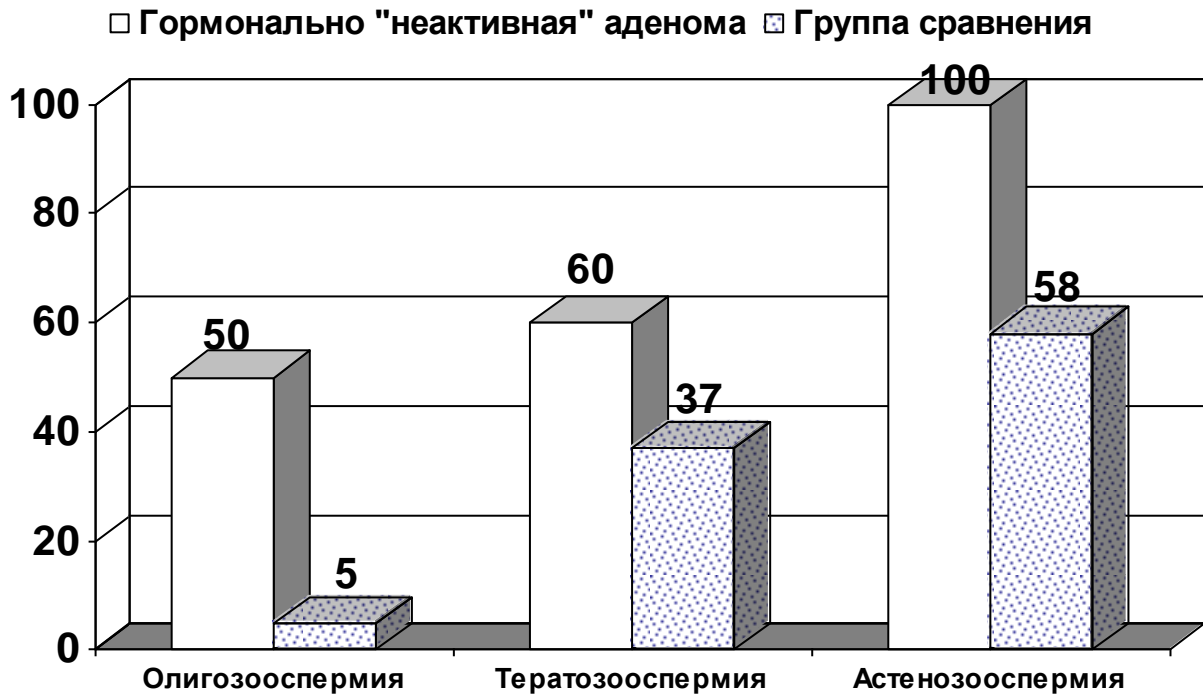


Рисунок 38. Распространенность нарушений сперматогенеза (%) у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой и группе сравнения

Результаты обследования пациентов с «неактивной» аденомой в зависимости от наличия олигозооспермии представлены в таблице 35.

Таблица 35. Данные обследования пациентов с гормонально «неактивной» аденомой в зависимости от наличия олигозооспермии

Показатель	Олигозооспермия (n=5)	Нет олигозооспер- мии (n=5)	p
Возраст, лет	40 [34;54]	39 [39;48]	0,75
ИМТ, кг/м ²	28,7 [21,9;33,2]	27,0 [25,1;30,1]	0,72
Давность заболевания, лет	2 [2;10]	2 [2;3]	0,60
Объем аденомы, мм ³	4450 [2713;11963]	397 [20;560]	0,12
Общий тестостерон, нмоль/л	3,1 [2,1;6,6]	14,3 [12,7;18,8]	0,028
ЛГ, ЕД/л	1,3 [1,2;1,8]	4,7 [3,7;6,8]	0,009
ФСГ, ЕД/л	2,8 [2,6;3,6]	3,7 [3,5;4,1]	0,14
количество сперматозоидов, млн/мл	16 [12;19]	93 [86;112]	0,009
% морфологически нормаль- ных форм сперматозоидов	5 [5;9]	36 [32;42]	0,009
% подвижных сперматозоидов А+В	8 [7;12]	38 [38;39]	0,009

У пациентов с олигоспермией были выявлены более низкие уровни тестостерона и ЛГ, снижение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В (различия статистически значимы, U-критерий Манна-Уитни). Различий в других показателях выявлено не было. При этом корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых прямых корреляций между количеством сперматозоидов и уровнями ЛГ ($r=0,86; p=0,001$, рисунок 39); количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями ЛГ ($r=0,86; p=0,001$), тестостерона ($r=0,71; p=0,02$), метод ранговой корреляции Спирмена, подтвердив зависимость нарушений сперматогенеза от выраженности гипогонадизма.

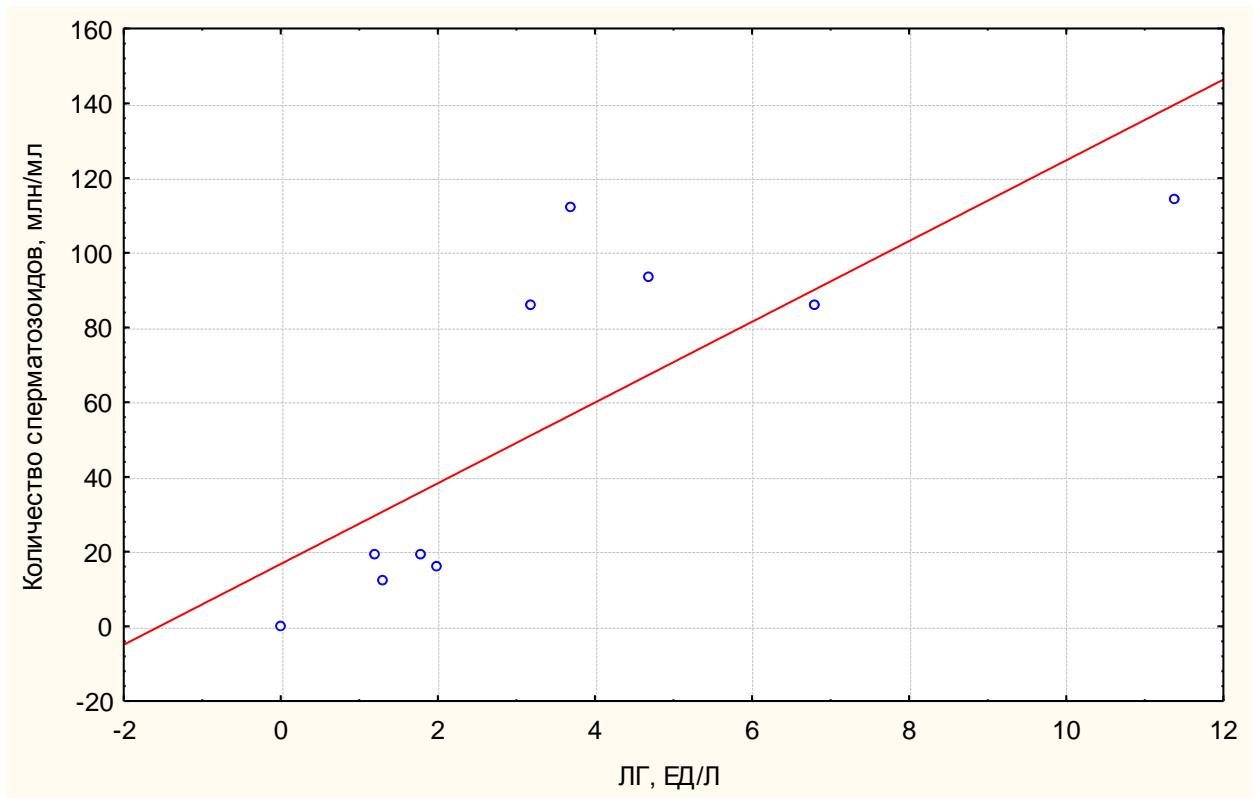


Рисунок 39. Корреляция между уровнем ЛГ и количеством сперматозоидов

Из других заболеваний половых органов у 11% (3/28) мужчин с гормонально «неактивной» аденомой был выявлен хронический простатит. В группе сравнения – у 20% (6/30), $p=0,47$, точный критерий Фишера, рисунок 40.

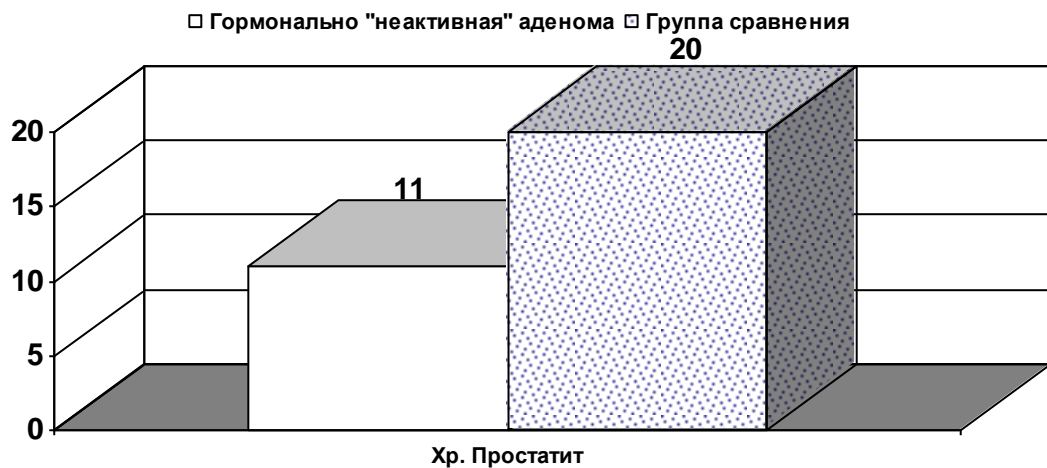


Рисунок 40. Распространенность хр. простатита (%) в обследованных группах

Состояние ПЖ и процесс мочеиспускания у мужчин с «неактивной» аденомой не отличались от таковых в группе сравнения, таблица 36 и 37.

Таблица 36. Результаты обследования мужчин с «неактивной» аденомой и группы сравнения

Показатель	«Неактивная» аденома (n=28)	Группа сравнения (n=30)	p
Объем предстательной железы, см ³	22 [19;24]	23 [20;24]	0,52
о. ПСА, нг/мл	0,4 [0,0;0,9]	0,7 [0,4;1,1]	0,24
Балл IPSS	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,96

Таблица 37. Данные урофлоуметрии пациентов с «неактивной» аденомой (n=5)

Показатель	Значение у пациентов	Норма
Q max, мл/с	23 [21;26]	более 15
Q mean, мл/с	13 [12;15]	10-15
Время мочеиспускания	17 [16;25]	15-30

3.5 Сравнительная характеристика нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза

Во всех группах мужчин с аденомами гипофиза была выявлена высокая распространенность гипогонадизма (94% при пролактиноме, 65% при соматотропиноме, 62% при кортикотропиноме и 68% при «неактивной» аденоме), статистически значимо превышающая таковую в группах сравнения (20% и 27%), $p < 0,001$. Развитие гипогонадизма в большинстве случаев сопровождалось НПФ, рисунок 41.

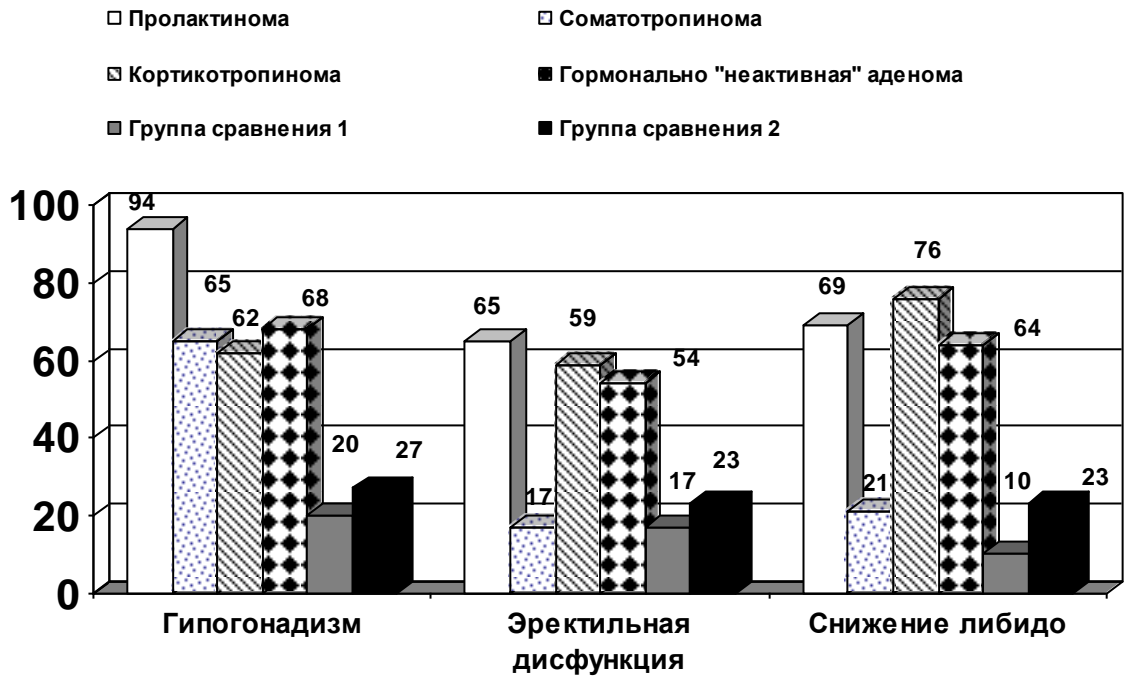


Рисунок 41. Распространенность (%) гипогонадизма и НПФ у мужчин с аденомами гипофиза

Наибольшая распространенность гипогонадизма и НПФ при пролактиноме объясняется как масс-эффектом аденомы, нарушающей гонадотропную функцию гипофиза, так и патологической гиперсекрецией пролактина, оказывающей дополнительное угнетающее влияние на мужскую половую функцию.

При соматотропиноме, несмотря на высокую распространенность гипогонадизма, обусловленную масс-эффектом опухоли, НПФ в большинстве случаев не отмечалось (распространенность ЭД 17%, снижения либидо 21%), что обусловлено анаболическим и тонизирующим влиянием СТГ и ИФР-1 на организм пациента.

При «неактивной» аденоме распространенность гипогонадизма и НПФ зависела от объема опухоли. 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 макроаденомы на гипофиз.

В отличие от других аденом, для кортикотропиномы не были характерны большие размеры (микроаденома), а высокая распространенность гипогонадизма и НПФ объясняется тем, что при этой аденоме, как гонадотропная функция гипофиза, так и сами половые органы подвергаются негативному воздействию гиперкортицизма, который приводит к эндотелиальной дисфункции, значительно утяжеляющей нарушения эрекции, таблица 38.

При оценке сперматогенеза было установлено, что для всех аденом гипофиза характерен феномен олигоастенотератозооспермии, рисунок 42.

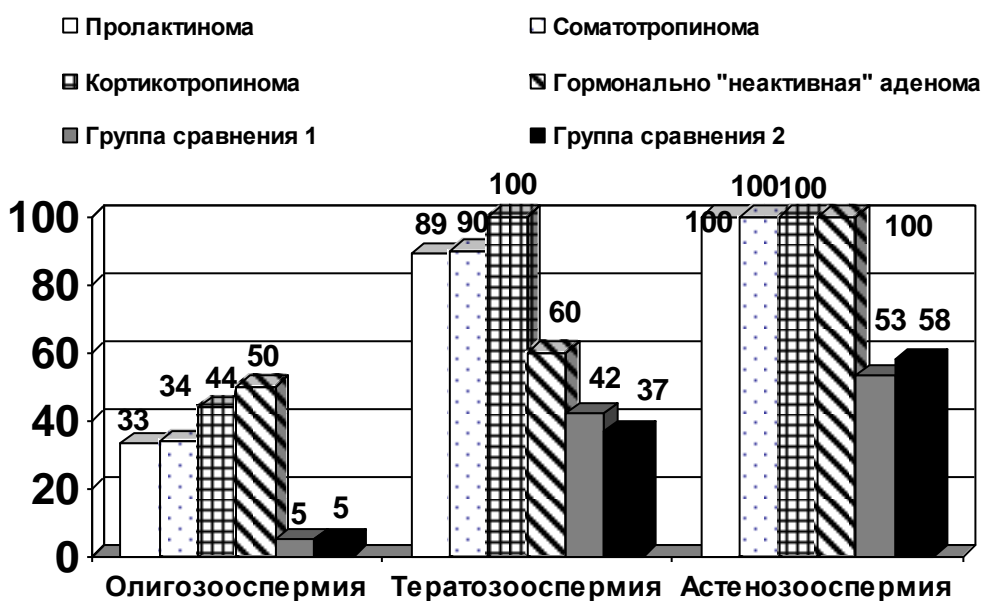


Рисунок 42. Распространенность (%) нарушений сперматогенеза у мужчин с аденомами гипофиза

Тератозооспермия выявлялась у 90-100% мужчин с пролактиномой, соматотропиномой и кортикотропиномой. При «неактивной» аденоме отмечалось существенное снижение ее распространенности (60%), поскольку при этой аденоме отсутствует патологическая гормональная секреция, негативно влияющая на процессы созревания сперматозоидов, а наличие нарушений сперматогенеза зависит от развития гипогонадотропного гипогонадизма, который не выявлялся у многих лиц с «неактивной» микроаденомой. Каких либо специфических нарушений сперматогенеза, характерных для той или иной аденомы установлено не было, таблица 39.

Как и следовало ожидать, были выявлены: слабая отрицательная корреляция между объемом аденомы и уровнями тестостерона ($r=-0,24; p<0,001$, рисунок 43), и положительные корреляции средней силы между уровнями тестостерона и показателями половой функции (для ЭД $r=0,46; p<0,001$), а так же концентрацией ЛГ и сперматозоидов в эякуляте ($r=0,42; p<0,001$) и концентрацией ФСГ и сперматозоидов в эякуляте ($r=0,27; p=0,03$).

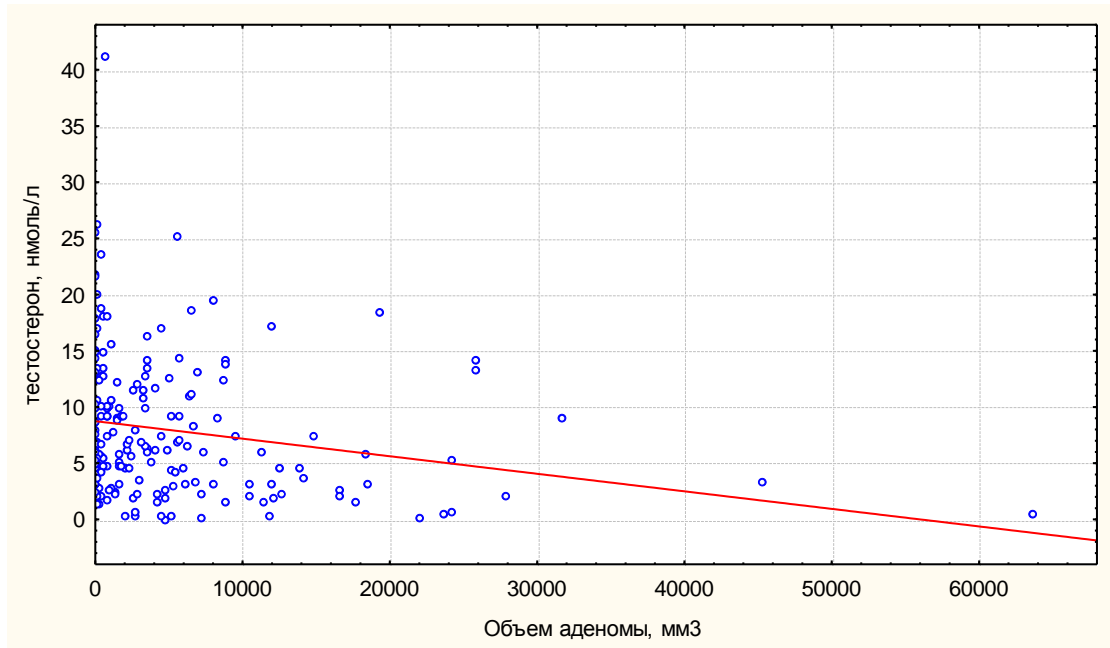


Рисунок 43. Корреляция между объемом аденомы и уровнем тестостерона

Таблица 38. Показатели состояния половой функции у мужчин с аденомами гипофиза

Показатель	1 Пролактино- нома (n=65)	2 Кортико- тропинома (n=29)	3 Группа сравнения 1 (n=30)	1-3 р	2-3 р	4 Сомато- тропинома (n=72)	5 НАГ (n=28)	6 Группа сравнения 2 (n=30)	4-6 р	5-6 р
Домен эректиль- ной функции, балл	19 [17;27]	18 [6;26]	28 [26;29]	<0,001	<0,001	28 [26;29]	22 [6;29]	26 [26;28]	0,13	0,06
Домен сексуально- го желания, балл	8 [6;9]	6 [3;8]	9 [9;9]	<0,001	<0,001	9 [8;9]	7 [3;9]	9 [8;9]	0,47	0,008
Общий тестостерон, нмоль/л	5,1 [2,6;8,0]	6,0 [4,1;14,8]	16,5 [13,9;18,3]	<0,001	0,004	8,9 [4,8;13,1]	3,9 [1,1;12,5]	14,8 [8,2;19,3]	<0,001	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,2;2,5]	2,7 [1,0;4,1]	4,3 [3,3;5,4]	<0,001	<0,001	2,0 [1,2;3,7]	1,5 [0,0;3,4]	3,8 [2,8;4,8]	<0,001	0,001
ФСГ, ЕД/л	1,9 [1,3;2,4]	3,2 [2,1;4,4]	4,2 [2,3;5,1]	<0,001	0,14	4,0 [2,4;5,6]	2,6 [1,0;3,4]	3,2 [2,3;4,2]	0,17	0,029

Таблица 39. Показатели состояния сперматогенеза у мужчин с аденомами гипофиза

Показатель	1 Пролактинома (n=18)	2 Кортикотро- пинома (n=9)	3 Группа сравнения 1 (n=19)	р 1-3	р 2-3	4 Сомато- тропинома (n=29)	5 Гормональ- но «неак- тивная» аденома (n=10)	6 Группа сравнения 2 (n=19)	р 4-6	р 5-6
Общий тестостерон, нмоль/л	5,3 [3,2;6,1]	7,6 [4,1;13,4]	16,7 [14,6;18,3]	0,001	0,048	10,7 [5,2;13,4]	7,0 [3,1;14,3]	15,4 [12,8;21,0]	0,001	0,019
ЛГ, ЕД/л	2,1 [1,2;3,1]	1,7 [0,9;2,3]	4,1 [2,9;4,8]	<0,001	0,001	2,0 [1,1;3,5]	2,6 [1,3;4,7]	3,2 [2,7;4,2]	0,008	0,41
ФСГ, ЕД/л	2,3 [1,4;4,1]	2,6 [1,6;3,8]	3,8 [2,3;4,9]	0,06	0,36	3,7 [1,9;5,5]	3,6 [2,8;3,8]	2,9 [2,1;3,7]	0,50	0,35
количество сперма- тозоидов	43,4 [10,0;110,0]	37 [18;87]	65 [32;98]	0,29	0,14	28 [18;46]	52 [16;93]	48 [36;83]	0,003	0,60
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	16 [6;24]	17 [9;23]	31 [17;42]	0,008	0,009	18 [12;24]	14 [5;36]	34 [22;46]	<0,001	0,043
% подвижных спер- матозоидов А+В	31 [22;39]	18 [12;24]	48 [27;57]	0,009	0,002	22 [14;31]	22 [8;38]	48 [28;54]	<0,001	0,002

Таким образом, основной патогенетический фактор развития как НПФ, так и нарушений сперматогенеза у мужчин с аденомами гипофиза - это гипогонадизм, который является гипогонадотропным, даже если уровни гонадотропинов соответствуют лабораторной норме. Об этом свидетельствуют результаты пробы с агонистом ГнРГ, проведенной у мужчин с нормогонадотропным гипогонадизмом – результат пробы свидетельствует о недостаточной секреции гонадотропинов, таблица 40.

Таблица 40. Результаты пробы с агонистом ГнРГ

Показатель	Исходно (n=7)	1 час	4 часа	24 часа
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]

Наряду с НПФ и гипогонадизмом, для мужчин с аденомами гипофиза было характерно развитие и других заболеваний половых органов. Так, у лиц с кортикотропиномой была выявлена высокая распространенность воспалительных заболеваний мужских половых органов и лейкоспермии (67% при кортикотропиноме, в то время как в других группах не более 15%, $p < 0,01$), что было обусловлено гиперкортицизмом. Частота гинекомастии у мужчин с пролактиномой так же превышала таковую в группе сравнения, но статистически незначимо. У лиц с акромегалией часто выявлялась гиперплазия ПЖ (87% при соматотропиноме, 17% в группе сравнения, $p < 0,001$), рисунок 44.

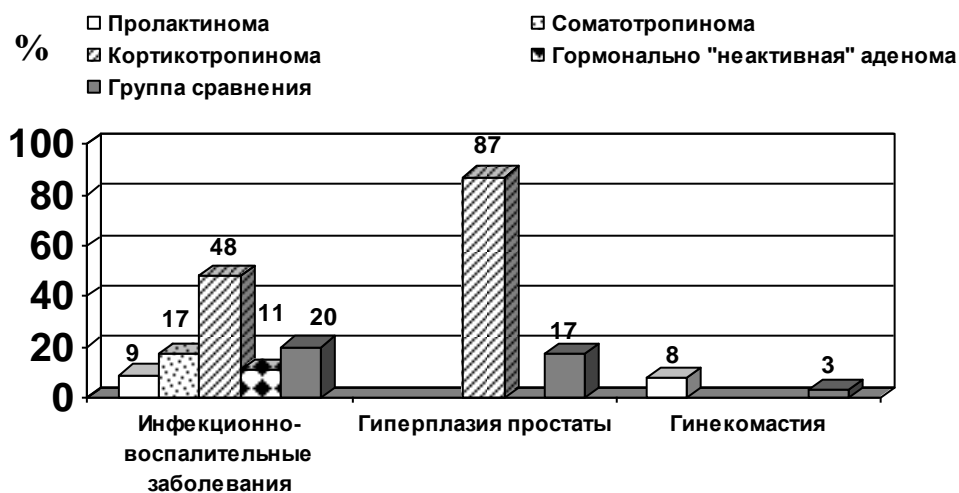


Рисунок 44. Распространенность заболеваний половых органов

Гиперплазия ПЖ при акромегалии носит диффузный характер, для нее, в отличие от доброкачественной гиперплазии (аденомы) простаты не характерно увеличение центральной зоны и внутрипузырный рост. Гиперплазия ПЖ при акромегалии регрессирует при достижении ремиссии (объем ПЖ до и после аденомэктомии, 45 [28;53] и 42 [28;52] см³, соответственно, $p=0,011$). Кроме того, развитие гиперплазии ПЖ при акромегалии не сопровождается симптомами инфравезикальной обструкции - процесс мочеиспускания у мужчин не нарушается. При кортикотропиноме, напротив, происходит нарушение мочеиспускания по ирритативному типу, что обусловлено влиянием воспалительного процесса в ПЖ, приводящего так же к повышению уровня ПСА и балла IPSS у ряда пациентов. Объем ПЖ у мужчин с кортикотропиномой не отличался от группы сравнения. Так же не отличались от группы сравнения объемы ПЖ, уровни ПСА и баллы IPSS при пролактиноме и «неактивной» аденоме.

Таким образом, аденомы гипофиза оказывают разноплановое негативное влияние на мужскую половую систему и необходимость их терапии сомнения не вызывает.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. СОСТОЯНИЕ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН В ИСХОДЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

4.1 Состояние половой системы у мужчин в исходе различных методов лечения пролактиномы

Хирургическое лечение пролактиномы не приводило к уменьшению распространенности гипогонадизма и НПФ ($p=1,0$, критерий МакНемара), несмотря на статистически значимое снижение уровней Прл (тест Вилкоксона), таблица 41, рисунок 45.

Таблица 41. Результаты обследования пациентов до и после хирургического лечения пролактиномы

Показатель	Исходно (n=12)	После операции (n=12)	p
Прл, ЕД/л	6109 [3070;38246]	547 [310;2308]	0,002
Общий тестостерон, нмоль/л	2,3 [1,1;4,1]	1,7 [0,4;4,7]	0,89
ЛГ, ЕД/л	1,6 [0,9;2,1]	2,0 [1,5;4,4]	0,13
ФСГ, ЕД/л	1,3 [0,5;1,8]	1,3 [0,2;4,3]	0,46

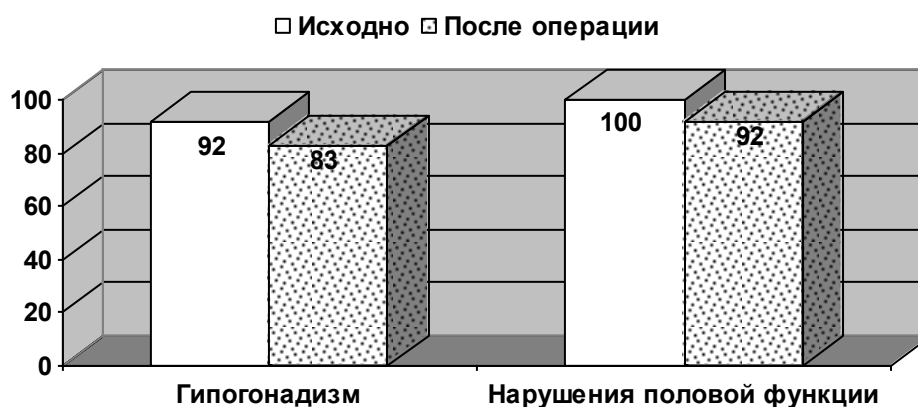


Рисунок 45. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с пролактиномой исходно и после хирургического лечения

Поскольку в основе патогенеза НПФ при пролактиноме лежит гипогонадизм, были проанализированы результаты обследования пациентов в зависимости от наличия послеоперационного гипогонадизма, таблица 42.

Таблица 42. Результаты обследования пациентов в зависимости от развития послеоперационного гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм есть (n=10)	Гипогонадизма нет (n=2)
Возраст, лет	29 [28;41]	30 и 30
ИМТ, кг/м ²	29,3 [21,1;30,7]	27,8 и 27,4
Давность заболевания, лет	5 [3,0;9,0]	4 и 4
Срок после оперативного лечения, лет	1,0 [1,0;2,0]	1 и 3
Объем аденомы, мм ³	24295 [14026;36266]	4250 и 6334
Прл, ЕД/л	6109 [4656;55000]	282 и 338
Общий тестостерон, нмоль/л	1,7 [1,1;3,0]	15,2 и 4,0
ЛГ, ЕД/л	1,5 [0,6;1,9]	2,8 и 3,0
ФСГ, ЕД/л	1,2 [0,5;1,7]	3,7 и 10,3
Гипогонадизм, %	100 (10/10)	50 (1/2)
НПФ, %	100 (10/10)	100 (2/2)
% достижения ремиссии	50 (5/10)	50 (1/2)

Для мужчин с отсутствием послеоперационного гипогонадизма были характерны относительно небольшие размеры аденомы и сохранная секреция гонадотропинов до операции.

Наряду с оценкой исхода хирургического лечения пролактиномы в отношении развития гипогонадизма и НПФ, были изучены основные показатели сперматогенеза у трех мужчин с пролактиномой до и после операции, таблица 43.

Средний возраст пациентов составил 30 [28;32] года, ИМТ 29,0 [27,4;30,7] кг/м², давность заболевания 6 [4;13] лет, срок после оперативного лечения 1,0

[1,0;3,0] года. У всех лиц до операции была выявлена макроаденома, средний объем 3804 [1275;6334] мм³, ремиссия была достигнута у одного.

Таблица 43. Основные показатели сперматогенеза пациентов исходно и после хирургического лечения пролактиномы

Показатель	Исходно (n=3)	После операции (n=3)
Прл, ЕД/л	5491 [5075;21492]	444 [338;1760]
Общий тестостерон, нмоль/л	4,3 [4,0;6,0]	5,7 [0,7;16,2]
ЛГ, ЕД/л	1,9 [0,6;3,0]	4,4 [3,0;10,6]
ФСГ, ЕД/л	1,7 [1,3;10,3]	4,9 [0,8;9,5]
количество сперматозоидов, мл/мл	2,0 [0,16;18,0]	0,8 [0,0;14,0]
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	17 [0;42]	3 [0;29]
% подвижных сперматозоидов А+В	13 [2;50]	10 [0;11]

После хирургического лечения пролактиномы отмечалось ухудшение количества, морфологии и подвижности сперматозоидов.

Таким образом, хирургическое лечение пролактиномы в большинстве случаев не устраняет гипогонадизм, так как не приводит к восстановлению гонадотропной функции гипофиза, и соответственно, к восстановлению нарушенной половой функции и сперматогенеза.

В отличие от хирургического лечения, терапия агонистами дофамина приводила к статистически значимому улучшению выработки тестостерона и гонадотропинов при уменьшении объема пролактиномы, уровней Прл и биоПрл (тест Вилкоксона), что сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма и НПФ, таблица 44, рисунок 46.

Таблица 44. Результаты обследования пациентов исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы

Показатель	Исходно (n=39)	На фоне терапии (n=39)	P
Объем аденомы, мм ³	1683 [413;3359]	523 [122;1197]	<0,001
Прл, ЕД/л	6446 [1976;16490]	280 [173;433]	<0,001
биоПрл, ЕД/л	4052 [1297;14821]	228 [108;358]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	5,6 [3,2;8,3]	13,5 [8,7;16,4]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4;2,8]	2,6 [2,1;3,5]	0,013
ФСГ, ЕД/л	2,0 [1,0;2,9]	2,9 [2,0;4,2]	0,005

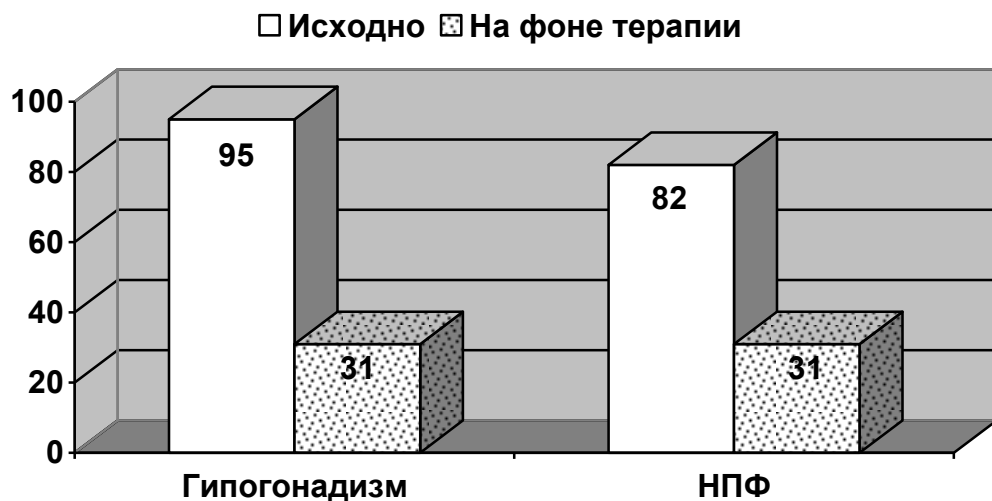


Рисунок 46. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с пролактиномой исходно и на фоне медикаментозной терапии

Распространенность как гипогонадизма ($p < 0,001$), так и НПФ ($p = 0,002$) на фоне медикаментозной терапии статистически значимо уменьшилась (критерий МакНемара).

Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма на фоне медикаментозной терапии представлены в таблице 45.

Таблица 45. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма на фоне терапии

Показатель	Гипогонадизм есть (n=12)	Гипогонадизма нет (n=27)	P
Возраст, лет	37 [26;51]	34 [27;40]	0,87
ИМТ, кг/м ²	28,9 [27,2;38,8]	25,5 [24,8;28,7]	0,06
Давность заболевания, лет	5 [4;6]	5 [4;6]	0,68
Длительность терапии, лет	1,5 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	0,65
Объем аденомы, мм ³	3244 [2229;9364]	952 [122;2176]	0,004
% микроаденом	8 (1/12)	41 (11/27)	0,06
% макроаденом	92 (11/12)	59 (16/27)	0,06
Прл, ЕД/л	13230 [2042;27206]	5583 [1976;16060]	0,25
биоПрл, ЕД/л	15053 [2048;24523]	3460 [819;6918]	0,07
Общий тестостерон, нмоль/л	5,9 [3,3;7,0]	5,6 [2,8;9,2]	0,59
ЛГ, ЕД/л	1,8 [1,5;2,4]	2,1 [1,0;3,1]	0,50
ФСГ, ЕД/л	1,8 [0,4;2,4]	2,0 [1,2;3,3]	0,49
Гипогонадизма, %	100 (12/12)	93 (25/27)	1,0
НПФ, %	67 (8/12)	89 (24/27)	0,17
% достижения ремиссии	58 (7/12)	100 (27/27)	0,014

Были выявлены статистически значимые различия в исходном объеме аденомы (меньше у пациентов без гипогонадизма, U-критерий Манна-Уитни) и наличии ремиссии заболевания (точный критерий Фишера) при тенденции к уменьшению уровней биоПрл и числа макроаденом в группе пациентов с отсутствием гипогонадизма на фоне терапии. Следует отметить, что у всех пациентов с гипогонадизмом была достигнута ремиссия.

Полученные результаты свидетельствуют о важности достижения ремиссии основного заболевания при лечении гипогонадизма. При этом эффективность те-

рапии будет более высокой у лиц с микроаденомами и относительно небольшими исходными уровнями Прл.

Наряду с оценкой исхода медикаментозной терапии пролактиномы в отношении развития гипогонадизма и НПФ были изучены основные показатели сперматогенеза у 15 лиц с пролактиномой исходно и на фоне лечения, таблица 46.

Средний возраст мужчин составил 34 [24;40] года, ИМТ 27,1 [24,8;28,7] кг/м², давность заболевания 4 [3;5] лет, длительность лечения 2,0 [1,0;2,0] года. У 33% (10) пациентов до терапии была выявлена микроаденома, ремиссия была достигнута у 87% (13).

Таблица 46. Результаты обследования пациентов исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы

Показатель	Исходно (n=15)	На фоне терапии (n=15)	P
Объем аденомы, мм ³	1683 [290;3790]	612 [71;1142]	0,001
Прл, ЕД/л	5661 [2450;16060]	206 [118;401]	0,001
биоПрл, ЕД/л	3101 [1254;6918]	172 [102;238]	0,008
Общий тестостерон, нмоль/л	5,5 [4,7;6,8]	15,6 [12,3;20,0]	0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4;3,1]	2,4 [2,0;4,0]	0,25
ФСГ, ЕД/л	2,3 [1,5;4,4]	3,2 [2,2;4,5]	0,15
количество сперматозоидов, мл/мл	59 [27;125]	56 [23;115]	0,14
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	12 [7;23]	24 [13;29]	0,017
% подвижных сперматозоидов А+В	63 [45;79]	60 [51;73]	0,53

На фоне лечения отмечалось статистически значимое улучшение морфологии, но не количества и подвижности сперматозоидов (тест Вилкоксона).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости устранения гиперпролактинемии при лечении тератозооспермии, а отсутствие значимого увеличения количества и подвижности сперматозоидов объясняется неполным восстановлением гонадотропной функции гипофиза у ряда пациентов.

Следует отметить, что у 2 мужчин из обследованной выборки, на фоне медикаментозной терапии отмечалось уменьшение морфологически нормальных форм сперматозоидов, несмотря на достижения ремиссии заболевания. Уровни биоПрл у этих пациентов на фоне лечения снизились ниже референсных пределов и составили 20-50 ЕД/л. Это свидетельствует о необходимости поддержания нормальной концентрации пролактина при лечении тератозооспермии у лиц с пролактиномой.

4.2 Состояние половой системы у мужчин в исходе различных методов лечения соматотропиномы

Хирургическое лечение соматотропиномы приводило к статистически значимому ухудшению выработки тестостерона и гонадотропинов, при снижении уровней СТГ и ИФР-1 (тест Вилкоксона), что сопровождалось увеличением распространенности гипогонадизма и НПФ, таблица 47, рисунок 47. При этом было отмечено статистически значимое уменьшение объема ПЖ.

Таблица 47. Результаты обследования пациентов исходно и после хирургического лечения соматотропиномы

Показатель	Исходно (n=37)	После операции (n=37)	P
СТГ, МЕ/л	49,8 [27,6;93,0]	3,1 [1,1;8,8]	<0,001
ИФР-1, нг/мл	679 [403;819]	283 [111;395]	0,049
Общий тестостерон, нмоль/л	8,0 [4,0;13,2]	6,3 [1,8;12,7]	0,044
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4;2,6]	1,5 [0,5;2,5]	0,36
ФСГ, ЕД/л	4,4 [2,8;5,6]	2,5 [1,4;3,4]	0,027
Объем предстательной железы, см ³	45 [28;53]	42 [28;52]	0,011



Рисунок 47. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с соматотропиномой исходно и после хирургического лечения

Распространенности как гипогонадизма ($p=0,044$), так и НПФ ($p<0,001$) после хирургического лечения соматотропиномы статистически значимо увеличились (критерий МакНемара).

Поскольку в основе патогенеза НПФ при соматотропиноме лежит гипогонадизм, были проанализированы результаты обследования пациентов в зависимости от наличия послеоперационного гипогонадизма, таблица 48.

Таблица 48. Результаты обследования пациентов в зависимости от развития послеоперационного гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм есть (n=26)	Гипогонадизма нет (n=11)	P
Возраст, лет	42 [36;48]	46 [39;53]	0,32
ИМТ, кг/м ²	31,7 [29,2;34,0]	27,5 [24,9;29,8]	0,008
Давность заболевания, лет	7 [3;11]	10 [3;16]	0,56
Срок после оперативного лечения, лет	1,0 [0,5;1,5]	1,0 [0,5;4,0]	0,21
% микроаденом	4 (1/26)	18 (2/11)	0,20
% макроаденом	96 (25/26)	82 (9/11)	0,20
Объем аденомы, мм ³	7168 [4748;10427]	1532 [666;2774]	<0,001
СТГ, МЕ/л	68,7 [27,6;101,0]	43,2 [24,6;86,1]	0,80
ИФР-1, нг/мл	700 [528;819]	493 [350;789]	0,48
Общий тестостерон, нмоль/л	4,8 [3,2;8,9]	13,5 [11,0;18,1]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	1,7 [1,0;2,4]	3,1 [1,9;4,7]	0,009
ФСГ, ЕД/л	3,0 [2,4;5,4]	4,7 [3,6;6,4]	0,12
Гипогонадизм, %	81 (21/26)	18 (2/11)	<0,001
НПФ, %	31 (8/26)	0 (0/11)	0,07
% достижения ремиссии	42 (11/26)	73 (8/11)	0,15

Для мужчин с развитием послеоперационного гипогонадизма были характерны низкие исходные уровни тестостерона и ЛГ, высокая исходная распространенность гипогонадизма, больший объем аденомы (различия статистически значимы, U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера), при тенденции к снижению уровней ФСГ, повышению исходной распространенности НПФ, числа макроаденом, и более низкому достижению ремиссии основного заболевания. Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов с послеопераци-

онным гипогонадизмом, снижение тестостерона отмечалось уже до хирургического лечения.

Наряду с оценкой влияния хирургического лечения в отношении развития гипогонадизма и НПФ были изучены основные показатели сперматогенеза у лиц с соматотропиномой исходно и после оперативного вмешательства, таблица 49.

Средний возраст мужчин составил 39 [32;43] года, ИМТ 31,1 [26,0;36,0] кг/м², давность заболевания 8 [7;12] лет, срок после оперативного лечения 1,0 [1,0;2,0] года. У всех пациентов до операции была выявлена макроаденома, средний объем 4646 [1591;8752] мм³, ремиссия была достигнута у 14% (1/7).

Таблица 49. Результаты обследования пациентов исходно и после хирургического лечения соматотропиномы

Показатель	Исходно (n=7)	После операции (n=7)	P
СТГ, МЕ/л	29,3 [13,2;128,0]	7,4 [2,5;22,4]	0,042
ИФР-1, нг/мл	653 [528;820]	370 [111;576]	0,11
Общий тестостерон, нмоль/л	10,9 [2,5;13,2]	8,2 [6,6;10,4]	0,74
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4;2,4]	1,7 [0,3;2,9]	0,75
ФСГ, ЕД/л	5,0 [3,1;5,2]	2,8 [0,1;4,3]	0,11
количество сперматозоидов, млн/мл	42 [16;48]	17 [9;31]	0,018
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	17 [7;24]	8 [4;16]	0,028
% подвижных сперматозоидов А+В	15 [7;21]	13 [8;21]	0,87

На фоне статистически значимого снижения уровня СТГ, при тенденции к снижению уровней ИФР-1, тестостерона, ЛГ и ФСГ, отмечалось ухудшение количества и морфологии сперматозоидов, но не их подвижности (тест Вилкоксона).

Полученные результаты свидетельствуют о низкой эффективности хирургического лечения соматотропиномы самого по себе в отношении гипогонадизма,

НПФ и нарушений сперматогенеза, но это лечение эффективно в отношении гиперплазии ПЖ у лиц с соматотропиномой.

Наименее эффективным оказался лучевой метод лечения. У всех пациентов с соматотропиномой после телегамматерапии выявлялся гипогонадизм, исходно присутствуя у одного пациента. Уровни тестостерона до и после телегамматерапии составили 12,6 [0,6;13,1] и 4,4 [0,8;11,1] нмоль/л, соответственно. Ремиссия была достигнута у 2-х пациентов. После лучевого воздействия прошло 6,0 [1,0;10,0] лет.

4.3 Состояние половой системы у мужчин в исходе различных методов лечения кортикотропиномы

Хирургическое лечение кортикотропиномы приводило к статистически значимому увеличению уровней тестостерона (тест Вилкоксона) и сопровождалось уменьшением распространенности как гипогонадизма, так и НПФ, таблица 50, рисунок 48.

Таблица 50. Результаты обследования пациентов исходно и после хирургического лечения кортикотропиномы

Показатель	Исходно (n=7)	После операции (n=7)	P
АКТГ, пг/мл	116,7 [88,4;200,0]	26,2 [18,3;64,4]	0,08
св. кортизол, нмоль/л	1944 [865;4259]	343 [118;2025]	0,07
Общий тестостерон, нмоль/л	6,2 [4,2;9,6]	14,1 [13,4;20,0]	0,042
ЛГ, ЕД/л	3,4 [0,1;7,0]	3,3 [3,1;3,4]	0,59
ФСГ, ЕД/л	3,1 [0,5;7,9]	4,4 [4,2;8,0]	0,11

На фоне уменьшения секреции АКТГ и кортизола, отмечалась тенденция к повышению уровней ЛГ и ФСГ.

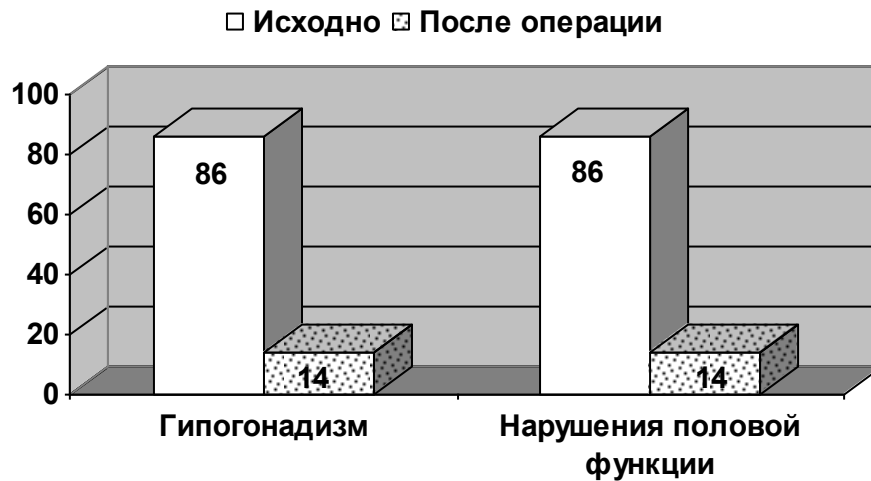


Рисунок 48. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с кортикотропиномой исходно и после оперативного лечения

Распространенности как гипогонадизма ($p=0,07$), так и НПФ ($p=0,07$) после оперативного лечения уменьшились статистически незначимо (критерий МакНемара), что объясняется небольшим числом объектов исследования.

Поскольку в основе патогенеза НПФ при кортикотропиноме лежит гипогонадизм, были проанализированы результаты обследования пациентов в зависимости от наличия послеоперационного гипогонадизма, таблица 51.

Таблица 51. Результаты обследования пациентов в зависимости от развития послеоперационного гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм есть (n=1)	Гипогонадизма нет (n=6)
Возраст, лет	29	32 [21;47]
ИМТ, кг/м²	27,3	27 [21,9;32,4]
Давность заболевания, лет	8	6 [5;9]
Срок после оперативного лечения, лет	3	1,5 [1,0;8,0]
% микроаденом	100	83 (5/6)
% макроаденом	0	17 (1/6)
Объем аденомы, мм³	71	150 [51;480]
АКТГ, пг/мл	89,3	92,4 [88,4;200,0]
св. кортизол, нмоль/л	2506	869 [862;3019]
Общий тестостерон, нмоль/л	8,3	6,0 [4,2;9,6]
ЛГ, ЕД/л	2,6	3,4 [0,1;7,0]
ФСГ, ЕД/л	2,9	3,1 [0,5;7,9]
Гипогонадизм, %	100	83 (5/6)
НПФ, %	100	83 (5/6)
% достижения ремиссии	0	83 (5/6)

Для мужчины с развитием послеоперационного гипогонадизма было характерно отсутствие ремиссии основного заболевания. После хирургического лечения уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ составили 10,2 нмоль/л, 4,2 ЕД/л и 4,4 ЕД/л, соответственно.

Наряду с оценкой исхода хирургического лечения кортикотропиномы в отношении развития гипогонадизма и НПФ были изучены основные показатели сперматогенеза у трех мужчин исходно и после оперативного вмешательства, таблица 52.

Средний возраст пациентов составил 24 [21;47] года, ИМТ 24,0 [19,0;30,0] кг/м², давность заболевания 5 [1;8] лет, срок после оперативного лечения 1,0 [0,5;1,5] года. У мужчин до операции были выявлены микроаденомы, средний объем 150 [51;480] мм³, ремиссия была достигнута у всех.

Таблица 52. Результаты обследования пациентов до и после хирургического лечения кортикотропиномы

Показатель	До операции (n=3)	После операции (n=3)
АКТГ, пг/мл	200,0 [88,4;1151,0]	17,6 [17,0;18,3]
св. кортизол, нмоль/л	865 [862;869]	195 [47;343]
Общий тестостерон, нмоль/л	9,6 [4,1;23,5]	20,0 [13,6;20,0]
ЛГ, ЕД/л	3,5 [0,1;7,0]	3,2 [3,1;3,4]
ФСГ, ЕД/л	4,2 [0,5;7,9]	4,7 [1,4;8,0]
количество сперматозоидов, млн/мл	56 [14;93]	62 [21;81]
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	23 [4;28]	26 [7;26]
% подвижных сперматозоидов А+В	24 [6;28]	26 [13;29]

На фоне снижения уровней АКТГ и кортизола, повышения уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ отмечалось улучшение количества, морфологии и подвижности сперматозоидов. Кроме того, у всех пациентов была устранена лейкоспермия, присутствовавшая до наступления ремиссии заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения кортикотропиномы в отношении гипогонадизма, НПФ и нарушений сперматогенеза, при этом определяющим фактором является достижения ремиссии.

Протонотерапия кортикотропиномы привела к статистически не значимому увеличению уровней тестостерона (тест Вилкоксона), но не к уменьшению распространенности гипогонадизма и НПФ, таблица 53, рисунок 49.

Таблица 53. Результаты обследования пациентов исходно и после протонотерапии кортикотропиномы

Показатель	Исходно (n=14)	После терапии (n=14)	P
АКТГ, пг/мл	71,1 [53,6;85,7]	32,3 [24,1;39,3]	0,22
св. кортизол, нмоль/л	1300 [900;2977]	420 [203;686]	0,05
Общий тестостерон, нмоль/л	8,6 [5,7;16,5]	15,3 [9,6;17,7]	0,09
ЛГ, ЕД/л	3,3 [1,9;6,6]	3,2 [2,7;3,6]	1,0
ФСГ, ЕД/л	3,1 [2,7;3,5]	6,3 [5,1;7,0]	1,0

Ремиссия основного заболевания была достигнута у 79% пациентов. Но не смотря на уменьшение уровней АКТГ и кортизола, изменений уровней гонадотропинов выявлено не было. Это свидетельствует о негативном влиянии лучевого метода лечения на гонадотропную функцию гипофиза.

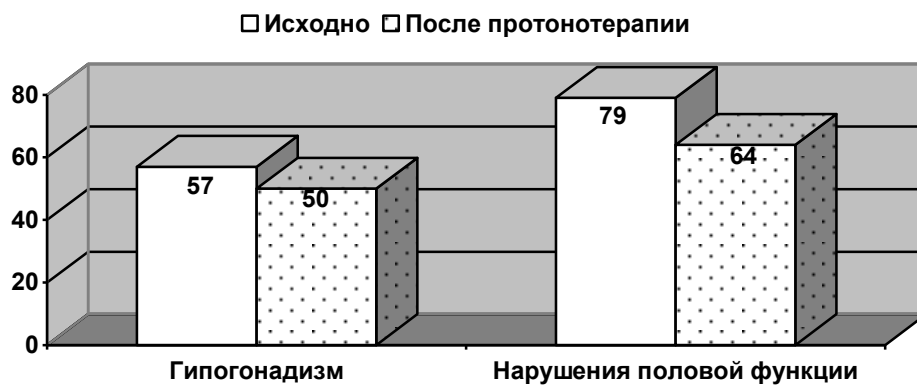


Рисунок 49. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с кортикотропиномой исходно и после протонотерапии

Распространенности как гипогонадизма ($p=1,0$), так и НПФ ($p=1,0$) после протонотерапии не изменились (тест МакНемара), что свидетельствует о невысокой эффективности этого метода в отношении гипогонадизма и НПФ у мужчин.

Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма после протонотерапии представлены в таблице 54.

Таблица 54. Результаты обследования пациентов в зависимости от развития гипогонадизма после протонотерапии

Показатель	Гипогонадизм есть (n=7)	Гипогонадизма нет (n=7)	p
Возраст, лет	20 [17;56]	22 [16;31]	0,65
ИМТ, кг/м ²	26,9 [26,4;27,0]	23,3 [22,8;25,0]	0,36
Давность заболевания, лет	5 [3;8]	7 [2;9]	0,65
Давность после протонотерапии, лет	4,0 [1,0;6,0]	2,0 [1,0;5,0]	0,65
Объем аденомы, мм ³	95 [43;120]	156 [84;1214]	0,19
% микроаденом	100 (7/7)	86 (6/7)	1,0
% макроаденом	0 (0/7)	14 (1/7)	1,0
АКТГ, пг/мл	73,6 [54,5;103,8]	68,7 [48,3;85,7]	0,35
св. кортизол, нмоль/л	1041 [987;1560]	2065 [900;2977]	0,60
Общий тестостерон, нмоль/л	6,4 [3,8;12,5]	14,5 [8,4;23,7]	0,08
ЛГ, ЕД/л	1,9 [1,6;2,3]	6,6 [4,3;9,0]	0,12
ФСГ, ЕД/л	3,1 [2,9;3,3]	3,2 [2,6;3,8]	1,0
Гипогонадизм, %	71 (5/7)	43 (3/7)	0,59
НПФ, %	86 (6/7)	71 (5/7)	1,0
% достижения ремиссии	86 (6/7)	71 (5/7)	1,0

Не было выявлено статистически значимых различий в исходных показателях (U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера), отмечалась лишь тенденция к увеличению исходного уровня тестостерона в группе пациентов без гипогонадизма после протонотерапии.

4.4 Состояние половой системы у мужчин в исходе различных методов лечения гормонально «неактивной» аденомы

Хирургическое лечение гормонально «неактивной» аденомы приводило к снижению уровней тестостерона и гонадотропинов (различия статистически не значимы), что сопровождалось увеличением распространенности гипогонадизма и НПФ, таблица 55, рисунок 50.

Таблица 55. Результаты обследования пациентов исходно и после хирургического лечения гормонально «неактивной» аденомы

Показатель	Исходно (n=20)	После операции (n=20)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	1,9 [0,6;4,8]	1,1 [0,4;3,3]	0,43
ЛГ, ЕД/л	0,9 [0,0;2,4]	0,3 [0,0;1,2]	0,12
ФСГ, ЕД/л	1,9 [0,1;3,5]	1,0 [0,8;2,7]	0,44

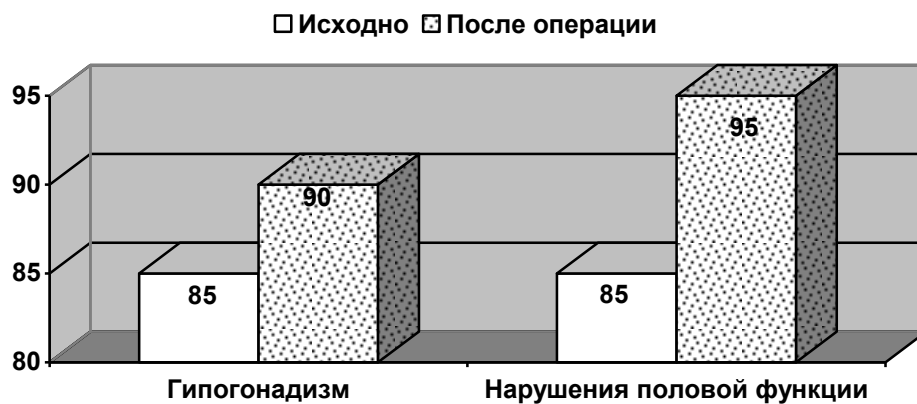


Рисунок 50. Распространенность гипогонадизма и НПФ (%) у пациентов с гормонально «неактивной» аденоме исходно и после хирургического лечения

Была отмечена тенденция к снижению уровней тестостерона, ЛГ, и ФСГ, к повышению распространенности гипогонадизма и НПФ ($p=0,47$), что свидетельствует о низкой эффективности этого метода лечения самого по себе в отношении половых расстройств у мужчин.

Поскольку в основе патогенеза НПФ при гормонально «неактивной» аденоме лежит гипогонадизм, анализированы результаты обследования пациентов в зависимости от наличия послеоперационного гипогонадизма, таблица 56.

Таблица 56. Результаты обследования пациентов в зависимости от развития послеоперационного гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм есть (n=18)	Гипогонадизма нет (n=2)
Возраст, лет	52 [39;57]	41 и 65
ИМТ, кг/м ²	27,4 [26,0;30,0]	25 и 24,2
Давность заболевания, лет	2 [1;6]	18 и 1
Давность после оперативного лечения, лет	1 [1;2]	1 и 1
Объем аденомы, мм ³	16565 [11804;22657]	4816 и 1958
Общий тестостерон, нмоль/л	1,9 [0,6;4,8]	0,0 и 21,0
ЛГ, ЕД/л	1,0 [0,0;2,8]	0 и нет данных
ФСГ, ЕД/л	1,2 [0,0;3,6]	2,6 и нет данных
Гипогонадизм, %	89 (16/18)	50%
НПФ, %	89 (16/18)	50%

Для лиц с развитием послеоперационного гипогонадизма были характерны: низкие исходные уровни тестостерона, высокая распространенность гипогонадизма, НПФ и большой объем аденомы.

Наряду с оценкой влияния хирургического лечения гормонально «неактивной» аденомы в отношении развития гипогонадизма и НПФ, у 2-х мужчин были изучены основные показатели сперматогенеза. Их средний возраст составил 25 и 54 года, ИМТ - 17,8 и 25,0 кг/м², давность заболевания - 5 и 1 год, срок после оперативного лечения - 2 и 0,5 года, объем аденомы 11565 и 11963 мм³, ремиссия

была достигнута у обоих. Результаты обследования пациентов представлены в таблице 57.

Таблица 57. Результаты обследования пациентов исходно и после хирургического лечения гормонально «неактивной» аденомы

Показатель	До операции (n=2)	После операции (n=2)
Общий тестостерон, нмоль/л	1,3 и 3,1	1,9 и 3,9
ЛГ, ЕД/л	0,0 и 2,0	0 и 0,0
ФСГ, ЕД/л	0,0 и 3,6	0,8 и 0
количество сперматозоидов, млн/мл	0 и 16	0 и 3
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	0 и 9	0 и 2
% подвижных сперматозоидов А+В	0 и 18	0 и 2

У пациента с азооспермией показатели сперматогенеза не изменились, а у мужчины с олигозооспермией произошло ухудшение показателей сперматогенеза.

4.5 Сравнительная характеристика эффективности методов лечения при разных аденомах гипофиза в отношении гипогонадизма и нарушений половой функции

Хирургическое лечение аденом гипофиза, эффективно устраняющее основное заболевание, само по себе не приводило к уменьшению числа лиц с гипогонадизмом и НПФ, за исключением группы кортикотропиномы, рисунки 51-52.

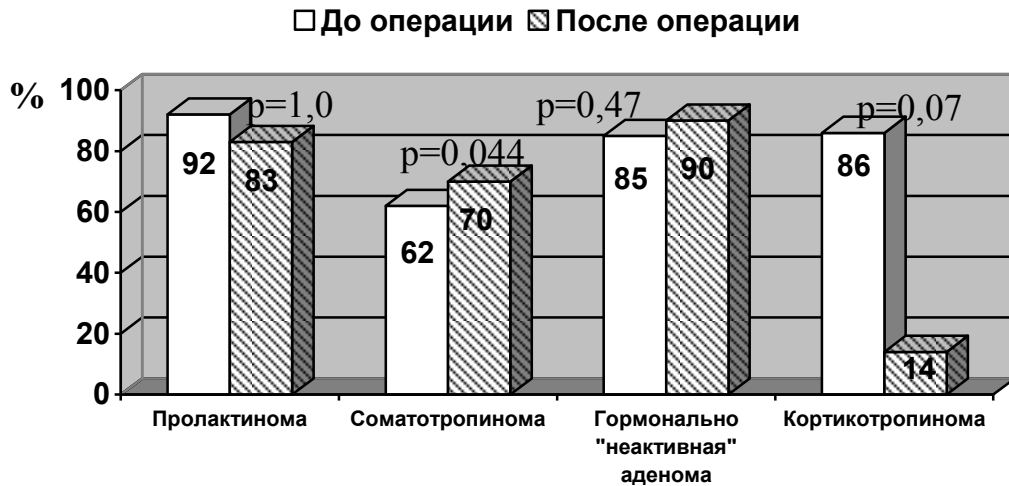


Рисунок 51. Распространенность гипогонадизма у пациентов с аденомами гипофиза до и после хирургического лечения

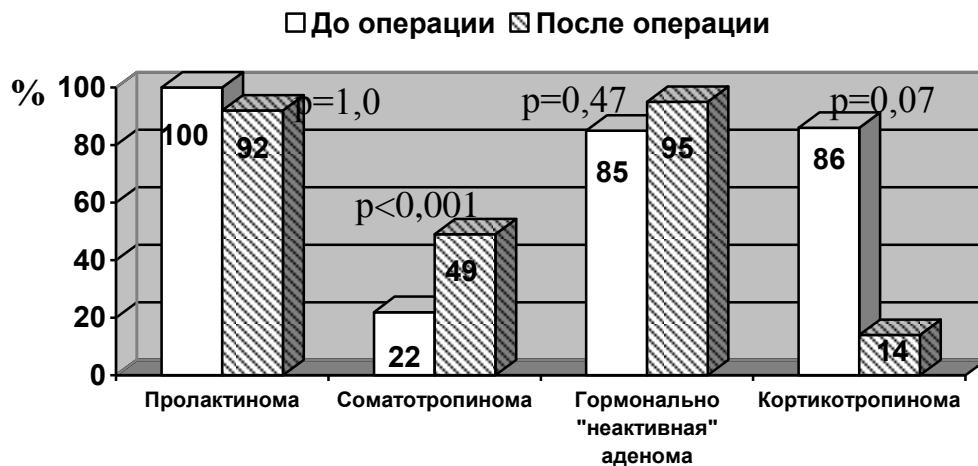


Рисунок 52. Распространенность НПФ у пациентов с аденомами гипофиза до и после хирургического лечения

Полученные результаты объясняются тем, что для кортикотропиномы характерны наименьшие объемы опухоли - 150 [51;480] мм³, и хирургическая травматизация тканей гипофиза была минимальной. Исследования, проведенные в других группах, так же продемонстрировали, что большой размер аденомы гипофиза является прогностически неблагоприятным признаком развития послеоперационного гипогонадизма: при пролактиноме послеоперационного гипогонадизма не было выявлено у лиц с объемами опухолей 4250 и 6334 мм³, при соматотропиноме - 1532 [666;2774] мм³; и при «неактивной» аденоме - 4816 и 1958 мм³; в то же время гипогонадизм выявлялся при объемах аденом 24295

[14026;36266]; 7168 [4748;10427] и 16565 [11804;22657] мм³, соответственно. Был отмечен лишь один случай восстановления гонадотропной функции гипофиза у пациента с объемом аденомы более 6000 мм³.

Кроме того, низкий уровень гонадотропинов до операции являлся предиктором персистирования гипогонадизма и после аденомэктомии. Предоперационные уровни ЛГ у 2-х пациентов с пролактиномой и отсутствием постоперационного гипогонадизма составили 2,8 и 3,0 ЕД/л, в то время как у мужчин с наличием постоперационного гипогонадизма - 1,5 [0,6;1,9] ЕД/л. Уровни ФСГ составили 3,7 и 8,3 против 1,2 [0,5;1,7] ЕД/л, соответственно. Для мужчин с соматотропиномой была характерна та же тенденция: предоперационные уровни ЛГ у пациентов с отсутствием постоперационного гипогонадизма составили 3,1 [1,9;4,7] ЕД/л, в то время как у лиц с наличием постоперационного гипогонадизма - 1,7 [1,0;2,4] ЕД/л, $p=0,009$. Уровни ФСГ составили 4,7 [3,6;6,4] против 3,0 [2,4;5,4] ЕД/л, соответственно, $p=0,12$.

Наименее эффективными оказались лучевые методы лечения. Трем пациентам с соматотропиномой была проведена телегамматерапия. До операции средний объем аденомы составил 2321 [1776;2784] мм³, гипогонадизм развился у всех мужчин, исходно присутствуя у 1-го, несмотря на то, что ремиссия основного заболевания была достигнута у 2-х пациентов. Уровни тестостерона до и после лучевого воздействия составили 12,6 [0,6;13,1] и 4,4 [0,8;11,1] нмоль/л, соответственно. После лучевого воздействия прошло 6,0 [1,0;10,0] лет.

14-ти пациентам с кортикотропиномой была проведена протонотерапия, которая не привела к уменьшению распространенности гипогонадизма (57% и 50%, до и после протонотерапии, соответственно, $p=1,0$) и НПФ (79% и 64%, до и после протонотерапии, соответственно, $p=1,0$), несмотря на то, что ремиссия основного заболевания была достигнута у 79% пациентов. Это свидетельствует о негативном влиянии лучевого метода лечения на гонадотропную функцию гипофиза.

Медикаментозный метод лечения применялся у мужчин с пролактиномой. Проведенная терапия препаратами агонистами дофамина привела как к статистически значимому уменьшению объема аденомы, так и к улучшению выработки тестостерона и гонадотропинов, что сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма и НПФ, таблица 58. Ремиссия основного заболевания была достигнута у 85% пациентов.

Таблица 58. Результаты обследования пациентов исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы

Показатель	До терапии (n=39)	На фоне терапии (n=39)	p
Объем аденомы, мм ³	1683 [413;3359]	523 [122;1197]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	5,6 [3,2;8,3]	13,5 [8,7;16,4]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	2,0 [1,4;2,8]	2,6 [2,1;3,5]	0,013
ФСГ, ЕД/л	2,0 [1,0;2,9]	2,9 [2,0;4,2]	0,005
Распространенность гипогонадизма, %	95	31	<0,001
Распространенность НПФ, %	82	31	0,002

При сравнении результатов обследования мужчин с отсутствием и наличием гипогонадизма в исходе медикаментозной терапии были выявлены статистически значимые различия в исходном объеме аденомы (меньше у пациентов без гипогонадизма) и наличии ремиссии заболевания (достигнута у всех пациентов без гипогонадизма). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозной терапии пролактиномы в отношении устранения гипогонадизма и НПФ, при этом следует отметить важность достижения ремиссии.

При исследовании сперматогенеза на фоне медикаментозной терапии пролактиномы было отмечено статистически значимое улучшение морфологии, но не количества и подвижности сперматозоидов, что свидетельствует о необходимости устранения гиперпролактинемии при лечении тератозооспермии, а отсутствие значимого увеличения количества и подвижности сперматозоидов объясняется неполным восстановлением гонадотропной функции гипофиза у ряда пациентов.

Так же установлено, что при лечении тератозооспермии у лиц с пролактиномой необходимо поддерживать нормальную концентрацию биоПрл, так как у пациентов со снижением уровня биоПрл ниже референсных значений отмечалось ухудшение морфологии сперматозоидов.

Таким образом, согласно полученным результатам у ряда пациентов даже после устранения аденомы сохраняются гипогонадизм и НПФ, что диктует необходимость проведения андрогенной терапии.

**ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ПОЛОВАЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИИ МУЖЧИН С
РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

**5.1 Эффективность методов половой и репродуктивной реабилитации
мужчин с различными видами аденом гипофиза**

Группы мужчин с аденомами гипофиза получающие (основная группа) и не получающие (группа сравнения) андрогенную терапию по большинству исходных показателей статистически значимо не отличались, таблица 59.

Таблица 59. Исходные данные обследования пациентов

Показатель	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=15)	P
Возраст, лет	43 [32;49]	34,0 [27,0;53,0]	0,24
ИМТ, кг/м ²	28,2 [26,0;33,9]	29,1 [26,0;35,0]	0,37
Общий тестостерон, нмоль/л	4,6 [2,0;8,3]	8,5 [6,2;11,4]	0,02
ЛГ, ЕД/л	1,05 [0,17;2,00]	2,6 [1,5;3,8]	0,006
ФСГ, ЕД/л	1,8 [0,8;2,7]	2,6 [1,6;4,1]	0,11
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	21,0 [17,0;26,0]	26,0 [19,0;27,0]	0,19
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	8,0 [7,0;8,0]	9,0 [7,0;9,0]	0,07
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	9,0 [8,0;9,0]	10,0 [8,0;10,0]	0,22
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	14,0 [13,0;14,0]	14,0 [12,0;15,0]	0,94
Домен общего сексуального удов- летворения (МИЭФ-15), балл	8,0 [7,0;9,0]	9,0 [7,0;10,0]	0,32

Так, различия были выявлены только в уровнях тестостерона и ЛГ, которые были выше у пациентов группы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Однако данные различия не могли иметь клинического значения, поскольку уровни тестостерона и ЛГ в обеих группах являлись патологически низкими.

В основной группе был отмечен положительный эффект андрогенной терапии, таблица 60.

Таблица 60. Динамика исследуемых показателей в основной группе

Показатель	Исходно (n=31)	На фоне терапии (n=31)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	4,6 [2,0;8,3]	16,1 [13,7;17,9]	<0,001
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	21,0 [17,0;26,0]	26,0 [19,0;27,0]	<0,001
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	8,0 [7,0;8,0]	9,0 [9,0;9,0]	<0,001
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	9,0 [8,0;9,0]	10,0 [9,0;10,0]	<0,001
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	14,0 [13,0;14,0]	15,0 [14,0;15,0]	<0,001
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	8,0 [7,0;9,0]	10,0 [9,0;10,0]	<0,001

Наряду с нормализацией уровня тестостерона у всех больных, было достигнуто статистически значимое улучшение показателей половой функции (домены МИЭФ-15), тест Вилкоксона. При этом уменьшилась распространенность НПФ (критерий МакНемара), рисунок 53.

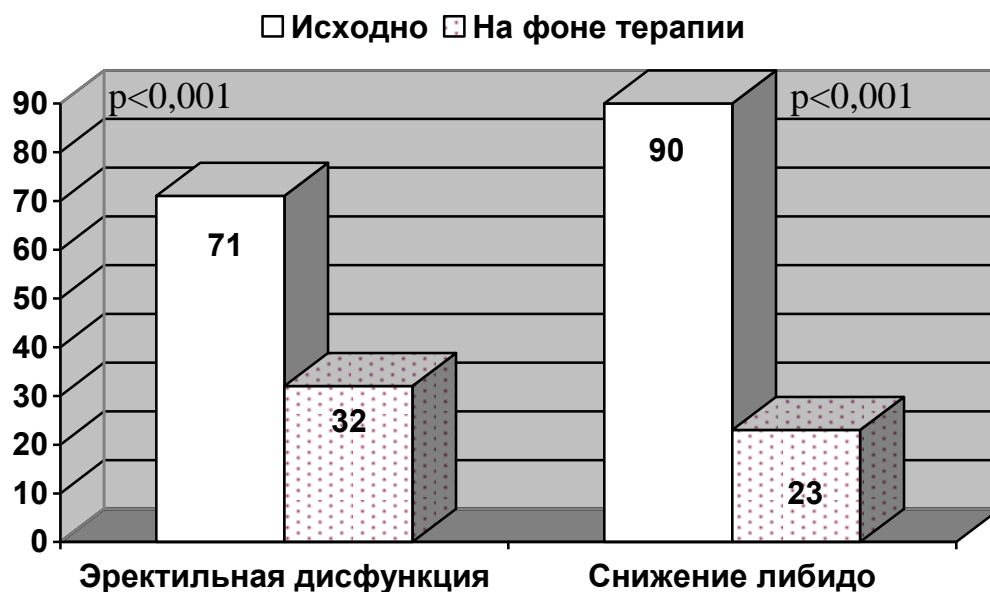


Рисунок 53. Распространенность НПФ (%) у пациентов основной группы изначально и на фоне андрогенной терапии

Исходно ЭД была выявлена у 71% (22/31) пациентов: 84% (16/19) в подгруппе, получающих заместительную терапию и 50% (6/12) в подгруппе, получающих стимулирующую терапию. А на фоне лечения сохранялась у 32% (10/31): 37% (7/19) в подгруппе, получающих заместительную терапию и 25% (3/12) в подгруппе, получающих стимулирующую терапию, $p < 0,001$.

Снижение либидо изначально выявлялось у 90% (28/31) мужчин: 95% (18/19) в подгруппе, получающих заместительную терапию и 83% (10/12) в подгруппе, получающих стимулирующую терапию. А на фоне терапии – у 23% (7/31): 31% (6/19) в подгруппе, получающих заместительную терапию и 8% (1/12) в подгруппе, получающих стимулирующую терапию, $p < 0,001$. Таким образом, суммарная эффективность андрогенной терапии являлась высокой и составила в отношении ЭД 55%, а в отношении снижения либидо - 75%.

Больным, у которых путем андрогенной терапии ЭД устранить не удалось, была назначена терапия препаратами ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в индивидуально подобранных дозах, что привело к выздоровлению, при отсутствии клинически значимых побочных эффектов.

В группе сравнения показатели половой функции напротив ухудшились, в то время как уровни тестостерона не изменились (тест Вилкоксона), таблица 61.

Таблица 61. Динамика исследуемых показателей в группе сравнения

Показатель	Исходно (n=15)	В динамике (n=15)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5 [6,2;11,4]	8,5 [2,9;12,8]	0,87
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	26,0 [19,0;27,0]	26,0 [17,0;27,0]	0,011
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	9,0 [7,0;9,0]	9,0 [7,0;9,0]	0,043
Домен оргазма (МИЭФ-15), балл	10,0 [8,0;10,0]	10,0 [8,0;10,0]	1,0
Домен удовлетворения от полового акта (МИЭФ-15), балл	14,0 [12,0;15,0]	14,0 [11,0;15,0]	0,027
Домен общего сексуального удовлетворения (МИЭФ-15), балл	9,0 [7,0;10,0]	9,0 [6,0;10,0]	0,027

При этом распространенности НПФ (ЭД и снижения либидо) статистически значимо не изменились и составили по 47% (7 пациентов), $p=1,0$ (критерий Мак-Немара).

Наряду с оценкой половой функции, на фоне стимулирующей терапии было проведено исследование сперматогенеза. Исходно группы пациентов статистически значимо не отличались по показателям спермограммы (U-критерий Манна-Уитни), за исключением количества сперматозоидов в мл эякулята, которое было больше в группе сравнения, таблица 62.

Таблица 62. Исходные данные обследования пациентов

Показатель	Основная группа (n=12)	Группа сравнения (n=8)	P
Возраст, лет	44 [35;48]	33 [31;46]	0,44
ИМТ, кг/м ²	28,0 [26,1;28,7]	32,0 [24,7;38,3]	0,24
Общий тестостерон, нмоль/л	6,6 [2,6;8,9]	7,7 [5,0;11,8]	0,32
ЛГ, ЕД/л	1,50 [0,27;2,00]	2,4 [0,1;2,9]	0,39
ФСГ, ЕД/л	2,4 [0,8;2,9]	2,3 [1,6;4,1]	0,96
количество сперматозоидов в млн/мл	9,5 [5,4;12,0]	27 [13;42]	0,01
% морфологически нормаль- ных форм сперматозоидов	11 [4;15]	12 [5;26]	0,42
% подвижных сперматозоидов А+В	15 [6;27]	27 [14;43]	0,12

В основной группе был отмечен некоторый положительный эффект стимулирующей терапии, таблица 63.

Таблица 63. Динамика исследуемых показателей в основной группе

Показатель	Исходно (n=12)	На фоне терапии (n=12)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	6,6 [2,6;8,9]	16,8 [13,8;18,2]	0,002
количество сперматозоидов в млн/мл	9,5 [5,4;12,0]	15 [8;18]	0,008
% морфологически нормальных форм сперматозоидов	11 [4;15]	12 [4;15]	0,55
% подвижных сперматозоидов А+В	15 [6;27]	15 [9;24]	0,92

На фоне нормализации уровня тестостерона у всех пациентов, было достигнуто увеличение количества сперматозоидов в мл эякулята, но не улучшение их морфологии и подвижности (тест Вилкоксона). При этом увеличение количества

сперматозоидов было достигнуто у 9 (75%) мужчин с олигозооспермией, но добиться ее устранения удалось только у двух (17%). При этом у лиц с азооспермией и тяжелой олигозооспермией (количество сперматозоидов в мл эякулята – 2 млн.) не было отмечено улучшения.

В группе сравнения показатели сперматогенеза статистически значимо не изменились (тест Вилкоксона), таблица 64.

Таблица 64. Динамика исследуемых показателей в группе сравнения

Показатель	Исходно (n=8)	В динамике (n=8)	P
общий тестостерон, нмоль/л	7,7 [5,0;11,8]	7,9 [2,7;12,2]	0,49
количество сперматозоидов в млн/мл	27 [13;42]	34 [10;42]	0,61
% морфологически нормаль- ных форм сперматозоидов	12 [5;26]	8 [5;23]	0,17
% подвижных сперматозоидов А+В	27 [14;43]	23 [11;40]	0,24

5.2 Безопасность методов половой и репродуктивной реабилитации мужчин с различными видами аденом гипофиза

Группы мужчин с аденомами гипофиза получающие (основная группа) и не получающие (группа сравнения) андрогенную терапию статистически значимо не отличались по исходным показателям (U-критерий Манна-Уитни), таблица 65.

Таблица 65. Исходные данные обследования пациентов

Показатель	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=15)	P
Гемоглобин, г/л	136 [127;143]	132 [118;143]	0,26
Гематокрит, %	43 [41;48]	42 [36;44]	0,08
Объем предстательной железы, см ³	23 [18;36]	20 [18;25]	0,37
ПСА, нг/мл	0,5 [0,2;0,8]	0,8 [0,1;0,9]	0,86

В основной группе были отмечены побочные эффекты андрогенной терапии, таблица 66.

Таблица 66. Данные обследования пациентов основной группы в динамике

Показатель	Исходно (n=31)	На фоне терапии (n=31)	P
Гемоглобин, г/л	136 [127;143]	139 [131;148]	0,018
Гематокрит, %	43 [41;48]	46 [41;50]	0,024
Объем предстательной железы, см ³	23 [18;36]	24 [18;34]	0,44
ПСА, нг/мл	0,5 [0,2;0,8]	0,6 [0,4;0,9]	<0,001

У пациентов, получающих АЗТ, увеличились уровни гемоглобина и гематокрита, однако данное увеличение не являлось клинически значимым и не требовало отмены терапии. У 4 (13%) пациентов этой группы на фоне лечения произошла нормализация исходно сниженных гематологических показателей, что

является дополнительным преимуществом лечения. У больных, получающих андрогенную стимулирующую терапию, такого побочного эффекта не наблюдалось.

Статистически значимых изменений объема ПЖ на фоне обеих видов терапии выявлено не было, и увеличение уровня общего ПСА у подавляющего большинства пациентов не превышало 0,5 нг/мл. Только у двух (6%) пациентов из группы получающих АЗТ, через 3 месяца от ее начала произошло клинически значимое увеличение уровня ПСА до 4,8 и 5,5 нг/мл, при исходных 2,6 и 2,4 нг/мл, соответственно, что потребовало отмены терапии и проведения биопсии ПЖ. Этими пациентами являлись мужчины с соматотропиномой в анамнезе и отсутствием полной ремиссии основного заболевания. При проведении биопсии ПЖ у них была выявлена интраэпителиальная неоплазия. Дальнейшее динамическое наблюдение за этими больными не выявило рака ПЖ, что было обусловлено андрогенной блокадой вследствие гипогонадизма, рецидивирующего после отмены АЗТ.

В группе сравнения не было выявлено изменений исследуемых показателей, таблица 67.

Таблица 67. Данные обследования пациентов группы сравнения в динамике

Показатель	Исходно (n=15)	В динамике (n=15)	P
Гемоглобин, г/л	132 [118;143]	134 [122;140]	0,70
Гематокрит, %	42 [36;44]	43 [39;44]	0,23
Объем предстательной железы, см ³	20 [18;25]	21 [18;22]	0,90
ПСА, нг/мл	0,8 [0,1;0,9]	0,7 [0,1;1,1]	0,67

Наряду с изучением гематологической и урологической безопасности андрогенной терапии, была изучена ее безопасность в отношении основного заболевания. При этом как в группе сравнения, так и у пациентов, получающих АЗТ, не было выявлено рецидивов аденом гипофиза, отрицательной динамики размеров

существующих опухолей или отрицательной динамики у лиц с отсутствием ремиссии основного заболевания. Более того, у 3 мужчин аденома гипофиза уменьшилась, что было связано с приемом этими пациентами препаратов агонистов дофаминовых рецепторов. Динамика объемов аденом на фоне АЗТ и в группе сравнения представлена в таблице 68.

Таблица 68. Динамика объемов опухолей гипофиза

Показатель	Исходно	В динамике
Объем опухоли, мм ³ (основная группа, n=3)	2448 [71;18445]	2448 [71;17420]
Объем опухоли, мм ³ (группа сравнения, n=3)	816 [71;1224]	745 [71;1074]

В отличие от АЗТ, у 3 (25%) пациентов, получающих стимулирующую терапию, произошло увеличение объема опухолей. Один из них был с гормонально «неактивной» аденомой и два – с пролактиномой. У остальных лиц из группы стимулирующей терапии и группы сравнения не было выявлено рецидивов аденом гипофиза, отрицательной динамики размеров существующих опухолей или отрицательной динамики у пациентов с отсутствием ремиссии основного заболевания. Динамика объемов аденом на фоне андрогенной стимулирующей терапии и в группе сравнения представлена в таблице 69.

Таблица 69. Динамика объемов опухолей гипофиза

Показатель	Исходно	В динамике
Объем опухоли, мм ³ (основная группа, опухоль увеличилась, n=3)	523 [71;1309]	651 [143;1445]
Объем опухоли, мм ³ (основная группа, опухоль не увеличилась, n=2)	2254 и 3141	2254 и 2980
Объем опухоли, мм ³ (группа сравнения, n=6)	71 [36;453]	71 [36;453]

С целью оценки ароматизации андрогенов у пациентов с увеличением аденом гипофиза было проведено определение уровней эстрадиола, которые составили 76, 93 и 124 пмоль/л, что соответствует нормальным значениям. Клиниче-

ская картина, характерная для ароматизации андрогенов так же отсутствовала, что свидетельствует о возможном самостоятельном негативном влиянии препаратов хорионического гонадотропина на аденому гипофиза, даже при отсутствии ароматизации андрогенов.

Таким образом, стимулирующая андрогенная терапия при аденомах гипофиза несет определенные риски, в то время как АЗТ является эффективной и безопасной, что подтверждается результатами исследования катамнеза пациентов.

5.3 Катамнез пациентов с аденомами гипофиза, получающих андрогенную заместительную терапию.

Распределение мужчин с собранным катамнезом в зависимости от выполнения рекомендаций по АЗТ представлено в таблице 70.

Таблица 70. Распределение пациентов в зависимости от выполнения рекомендаций по АЗТ.

Выполнение рекомендаций	% мужчин
Полное выполнение рекомендаций по АЗТ в соответствии с международными стандартами	49,3 (36/73)
Погрешности в выполнении рекомендаций по АЗТ (нерегулярное наблюдение, пропуски приемов препаратов)	32,9 (24/73)
Отказ от АЗТ (желание пациента)	16,4 (12/73)
Отказ от АЗТ (побочные эффекты)	1,4 (1/73)

10 пациентов (у 5-ти в анамнезе пролактинома, у 4-х – соматотропинома и у 1-го - кортикотропинома) в возрасте 35 [32;43] лет, отказавшиеся от АЗТ по собственному желанию, объясняли это тем, что для них не актуально получение препаратов тестостерона, так как, несмотря на его сниженный уровень, их половая жизнь не страдает. Для этих мужчин было характерно относительно небольшое снижение уровня тестостерона - 8,9 [7,3;11,9] нмоль/л, у 2-х из них отсутствовала полная ремиссия акромегалии. Еще 2 больных (в анамнезе соматотропинома и

НАГ), отказались от АЗТ, несмотря на наличие половой дисфункции, так как ее устранение не было для них актуальным из-за пожилого возраста (58 и 64 года). Уровень тестостерона у этих пациентов составлял менее 2 нмоль/л, у одного из них отсутствовала полная ремиссия акромегалии.

1 мужчина (в анамнезе НАГ, возраст 53 года, уровень тестостерона 6,3 нмоль/л) прекратил использование АЗТ из-за выраженного выпадения волос, он был проконсультирован дерматологом, поставлен диагноз – андрогенная алопеция, которая маскировалась не леченым гипогонадизмом и манифестировала на фоне терапии тестостероном. Поскольку этот пациент имел жалобы на ЭД, ему была назначена симптоматическая терапия ингибиторами ФДЭ-5 с положительным эффектом.

36 мужчин (у 11 больных в анамнезе пролактинома, ремиссия достигнута у 8-ми; у 11 – соматотропинома, ремиссия достигнута у 7-ми; у 4 – кортикотропинома, ремиссия достигнута у всех; и у 10 – НАГ, продолженный рост у 2-х) в возрасте 42 [31;48] лет получали АЗТ в полном соответствии с рекомендациями.

24 мужчины (у 8 больных в анамнезе пролактинома, ремиссия достигнута у 4-х; у 7 – соматотропинома, ремиссия достигнута у 4-х; у 4 – кортикотропинома, ремиссия достигнута у всех; и у 5 – НАГ, продолженного роста нет) в возрасте 33 [27;45] лет получали АЗТ с определенными погрешностями (не регулярное наблюдение у врача и пропуски сроков применения препаратов). Данные обследования пациентов в динамике представлены в таблице 71.

Таблица 71. Динамика исследуемых показателей на фоне АЗТ.

Показатель	АЗТ – без погрешностей (n=36)			АЗТ – с погрешностями (n=24)		
	Исходно	На фоне терапии	p	Исходно	На фоне терапии	p
Общий тестостерон, нмоль/л	5,9 [2,1;8,2]	14,8 [13,4;16,9]	<0,001	1,8 [0,4;4,6]	13,5 [12,7;14,8]	<0,001
Объем предстательной железы, см ³	21 [18;30]	23 [18;31]	0,07	23 [18;28]	24 [19;27]	0,48
ПСА, нг/мл	0,4 [0,2;0,8]	0,8 [0,4;1,2]	<0,001	0,3 [0,2;0,9]	0,7 [0,5;1,0]	<0,001
Гемоглобин, г/л	136 [125;148]	142 [129;152]	<0,001	142 [137;152]	154 [148;165]	<0,001
Гематокрит, %	43 [39;47]	46 [42;49]	<0,001	41 [39;43]	45 [42;46]	<0,001
Распространенность половых расстройств, %	91,7 (33/36)	19,4 (7/36)	<0,001	87,5 (21/24)	25 (6/24)	<0,001

АЗТ в обеих группах являлась безопасной: отмечалось статистически значимое увеличение уровней гемоглобина, гематокрита и ПСА, однако оно не являлось клинически значимым и не требовало пересмотра терапии. Случаев рецидива или ухудшения течения основного заболевания выявлено не было.

Эффективность лечения в отношении половых расстройств в группе мужчин, получавших АЗТ в соответствии с рекомендациями была выше - 72%, против 62,5% в группе больных, получавших АЗТ с погрешностями, хотя различия не являлись статистически значимыми (p=0,42).

При сравнении групп мужчин получавших АЗТ и отказавшихся от нее, были выявлены следующие особенности: исходная распространенность НПФ у пациентов, отказавшихся от АЗТ, была статистически значимо ниже таковой у лиц, получавших терапию (17% против 90%, $p < 0,001$); в то время как уровни тестостерона статистически значимо выше (8,5 [6,3;11,4] против 3,8 [1,1;7,7] нмоль/л, $p = 0,01$). Возраст на приверженность к АЗТ существенного влияния не оказывал (39 [28;48] лет у получавших и 36 [32;53] лет у отказавшихся от АЗТ, $p = 0,65$), хотя и дезактуализировал использование АЗТ у 2-х пациентов. Мужчинам, получавшим АЗТ, по окончании исследования был задан вопрос: «Улучшило ли проводимое лечение Ваше состояние, и будете ли Вы продолжать его дальше?», на который ответили положительно все пациенты.

Таким образом, АЗТ при аденомах гипофиза является высокоэффективной в отношении гипогонадизма и половых расстройств, безопасной и отличающейся высокой приверженностью пациентов.

5.4 Дополнительные преимущества андрогенной заместительной терапии, выявленные в процессе исследования

При исследовании безопасности АЗТ у мужчин с аденомами гипофиза, было отмечено, что у 4-х пациентов с анемией на фоне лечения тестостероном произошла нормализация исходно сниженных гематологических показателей, что являлось дополнительным преимуществом лечения. Этими пациентами являлись 2 мужчины с соматотропиномой (возраст 49 и 52 года) и 2 мужчин с «неактивной» аденомой (возраст 28 и 39 лет). До и на фоне АЗТ их уровни гемоглобина составляли 116 [108;119] и 129 [126;130] г/л, соответственно; а уровни гематокрита – 36 [34;40] и 41 [40;45] %, соответственно.

Кроме того, АЗТ оказывала положительный эффект в отношении лечения снижения МПК у лиц с кортикотропиномой. У 6 мужчин с ремиссией БИК, получавших АЗТ в течение 1 года статистически значимо улучшилось большинство показателей денситометрии, таблица 72.

Таблица 72. Показатели денситометрии мужчин с медикаментозной компенсацией гипогонадизма и ремиссией гиперкортицизма в исходе БИК.

Показатель	Исходно	На фоне АЗТ (1 год)	p
МПК Neck, г/см ²	0,79 [0,77;0,88]	0,83 [0,80;0,90]	0,043
T, Neck	-2,0 [-2,2;-1,5]	-1,7 [-1,9;-1,3]	0,043
Z, Neck	-1,9 [-2,7;-1,0]	-1,6 [-1,7;-1,0]	0,043
Total МПК, г/см ²	0,88 [0,87;0,97]	0,90 [0,86;1,10]	0,17
Total T	-1,5 [-1,6;-0,9]	-0,9 [-1,3;-0,2]	0,17
Total Z	-1,3 [-1,9;-0,7]	-1,3 [-1,7;-0,5]	0,17
L1-L4 МПК, г/см ²	0,96 [0,94;1,0]	1,00 [0,98;1,20]	0,043
L1-L4 T	-2,0 [-2,3;-1,7]	-1,6 [-2,0;-0,4]	0,043
L1-L4 Z	-2,5 [-2,9;-1,5]	-1,7 [-2,7;-0,4]	0,043
L2-L4 МПК, г/см ²	0,99 [0,94;1,0]	1,0 [1,0;1,1]	0,06
L2-L4 T	-2,0 [-2,1;-2,0]	-1,8 [-2,1;-0,3]	0,06
L2-L4 Z	-2,7 [-2,7;-1,8]	-1,5 [-2,5;0,1]	0,06

В таблице 73 для сравнения представлены показатели денситометрии 4-х мужчин с ремиссией БИК и отсутствием гипогонадизма за тот же период наблюдения.

Таблица 73. Показатели денситометрии мужчин без гипогонадизма и ремиссией гиперкортицизма в исходе БИК.

Показатель	Исходно	Через 1 год	p
МПК Neck, г/см ²	0,84 [0,78;0,96]	0,83[0,77;0,98]	0,59
T, Neck	-1,8 [-2,2;-0,9]	-1,7[-2,2;-0,6]	0,59
Z, Neck	-1,3 [-2,0;-0,8]	-1,1[-1,7;-0,4]	0,59
Total МПК, г/см ²	0,89 [0,85;0,94]	0,86[0,83;0,94]	0,27
Total T	-1,3 [-1,6;-1,1]	-1,4[-1,6;-1,1]	0,27
Total Z	-1,5 [-1,6;-1,2]	-1,4[-1,6;-1,2]	0,27
L1-L4 МПК, г/см ²	0,91 [0,77;0,97]	0,93[0,76;1,00]	0,11
L1-L4 T	-3,0 [-4,5;-1,9]	-3,0[-4,5;-1,7]	0,11
L1-L4 Z	-2,5 [-3,9;-2,4]	-2,4[-3,6;-1,7]	0,11
L2-L4 МПК, г/см ²	0,91 [0,79;0,97]	0,94[0,78;1,0]	0,42
L2-L4 T	-3,0 [-4,4;-1,8]	-2,3[-4,7;-1,7]	0,42
L2-L4 Z	-2,7 [-3,9;-2,4]	-2,5[-3,8;-1,5]	0,42

Эта группа пациентов так же продемонстрировала увеличение МПК, так как была достигнута ремиссия гиперкортицизма, но оно было менее выраженное, нежели, чем у лиц, получавших АЗТ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведённых ранее исследований продемонстрировали связь между опухолями гипофиза, гипогонадизмом и развитием НПФ [11,25,26]. Однако точные данные о распространенности половых расстройств у мужчин при аденомах гипофиза не получены.

Следует отметить, что недостаточно изучено не только состояние половой функции при аденомах гипофиза, но влияние различных методов их терапии в отношении развития гипогонадизма, НПФ и нарушений сперматогенеза.

Кроме того, по данным некоторых исследователей, методы половой и репродуктивной реабилитации у мужчин, например, андрогенная терапия, могут являться небезопасными в отношении развития рецидива или прогрессирования опухолей гипофиза [129], что диктует необходимость проведения дополнительных исследований, тем более что установлено повышение риска развития гиперплазии ПЖ при соматотропине [9,47].

Таким образом, представляется целесообразным при наблюдении больных с нейроэндокринными аденомами гипофиза проводить тщательную оценку всех звеньев мужской половой системы, а так же разработать безопасный алгоритм направленный не только на устранение патологического процесса в гипофизе, но и на восстановление утраченной половой функции и репродуктивного потенциала мужчины.

Всё вышеизложенное явилось обоснованием работы, цель которой - изучение состояния половой системы и разработка рациональных алгоритмов лечения ее нарушений у мужчин при гормонально активных и «неактивных» аденомах гипофиза.

Для реализации поставленной цели было проведено 4 исследования:

1) Одномоментное сплошное исследование с целью проведения скрининга нарушений половой и репродуктивной функции, а так же оценки состояния поло-

вой системы у мужчин с гормонально активными и «неактивными» аденомами гипофиза и изучения связи половых расстройств с развитием и прогрессированием основного заболевания. Программа исследования предусматривала изучение эпидемиологии и клинических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции. Всего в исследование было включено 194 пациента: 65 мужчин с пролактиномой, 72 - с соматотропиномой, 29 - с кортикотропиномой и 28 - с гормонально «неактивной» аденомой. Из-за гетерогенности групп больных с аденомами гипофиза по возрасту, были сформированы две сопоставимые группы сравнения, включивших по 30 мужчин с отсутствием заболеваний гипоталамо-гипофизарной области. При обработке данных, больные с ЭД и снижением либидо объединялись в одну группу - НПФ, поскольку, по мнению большинства исследователей, в основе патогенеза этих нарушений лежат сходные механизмы, а сами расстройства в большинстве случаев сочетаются друг с другом [1,15,25,26]. Учитывая, что патогенез тератозооспермии и астенозооспермии многообразен [1], а так же тот факт, что данные нарушения выявлялись почти у всех больных с аденомами гипофиза, результаты исследования сперматогенеза анализировались в зависимости от наличия олигозооспермии.

2) Ретроспективное исследование с целью изучения состояния мужской половой и репродуктивной функции в исходе терапии основного заболевания. Программа исследования предусматривала изучение влияния медикаментозной терапии, хирургического и лучевого лечения в отношении развития гипогонадизма, нарушений сперматогенеза и НПФ. Программа исследования не предусматривала назначения экспериментальных методов терапии. Всего в исследование было включено 132 пациента: 51 мужчина с пролактиномой, 40 - с соматотропиномой, 21 - с кортикотропиномой и 20 - с гормонально «неактивной» аденомой.

3) Проспективное когортное исследование в параллельных группах с целью оценки эффективности и безопасности применения андрогенной заместительной и стимулирующей терапии для лечения нарушений половой и репродуктивной

функции у мужчин с нейроэндокринными аденомами гипофиза для разработки рациональных алгоритмов терапии. Программа исследования предусматривала изучение влияния препаратов андрогенов и хорионического гонадотропина на мужскую половую систему и аденому гипофиза и не предусматривала назначения экспериментальных методов лечения. Всего в исследование был включен 31 пациент: 9 мужчин с пролактиномой, 11 - с соматотропиномой, 4 - с кортикотропиномой и 7 - с гормонально «неактивной» аденомой. Дизайн исследования изначально не предполагал наличие группы контроля, поскольку было бы не этичным отказывать пациентам с гипогонадизмом в половой и репродуктивной реабилитации. Однако из мужчин не получавших андрогенную терапию при наличии рекомендаций была сформирована группа сравнения включившая 15 человек.

4) Исследование катамнеза пациентов, получающих АЗТ препаратами тестостерона. Программа исследования предусматривала изучение долгосрочного влияния препаратов тестостерона на мужскую половую систему и общее состояние больных, приверженность пациентов к терапии, и не предусматривала назначения экспериментальных методов лечения. Катамнез был исследован у 73 больных с аденомами гипофиза, получивших рекомендации по лечению препаратами тестостерона на протяжении 1-6 лет. В анамнезе у этих лиц присутствовали: пролактинома - у 24 человек, соматотропинома – у 23, кортикотропинома - у 9 и «неактивная» аденома – у 17.

Все больные были обследованы с использованием методов исследования, приводимых в главе «Материалы и методы исследования». Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу.

При изучении клинико-эпидемиологических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с пролактиномой было установлено, что при отсутствии различий групп пациентов с пролактиномой и сравнения по возрасту и ИМТ, уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ, а так же показатели половой функции (домены МИЭФ-15) различались и были выше в группе сравнения. Полученные данные свидетельствует о развитии гипогонадотропного гипогонадиз-

ма и НПФ у мужчин с пролактиномой. Так, распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с пролактиномой составила 94% и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 20%. В работах других исследователей так же была продемонстрирована высокая распространенность гипогонадизма при пролактиноме [15,44,54].

Поскольку эксперименты *in vivo* показали, что Прл оказывает независимый от тестостерона эффект в отношении роста и функции простаты [58], была проведена оценка состояния ПЖ при пролактиноме. Статистически значимых различий в объеме ПЖ, балле IPSS, урофлоуметрических показателях между группой больных с пролактиномой и группой сравнения выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии влияния гиперпролактинемии в отношении роста и функции ПЖ. Полученные результаты согласуются с исследованием Colaio A. и соавт. (2004), в котором авторы так же показали отсутствие изменений в объеме простаты по сравнению с контрольной группой [51].

При сравнении групп мужчин с пролактиномой в зависимости от наличия гипогонадизма были выявлены статистически значимые различия в уровнях Прл, биоПрл, возрасте, а так же отмечалась тенденция к уменьшению уровней гонадотропинов у пациентов с гипогонадизмом. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии гиперпролактинемии и возраста в отношении развития гипогонадизма, что полностью согласуется с данными литературы [15,39,60,78,88,94,95], а отсутствие статистически значимых различий в распространенности ЭД и снижения либидо, объеме аденомы и числе макро и микроаденом объясняется малым числом выборки пациентов с гипогонадизмом (4 человека). Но абсолютные величины объема аденомы, распространенности макроаденом, ЭД, снижения либидо были выше у лиц с гипогонадизмом, что еще раз подтверждает негативное влияние как собственно масс-эффекта аденомы гипофиза, так и гиперпролактинемии в отношении его развития.

Таким образом, характер патогенеза гипогонадизма при пролактиноме у мужчин является многофакторным, при этом сами факторы патогенеза могут

быть подвержены взаимному влиянию. Этим и объясняется отсутствие статистически значимых корреляций в выборке пациентов с пролактиномой между уровнем тестостерона и возрастом, уровнем Прл, биоПрл, давностью заболевания и объемом аденомы.

Отсутствие статистически значимых различий в давности заболевания обусловлено тем, что достоверная оценка этого показателя является затруднительной, поскольку срок заболевания, фиксируемый при медицинском обследовании, далеко не всегда соответствует реальной длительности заболевания, вследствие поздней обращаемости пациентов. Так, часто причиной первого посещения врача у большинства мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения, то есть имеет место поздняя диагностика [76].

При исследовании типов гипогонадизма, развивающихся у мужчин с пролактиномой, было установлено, что распространенность гипогонадотропного гипогонадизма составила 77%, а нормогонадотропного - 17%, в то время как в группе сравнения по 10%, различия статистически значимые. Полученные результаты подтверждают вышеприведенные данные о негативном влиянии пролактиномы в отношении развития гипогонадотропного гипогонадизма.

При сравнении групп мужчин с пролактиномой в зависимости от типа гипогонадизма были выявлены статистически значимые различия в возрасте и уровне тестостерона (больше у лиц с нормогонадотропным гипогонадизмом). Статистически значимых различий в ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях Прл и биоПрл выявлено не было. Так же не было выявлено статистически значимых различий в числе макро и микроаденом, ЭД и снижения либидо. Полученные результаты позволяют предположить, что оба типа гипогонадизма при пролактиноме патогенетически являются гипогонадотропными.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с пролактиномой составила 65% для ЭД, 69% для снижения либидо и 9% для ПЭ. При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 58%. Распространенность ЭД в группе сравнения составила 17%, снижения либидо – 10% и ПЭ - 13%, различия

являлись статистически значимыми. Полученные данные демонстрируют негативное влияние пролактиномы в отношении развития НПФ и согласуются с данными литературы [28,56,82]. К сожалению, в большинстве исследований, мужская половая функция детально не изучалась, поэтому сравнение полученных результатов не представляется возможным. Лишь в одном ретроспективном исследовании 53 взрослых мужчин с пролактиномой и идиопатической гиперпролактинемией было продемонстрировано, что распространенность снижения или отсутствия либидо/потенции составила 47% [134].

При сравнении групп мужчин с пролактиномой в зависимости от наличия НПФ были выявлены статистически значимые различия в возрасте (больше у лиц с НПФ), и всех доменах МИЭФ-15 (выше у лиц без НПФ), кроме оргазма, качество которого при пролактиноме не страдает. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии возраста в отношении развития НПФ и согласуются с данными литературы [78]. Различий в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ, Прл и биоПрл, объеме аденомы, давности заболевания, числе микро и макроаденом, распространенности гипогонадизма выявлено не было, что объясняется протективным влиянием молодого возраста в группе лиц без НПФ, препятствующего их развитию у мужчин, несмотря на наличие гипогонадизма и гиперпролактинемии.

При этом были выявлены обратные статистически значимые корреляции между возрастом и доменами эректильной функции, либидо, удовлетворения от полового акта и общего сексуального удовлетворения, что еще раз подтверждает влияние возраста на половую функцию.

Наряду с НПФ у пациентов с пролактиномой были выявлены нарушения основных показателей сперматогенеза. При сопоставимости групп по возрасту и клинически незначимым различиям по ИМТ, у лиц с пролактиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии пролактиномы на мужскую репродуктивную функцию, что согласуется с данными литературы [6,29,112]. Так, в выборке мужчин с пролакти-

ной распространенность олигозооспермии составила 33%, тератоспермии – 89% и астенозооспермии – 100%, в то время как в группе сравнения - 5%, 42% и 53%, соответственно. У пациентов с олигозооспермией было выявлено более низкое количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Статистически значимых различий в других показателях выявлено не было, при тенденции к увеличению давности заболевания у лиц с олигозооспермией. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии пролактиномы как на выработку, так и на процессы созревания сперматозоидов, что согласуется с данными литературы [87,119].

Распространенность других заболеваний половых органов в выборке мужчин с пролактиномой составила: хронический простатит – 9%, гинекомастия – 8% и галакторея - 2%. В группе сравнения: хронический простатит – 17%, гинекомастия - 3%, галакторея – 0%. Различия статистически не значимы, но, тем не менее, сходные результаты об увеличении распространенности гинекомастии (6%) и галактореи (2%) у лиц с пролактиномой и гиперпролактинемией продемонстрированы и в других работах [134].

При изучении клинико-эпидемиологических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой было установлено, что при сопоставимости групп пациентов с соматотропиномой и сравнения по возрасту и ИМТ, уровни тестостерона и ЛГ различались и были выше в группе сравнения. Полученные данные свидетельствует о развитии у мужчин с соматотропиномой гипогонадотропного гипогонадизма, но не НПФ, так как не было выявлено статистически значимых различий в показателях половой функции. Так, распространенность гипогонадизма в выборке пациентов с соматотропиномой составила 65% и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 27%. К сожалению, в литературе практически не встречается исследований, посвященных изучению распространенности гипогонадизма у мужчин при соматотропиноме, которая приведена только в исследовании Colao A. и соавт. (1998) и составила 60,8% [46].

При сравнении групп пациентов с соматотропиномой в зависимости от наличия гипогонадизма были выявлены статистически значимые различия в уровнях СТГ (выше у больных с гипогонадизмом) и ЛГ (ниже у больных с гипогонадизмом) при отсутствии различий в уровнях ИФР-1, ФСГ (тенденция к снижению у больных с гипогонадизмом), возрасте, ИМТ и давности заболевания. Отсутствие различий в возрасте и ИМТ объясняется гомогенностью выборки мужчин с соматотропиномой по этим показателям, а давности заболевания тем, что достоверная оценка этого показателя является затруднительной, поскольку срок заболевания, фиксируемый при медицинском обследовании, далеко не всегда соответствует реальной длительностью заболевания, вследствие поздней обращаемости пациентов. Не было выявлено различий в числе макро и микроаденом, при тенденции к уменьшению микроаденом у лиц с гипогонадизмом; в то время как распространенности ЭД и снижения либидо были более высокими у пациентов с гипогонадизмом (различия статистически значимы), что демонстрирует ведущую роль гипогонадизма в формировании НПФ. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии в основном макроаденомы в отношении развития гипогонадотропного гипогонадизма, и вследствие него ЭД и снижения либидо. Это так же подтверждается статистически значимыми обратными корреляциями между объемом аденомы и уровнями тестостерона, ЛГ, ФСГ, а так же статистически значимыми обратными корреляциями между уровнями СТГ и тестостерона, ЛГ, ФСГ.

Распространенность нормогонадотропного гипогонадизма в выборке мужчин с соматотропиномой составила 15%, а гипогонадотропного - 50%, в то время как в группе сравнения 17% и 10%, соответственно, различия статистически значимы, что подтверждает полученные результаты о развитии гипогонадотропного гипогонадизма при соматотропиноме.

При сравнении групп мужчин с соматотропиномой в зависимости от типа гипогонадизма статистически значимых различий в возрасте, ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях СТГ и ИФР-1 выявлено не было. Так же не

было выявлено статистически значимых различий в числе макро и микроаденом, ЭД и снижения либидо. Полученные результаты позволяют предположить, что оба типа гипогонадизма при соматотропиноме патогенетически являются гипогонадотропными.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с соматотропиномой составила 17% для ЭД, 21% для снижения либидо и 8% для ПЭ. При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 15%. Распространенность ЭД в группе сравнения составила 23%, снижения либидо – 23% и ПЭ 10%, различия статистически не значимы. Таким образом, не смотря на наличие гипогонадизма, у многих пациентов с соматотропиномой НПФ не развивается, что объясняется наличием стимулирующего эффекта СТГ и ИФР-1 на общее состояние пациента и его активность.

При сравнении групп мужчин с соматотропиномой в зависимости от наличия НПФ были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ (выше у лиц без НПФ), СТГ (выше у лиц с НПФ) и всех доменах МИЭФ-15 (выше у лиц без НПФ), а так же в распространенностях гипогонадизма (выше у лиц с НПФ). Различий в возрасте, ИМТ, объеме аденомы, числе микро и макроаденом, уровнях ИФР-1 и давности заболевания. Полученные результаты так же демонстрируют ведущую роль гипогонадизма в патогенезе НПФ у мужчин с соматотропиномой, что подтверждается прямыми статистически значимыми корреляциями между уровнями тестостерона и доменами эректильной функции, сексуального желания, оргазма, удовлетворения от полового акта и общего сексуального удовлетворения. К сожалению, в научной литературе НПФ у мужчин с соматотропиномой уделяется мало внимания, хотя были описаны случаи их возникновения при акромегалии [131].

Наряду с НПФ у пациентов с соматотропиномой были выявлены нарушения основных показателей сперматогенеза. При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у мужчин с соматотропиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом.

Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии соматотропиномы на мужскую репродуктивную функцию. Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с соматотропиномой составила 34%, тератозооспермии – 90% и астенозооспермии – 100%. Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5%, тератозооспермии – 37% и астенозооспермии – 58%, различия статистически значимы.

У лиц с олигозооспермией были выявлены более низкие уровни тестостерона, ЛГ, меньшее число морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В (различия статистически значимы) при тенденции к снижению уровня ФСГ. Различий в других исследуемых показателях выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о наличии негативного влияния соматотропиномы, через развитие гипогонадотропного гипогонадизма, как на выработку, так и на процессы созревания сперматозоидов. Это подтверждается наличием статистически значимых прямых корреляций между количеством сперматозоидов и уровнями тестостерона, ЛГ; количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями тестостерона, ЛГ; количеством подвижных сперматозоидов (А+В) и уровнями тестостерона, ЛГ. К сожалению, сравнить полученные результаты с данными других исследователей не представляется возможным, поскольку при изучении мужской половой системы у лиц с акромегалией внимание в основном уделяется ПЖ [98].

Гиперплазия ПЖ является еще одной особенностью половой системы у мужчин с соматотропиномой. Ее распространенность при акромегалии статистически значимо превышала таковую в группе сравнения, при отсутствии различий в возрасте, ИМТ, ПСА и балле шкалы IPSS. Так, распространенность гиперплазии ПЖ в выборке мужчин с соматотропиномой составила 87%, в то время как в группе сравнения – 17%. В других исследованиях так же было выявлено значительное увеличение частоты гиперплазии ПЖ у пациентов с акромегалией, по сравнению с общей популяцией, составившее от 78,3 до 90% [46,47,61,136].

При этом ультразвуковая картина гиперплазии ПЖ у пациентов с сомато-

тропиномой не содержала типичных признаков гиперплазии парауретральной зоны, в отличие от гиперплазии ПЖ у пожилых мужчин группы сравнения, что предполагает другой механизм ее формирования, связанный со стромальной гиперплазией вследствие воздействий СТГ и ИФР-1. В исследовании Colaio A. и соавт. (1998) у пациентов с акромегалией так же отмечалось увеличение переднезаднего и поперечного диаметров железы, по сравнению с контрольной группой [46].

Следует отметить, что даже у пациентов с выраженной гиперплазией ПЖ и соматотропиномой при ультразвуковом исследовании не выявлялось патологического количества остаточной мочи, и при урофлоуметрии исследуемые показатели оставались в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии инфравезикальной обструкции.

При сравнении групп пациентов с соматотропиномой в зависимости от наличия гиперплазии ПЖ были выявлены статистически значимые различия в возрасте и уровне ПСА (больше у лиц с гиперплазией), при этом были выявлены прямые корреляции между объемом ПЖ и возрастом, а так же уровнем ПСА, что согласуется с данными литературы [46,105]. Значимых различий в других показателях выявлено не было, но отмечалась тенденция к уменьшению уровней СТГ у пациентов с отсутствием гиперплазии, что подтверждает вывод о том, что гиперплазия ПЖ обусловлена воздействием факторов роста.

Распространенность других выявленных заболеваний половых органов в выборке пациентов с соматотропиномой составила: левостороннее варикоцеле – 6%, хронический простатит – 17%, кисты придатка яичка - 6%. В группе сравнения: левостороннее варикоцеле - 3%, хронический простатит – 20%, кисты придатка яичка 7%, различия статистически не значимы. Следует отметить, что случаев рака ПЖ во всех исследуемых группах выявлено не было. Это свидетельствует о том, что хроническая гиперпродукция СТГ и ИФР-1 является причиной гиперплазии, но не рака простаты и согласуется с данными других исследователей [46,49].

При изучении клинико-эпидемиологических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с кортикотропиномой было установлено, что при отсутствии различий групп пациентов с кортикотропиномой и сравнения по возрасту и ИМТ; уровни тестостерона, ЛГ и показатели половой функции статистически значимо различались и были выше в группе сравнения. Полученные данные свидетельствуют о развитии гипогонадотропного гипогонадизма и НПФ у мужчин с кортикотропиномой, что согласуется с данными литературы [4,34]. Так, распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 62%, а в группе сравнения – 20%, различия статистически значимые. К сожалению, в литературе не встречается исследований, посвященных изучению распространенности гипогонадизма у мужчин при кортикотропиноме и сравнить полученные данные не представляется возможным.

При сравнении групп пациентов с кортикотропиномой в зависимости от наличия гипогонадизма отмечалась тенденция к снижению гонадотропинов у лиц с гипогонадизмом, что предполагает его гипогонадотропный характер. Не было выявлено различий в числе макро и микроаденом и снижении либидо; в то время как распространенности ЭД различались статистически значимо (выше у лиц с гипогонадизмом), что свидетельствует о его ведущей роли в ее развитии при кортикотропиноме.

Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 41%, а нормогонадотропного - 21%, в то время как в группе сравнения по 10%, различия статистически значимые. Полученные результаты подтверждают вышеприведенные данные о негативном влиянии кортикотропиномы в отношении развития гипогонадотропного гипогонадизма.

При сравнении групп мужчин с кортикотропиномой в зависимости от типа гипогонадизма статистически значимых различий в возрасте, ИМТ, давности заболевания, объеме аденомы, уровнях тестостерона, АКТГ и кортизола выявлено не было. Так же не было выявлено различий в числе макро и микроаденом, ЭД, и снижения либидо. Полученные результаты позволяют предположить, что оба ти-

па гипогонадизма при кортикотропиноме патогенетически являются гипогонадотропными.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 59% для ЭД, 76% для снижения либидо и 10% для ПЭ. При этом в большинстве случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 55%. Распространенность ЭД в группе сравнения составила 17%, снижения либидо – 10% (различия статистически значимые), и ПЭ - 13%, различия статистически незначимые. Полученные данные демонстрируют негативное влияние кортикотропиномы в отношении развития НПФ и согласуются с данными литературы [4,65]. К сожалению, детальных данных по распространенности НПФ у больных с БИК в литературе не представлено. По данным некоторых исследователей она может составлять до 75% [4].

При сравнении групп мужчин с кортикотропиномой в зависимости от наличия НПФ были выявлены статистически значимые различия в возрасте (лица с НПФ старше), увеличение которого негативно влияет на половую функцию [78], уровнях ФСГ и всех доменах МИЭФ-15 (выше у лиц без НПФ). Различий в ИМТ, уровнях тестостерона, ЛГ, АКТГ, кортизола, объеме аденомы, давности заболевания выявлено не было, но отмечалась тенденция к снижению уровней тестостерона и ЛГ у лиц с НПФ. Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли гипогонадизма в патогенезе НПФ у мужчин с кортикотропиномой, что подтверждается прямыми статистически значимыми корреляциями между уровнями тестостерона и доменами эректильной функции, оргазма, удовлетворения от полового акта и общего сексуального удовлетворения, а отсутствие статистически значимых различий может объясняться небольшим объемом выборки. Так же не было выявлено различий в числе микро и макроаденом (так как у подавляющего большинства пациентов обеих групп выявлялась микроаденома) и распространенности гипогонадизма. Полученные результаты объясняются тем, что при кортикотропиноме, даже у мужчин с отсутствием гипогонадизма, половая и другие системы подвергаются негативному воздействию гиперкортицизма, что само по себе приводит к НПФ. Кроме того, под воздействием гиперкортицизма нарушает-

ся эндотелиальная функция сосудов, что еще в большей степени усугубляет нарушения эрекции [65].

Наряду с НПФ у пациентов с кортикотропиномой были выявлены нарушения основных показателей сперматогенеза. При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у лиц с кортикотропиномой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии кортикотропиномы на мужскую репродуктивную функцию, что согласуется с данными литературы [110]. Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с кортикотропиномой составила 44%, тератозооспермии – 100% и астенозооспермии – 100%. Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5%, тератозооспермии – 42% и астенозооспермии – 53%, различия статистически значимы. К сожалению, данных о распространенности различных видов нарушения сперматогенеза при кортикотропиноме в литературе не представлено, и сравнить полученные результаты не представляется возможным.

У лиц с олигозооспермией были выявлены более низкие уровни ЛГ (различия статистически значимы) при тенденции к снижению уровней тестостерона, количества морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В, что свидетельствует о наличии негативного влияния кортикотропиномы как на выработку, так и на процессы созревания сперматозоидов, что подтверждается наличием статистически значимых прямых корреляций между количеством сперматозоидов и уровнями ЛГ, ФСГ; количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями ЛГ, ФСГ.

Следует отметить, что распространенность лейкоспермии у мужчин с кортикотропиномой составила 67%, в то время как в группе сравнения - 11%, различия статистически значимы. Высокая распространенность лейкоспермии обусловлена избыточной секрецией кортизола, возникающей при кортикотропиноме и приводящей к иммуносупрессии и развитию воспалительных заболеваний. Так, распространенность заболеваний мужской половой системы в выборке пациентов

с кортикотропиновой составила: хронический простатит – 31%, баланопостит – 21%, генитальный папилломатоз – 7%. В группе сравнения: хронический простатит – 17%, баланопостит – 7%, генитальный папилломатоз – 0%. Все различия статистически не значимы. Однако при сравнительной оценке в целом, распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний у лиц с кортикотропиновой (48%) статистически значимо превышала таковую в группе сравнения (20%).

Высокая распространенность хронического простатита у лиц с кортикотропиновой не приводила к статистически значимому увеличению ее объема, в то время как уровни о. ПСА и баллы IPSS у мужчин с кортикотропиновой были статистически значимо выше, чем в группе сравнения, что было обусловлено воспалительным процессом в ПЖ. Процесс мочеиспускания у лиц с кортикотропиновой нарушался по ирритативному типу: при ультразвуковом исследовании не выявлялось патологического количества остаточной мочи, при урофлоуметрии исследуемые показатели оставались в пределах нормы, однако кривая демонстрировала ирритативные проявления воспалительного процесса.

При изучении клинико-эпидемиологических характеристик нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин при гормонально «неактивной» аденоме было установлено, что при отсутствии различий групп пациентов с гормонально «неактивной» аденомой и сравнения по возрасту и ИМТ, уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ и показатели половой функции статистически значимо различались и были выше в группе сравнения. Полученные данные свидетельствуют о развитии гипогонадотропного гипогонадизма и НПФ у мужчин с гормонально «неактивной» аденомой. Так, распространенность гипогонадизма в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 68%, а в группе сравнения – 27%, различия статистически значимы. В других исследованиях так же была продемонстрирована высокая распространенность гипогонадизма от 43,3 до 63,3% [12,62,74,79].

При сравнении групп пациентов с гормонально «неактивной» аденомой в

зависимости от наличия гипогонадизма были выявлены статистически значимые различия в уровнях ЛГ, ФСГ (ниже у лиц с гипогонадизмом), объеме аденомы, а так же числе макро и микроаденом, распространенности ЭД и снижения либидо (больше у лиц с гипогонадизмом); при отсутствии различий в возрасте, ИМТ и давности заболевания. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли объема аденомы в отношении развития гипогонадотропного гипогонадизма, что подтверждается статистически значимыми обратными корреляциями между уровнями тестостерона и объемом аденомы, а так же уровнями ЛГ и объемом аденомы, и согласуется с данными литературы [12].

Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 64%, а нормогонадотропного - 4%, в то время как в группе сравнения 17% и 10%, соответственно, различия статистически значимые. Полученные результаты подтверждают вышеприведенные данные о негативном влиянии гормонально «неактивной» аденомы в отношении развития гипогонадотропного гипогонадизма. Поскольку нормогонадотропный гипогонадизм встретился только у одного пациента с гормонально «неактивной» аденомой сравнительная характеристика гипогонадизма по типам не проводилась.

Распространенность НПФ в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 54% для ЭД, 64% для снижения либидо и 7% для ПЭ. При этом в половине случаев ЭД сочеталась со снижением либидо – 50%. Распространенность ЭД в группе сравнения составила 23%, снижения либидо – 23% (различия статистически значимы), и ПЭ - 10% (различия статистически не значимые). Полученные результаты демонстрируют негативное влияние гормонально «неактивной» аденомы в отношении развития НПФ и согласуются с данными других исследований, согласно которым их распространенность составляет 60% [12].

При сравнении групп мужчин с гормонально «неактивной» аденомой в зависимости от наличия НПФ были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона, ЛГ, ФСГ (выше у лиц без НПФ), объеме аденомы (больше

у мужчин с НПФ) и всех доменах МИЭФ-15 (больше у пациентов без НПФ), а также числе микро и макроаденом, распространенности гипогонадизма (больше у лиц с НПФ). Различий в возрасте, ИМТ и давности заболевания выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли гипогонадотропного гипогонадизма в патогенезе НПФ у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой, что подтверждается прямыми статистически значимыми корреляциями между уровнями тестостерона и доменами эректильной функции, сексуального желания, оргазма, удовлетворения от полового акта и общего сексуального удовлетворения; а так же обратные корреляции между объемом аденомы и доменами эректильной функции, сексуального желания, оргазма, удовлетворения от полового акта, общего сексуального удовлетворения.

Наряду с НПФ у пациентов с гормонально «неактивной» аденомой были выявлены нарушения основных показателей сперматогенеза. При сопоставимости групп по возрасту и ИМТ, у лиц с гормонально «неактивной» аденомой показатели сперматогенеза были хуже, чем в группе сравнения, что сопровождалось гипогонадотропным гипогонадизмом. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии гормонально «неактивной» аденомы на мужскую репродуктивную функцию, что согласуется с данными литературы [79,62]. Так, распространенность олигозооспермии в выборке мужчин с гормонально «неактивной» аденомой составила 50%, тератоспермии – 60% и астеноспермии – 100%. Распространенность олигозооспермии в группе сравнения составила 5%, тератозооспермии – 37% и астенозооспермии – 58%, различия статистически значимые. У пациентов с олигозооспермией были выявлены более низкие уровни тестостерона и ЛГ, снижение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов и подвижности А+В, различия статистически значимы. Различий в других показателях выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о наличии негативного влияния гормонально «неактивной» аденомы, через развитие гипогонадотропного гипогонадизма, как на выработку, так и на процессы созревания сперматозоидов, что подтверждается статистически значимыми прямыми корреляциями.

ляниями между количеством сперматозоидов и уровнями ЛГ; количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов и уровнями ЛГ, тестостерона. К сожалению, в литературе не встречается исследований, посвященных детальному изучению патоспермии у лиц с гормонально «неактивной» аденомой, в связи с чем сравнить полученные результаты не представляется возможным.

Наряду с выше представленными расстройствами, у 11% мужчин с гормонально «неактивной» аденомой был выявлен хронический простатит. В группе сравнения – у 20%, различия статистически не значимы. Состояние ПЖ и процесс мочеиспускания у мужчин с «неактивной» аденомой не отличались от таковых в группе сравнения.

Таким образом, гипогонадотропный гипогонадизм является одним из ведущих синдромов, развивающихся при аденомах гипофиза, что согласуется с данными других исследователей [4,12,15,34,44,46,54,62,74,79].

Наибольшая распространенность гипогонадизма была выявлена в выборке мужчин с пролактиномой, объясняется как масс-эффектом аденомы, нарушающей гонадотропную функцию гипофиза, так и патологической гиперсекрецией пролактина, оказывающей дополнительное угнетающее влияние на мужскую половую функцию. Распространенности гипогонадизма в выборках пациентов с соматотропиномой, кортикотропиномой и гормонально «неактивной» аденомой статистически значимо не различались. При кортикотропиноме ожидалась более высокая распространенность гипогонадизма, нежели чем при соматотропиноме и гормонально «неактивной» аденоме, так как у лиц с кортикотропиномой развивается гиперкортицизм, угнетающий ответ клеток Лейдига на ЛГ и нарушающий секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом [4]. Однако, пациенты с соматотропиномой и гормонально «неактивной» аденомой были старше, у них выявлялась в основном макроаденома (различия статистически значимые), что и привело к повышению распространенности гипогонадизма. При этом у лиц с соматотропиномой и гормонально «неактивной» аденомой при выявлении микроаденомы в подавляющем большинстве случаев гипогонадизм отсутствовал, что согласуется с данными ли-

температуры [79], в то время как при кортикотропиноме, для которой характерна микроаденома, его распространенность превышала 60%. Следует отметить, что уровни тестостерона и гонадотропинов статистически значимо коррелировали с объемом аденомы при соматотропиноме и гормонально «неактивной» аденоме. Это объясняется тем, что при соматотропиноме и гормонально «неактивной» аденоме развитие гипогонадизма зависит в основном от масс-эффекта макроаденомы, в то время как при пролактиноме и кортикотропиноме патогенез гипогонадизма носит более многофакторный характер.

Учитывая, что проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между гипогонадотропным и нормогонадотропным гипогонадизмом во всех группах исследования, была выдвинуто предположение, что нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с аденомами гипофиза патогенетически является гипогонадотропным. Для подтверждения этой гипотезы 7-ми пациентам с разными аденомами гипофиза была проведена проба с агонистом ГнРГ бусерелином. У всех лиц в ответ на стимуляцию препаратом, отмечалась сниженная секреция гонадотропинов, что подтверждает выдвинутую гипотезу.

НПФ реже всего встречались при соматотропиномах, а чаще при пролактиномах и кортикотропиномах, что объясняется наличием стимулирующего эффекта СТГ и ИФР-1 на общее состояние пациента и его активность в случае соматотропиномы, и негативным воздействием на мужскую половую систему не только гипогонадизма, но и гиперпролактинемии и гиперкортицизма в случаях пролактиномы и кортикотропиномы, соответственно. Так, наибольшая степень выраженности НПФ была характерна для кортикотропиномы, что объясняется тем, что под воздействием гиперкортицизма нарушается эндотелиальная функция сосудов, что усугубляет нарушения эрекции [65]. Следует отметить, что характерной чертой НПФ при пролактиноме и кортикотропиноме являлось снижение либидо.

Статистически значимых различий в распространенности олигозооспермии и астенозооспермии при разных аденомах выявлено не было, поскольку к

ним приводит гипогонадотропный гипогонадизм, который широко распространен при всех опухолях гипофиза. Частота выявления тератозооспермии при гормонально «неактивной» аденоме была наименьшей, что объясняется отсутствием негативного влияния гормональной опухолевой секреции на процессы созревания сперматозоидов, в то время как различий в других группах не наблюдалось. Следует отметить, что распространенность лейкоспермии у лиц с кортикотропиновой составила 67% (влияние гиперкортицизма, приводящего к иммуносупрессии и развитию воспалительных заболеваний), в то время как в других группах не более 15%, различия статистически значимы.

При этом были выявлены статистически значимые корреляции между основными параметрами сперматогенеза (количество сперматозоидов, % морфологически нормальных форм и подвижность А+В) и уровнями тестостерона, гонадотропинов во всех группах, кроме пролактиномы, что объясняется многофакторностью патогенеза патоспермии при пролактиноме и диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

При сравнении пациентов с аденомами гипофиза по другим заболеваниям мужских половых органов было установлено, что при кортикотропиноме чаще всего встречаются инфекционно-воспалительные заболевания (влияние гиперкортицизма), в то время как при соматотропиноме широко распространена гиперплазия ПЖ (влияние СТГ и ИФР-1). При пролактиноме чаще встречалась гинекомастия (влияние гиперпролактинемии), хотя различия не являлись статистически значимыми.

Таким образом, в основе патогенеза нарушений половой и репродуктивной функции у мужчин с аденомами гипофиза лежит гипогонадотропный гипогонадизм, развитие которого зависит от объема аденомы и возраста в случаях пролактиномы, соматотропиномы, и гормонально «неактивной» аденомы, при этом у мужчин с кортикотропиновой и пролактиновой дополнительными факторами развития как гипогонадизма, так и НПФ и нарушений сперматогенеза являются гиперпролактинемия и гиперкортицизм. Гиперсекреция СТГ и ИФР-1 оказывает

протективное влияние в отношении развития НПФ у мужчин, вследствие стимулирующего влияния на активность пациента, но приводит к гиперплазии ПЖ, которая не сопровождается инфравезикальной обструкцией. Гиперпролактинемия приводит к развитию гинекомастии и галактореи у мужчин с пролактиномой, а гиперкортицизм – к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний мужских половых органов и лейкоспермии.

Ниже приведены 4 клинических случая, наглядно демонстрирующих состояние мужской половой системы при пролактиноме, соматотропиноме, кортикотропиноме и «неактивной» аденоме.

Клинический случай №1:

Пациент **Ч. Д. А.**, 23 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ 01 февраля 2008 г с жалобами на головные боли, слабость и утомляемость, снижение либидо, эректильную дисфункцию.

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работает частным предпринимателем. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. Вредных привычек нет. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственность: не отягощена.

История настоящего заболевания: впервые обратился к неврологу в 2006 году с жалобами на периодические головные боли различной локализации после умственной и физической нагрузки, быструю утомляемость. Поставлен диагноз: Церебро-астенический синдром. Назначено лечение. В июле 2007 года обратился к эндокринологу. К головным болям за это время присоединились боли в глазах при обычной нагрузке, НПФ. При обследовании выявлен повышенный уровень пролактина: 4574 МЕ (72-598). На МРТ головного мозга в селлярной и параселлярной области справа визуализируется объемное образование 13 x 15 x 19 мм, умеренно неоднородное, распространяющееся параселлярно вправо. Пациент направлен на консультацию в ФГУ ЭНЦ.

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Рост - 175,3 см, вес - 76,2 кг. ИМТ - 24,8 кг/м². Тип нормостенический. Кожные покровы бледно-

нормальной окраски, умеренно влажные. Оволосение по мужскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в 1 мин. Границы относительной тупости сердца: левая - по левой среднеключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя - по верхнему краю III ребра. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД -120/80 мм. рт. ст. Пульс 65 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Пастозность стоп и голеней. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Стул регулярный, оформленный. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Щитовидная железа несколько увеличена, мягко-эластической консистенции, однородная, безболезненная, смещаемая при пальпации.

Общий анализ крови: эритроциты - $5,01 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 148 г/л (120-160), гематокрит - 42,39%, лейкоциты - $8,0 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - $334 \times 10^9 /л$ (180-300).

Биохимический анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Натрий	137,9	ммоль/л	120-150
Калий	4,6	ммоль/л	3,6-5,3
Хлор	104,9	ммоль/л	97-108
Фосфор	1,27	ммоль/л	0,87-1,45
Кальций общий	2,40	ммоль/л	2,15-2,55
Кальций ионизированный	1,08	ммоль/л	1,03-1,29
Щелочная фосфатаза	218	Ед/л	0-270
Глюкоза 0'	4,7	ммоль/л	3,05-6,38
АСТ	26,2	Ед/л	4-38
АЛТ	15,6	Ед/л	4-41
Холестерин	4,4	ммоль/л	3,3-5,2
ЛПВП	1,13	ммоль/л	0,9-2,6
ЛПНП	2,9	ммоль/л	0,00-3,37
Общий белок	79,5	г/л	60-87
Креатинин	80	мкмоль/л	62-108
Мочевина	5,6	ммоль/л	1,7-8,3
Общий билирубин	11,6	мкмоль/л	0-18,8

Общий анализ мочи: цвет - соломенно-желтый, прозрачная, отн. плотность - 1020, реакция PH-7.0, белок - нет, глюкоза - нет, эпителий плоский - единичный в поле зрения, лейкоциты - 1-2 в поле зрения, эритроциты - 0-1 в поле зрения, цилиндры, бактерии, слизь, соли - не найдено.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	3,1	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	1,5	Ед/л	1,55-9,74
Пролактин	16060	мЕд/л	60-510
ТТГ	1,5	мЕд/л	0,25-3,5
Био Пролактин	2890	мЕд/л	74-390
Тестостерон	5,7	нмоль/л	11,0-33,5

ЭКГ: Эктопический предсердный ритм с ЧСС 53 ударов в минуту, брадикардия. Вертикальное положение электрической оси сердца. Особенности внутрижелудочковой проводимости.

МР - томографическое исследование головного мозга: Без контраста. В правом отделе турецкого седла и правом кавернозном синусе имеется дополнительная ткань неправильной формы, размерами: вертикальный - 11 мм, поперечный - 18 мм, переднезадний - 15 мм; гипофиз имеет размеры: 6 x 8 x 10 мм, воронка расположена по средней линии. Краниовертебральный переход, ствольные структуры без особенностей. Заключение: МР-картина аденомы гипофиза с параселлярным распространением.

Консультация офтальмолога: Очаговых изменений не выявлено. При периметрии - изменений нет.

Андрологический статус: Жалобы на снижение либидо и ЭД. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 19 (норма > 21), балл домена либидо – 7 (норма 9). Объективные данные: половое оволосение по мужскому типу, грудные железы незначительно увеличены, безболезненные при пальпации. Наружные половые органы развиты правильно, объем яичек 15 мл. Пальпация органов мошонки безболезненная. Проба Вальсальвы отрицательная. ПЖ не увеличена (объем по УЗИ 18 мл), пальпация безболезненна, срединная бороздка сохранена, объемных образований не выявляется. Ультразвуковая доплерография полового члена без патологических отклонений ($V_{max} = 28$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических отклонений. Спермограмма – олиготератоастенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 18 млн., морфологически нормальных форм – 12%, подвижность А+В – 26%).

Клинический диагноз: Пролактинома. Макроаденома гипофиза с параселлярным ростом. Гиперпролактинемический гипогонадизм. Эректильная дисфункция.

Пациенту рекомендовано проведение консервативной терапии максимально возможными дозами селективного агониста дофамина - каберголина с после-

дующим МРТ-контролем головного мозга и решением вопроса о дальнейшей лечебной тактике.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития гипогонадизма и НПФ у мужчины с пролактиномой. Так, развитие этой аденомы привело к формированию синдрома гиперпролактинемического гипогонадотропного гипогонадизма, что было обусловлено нарушением гонадотропной функции гипофиза как за счет масс-эффекта аденомы, так и за счет гиперсекреции пролактина. В свою очередь дефицит тестостерона и гиперпролактинемия привели к снижению либидо, и, далее – к ЭД. При этом для ЭД у мужчины с пролактиномой не характерно наличие сосудистых изменений. Наряду с НПФ развитие гиперпролактинемического гипогонадизма приводило к олиготератоастенозооспермии, которая является типичным проявлением негативного влияния повышенных уровней пролактина на сперматогенез. Негативного влияния гиперпролактинемии на ПЖ и процесс мочеиспускания выявлено не было.

Клинический случай №2:

Пациент **Б. Н. Е.**, 53 лет, обратился за консультацией в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ в январе 2000 г с жалобами на увеличение размеров конечностей.

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работает частным предпринимателем. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. Вредных привычек нет. Аллергологический анамнез: аллергия на антибиотики группы пенициллина. Перенесенные заболевания: гайморит, детские инфекции. Наследственность: не отягощена.

История настоящего заболевания: считает себя больным с октября 1999 года, когда стал отмечать увеличение размеров обуви, пальцев рук. Обследоваться начал только в декабре 1999 года по месту жительства, где проведенная КТ выявила эндоселлярную опухоль гипофиза. Пациент направлен на консультацию в ФГУ ЭНЦ.

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Рост - 180 см, вес - 87 кг. ИМТ - 26,8 кг/м². Тип нормостенический. Кожные покровы бледно-нормальной окраски, умеренно влажные. Оволосение по мужскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в 1 мин. Границы относительной тупости сердца: левая - по левой среднеключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя - по верхнему краю III ребра. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД -125/80 мм. рт. ст. Пульс 70 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Пастозность стоп и голеней. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Стул регулярный, оформленный. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Щитовидная железа несколько увеличена, мягко-эластической консистенции, однородная, безболезненная, смещаемая при пальпации.

Общий анализ крови: эритроциты - $5,19 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 160 г/л (120-160), гематокрит - 44,2%, лейкоциты - $5,6 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - 183×10^9 г/л (180-300).

Биохимический анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Натрий	140,8	ммоль/л	120-150
Калий	4,97	ммоль/л	3,6-5,3
Хлор	104,9	ммоль/л	97-108
Кальций общий	2,34	ммоль/л	2,15-2,55
Кальций ионизиру- ванный	1,08	ммоль/л	1,03-1,29
Щелочная фосфата-	165	Ед/л	0-270
Глюкоза	4,5	ммоль/л	3,05-6,38
АСТ	25,6	Ед/л	4-38
АЛТ	27,6	Ед/л	4-41
Холестерин	6,04	ммоль/л	3,3-5,2
Креатинин	85	мкмоль/л	62-108
Общий билирубин	15,86	мкмоль/л	0-18,8

Общий анализ мочи: цвет - соломенно-желтый, прозрачная, отн. плотность - 1018, реакция PH-6.5, белок - нет, глюкоза - нет, эпителий плоский - единичный в поле зрения, лейкоциты - 1 в поле зрения, эритроциты - 0 в поле зрения, цилиндры, бактерии, слизь, соли - не найдено.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	1,7	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	6,7	Ед/л	1,55-9,74
Пролактин	174	мЕд/л	60-510
ТТГ	1,1	мЕд/л	0,25-3,5
Тестостерон	6,6	нмоль/л	11,0-33,5
СТГ	26,8	нг/мл	0,01-10,0

МР - томографическое исследование головного мозга: МР-картина эндоселлярной аденомы гипофиза (2,0x1,9x1,7 см) с тенденцией к инфраселлярному росту.

Консультация офтальмолога: Очаговых изменений не выявлено. При периметрии - изменений нет.

Андрологический статус: Жалоб нет. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 23 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9). Объективные данные: половое оволосение по мужскому типу, грудные железы не увеличены, безболезненные при пальпации. Наружные половые органы развиты правильно, объем яичек 20 мл. Пальпация органов мошонки безболезненная. Проба Вальсальвы отрицательная. ПЖ увеличена (объем по УЗИ 29 мл), пальпация безболезненна, срединная бороздка сохранена, объемных образований не выявляется. Ультразвуковая доплерография полового члена без патологических отклонений ($V_{max} = 26$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических отклонений. О. ПСА=0,94 нг/мл, IPSS=0 баллов.

Клинический диагноз: Акромегалия, активная стадия. Макроаденома гипофиза. Гипогонадотропный гипогонадизм. Гиперплазия предстательной железы.

Пациенту рекомендовано хирургическое лечение – трансназальная аденомэктомия.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития гипогонадизма и гиперплазии ПЖ у мужчины с соматотропиномой. Развитие аденомы привело к формированию синдрома гипогонадотропного гипогонадизма, что было обусловлено нарушением гонадотропной функции гипофиза за счет масс-эффекта аденомы. При этом НПФ не развивалось из-за стимулирующего действия гормонов роста на активность и общее состояние мужчины. В свою очередь эти гормоны приводили к развитию гиперплазии ПЖ, которая не сопровождалась патологическим повышением ПСА и симптомами инфравезикальной обструкции.

Клинический случай №3:

Пациент **М. П. М.**, 23 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ 31 августа 2009 г с жалобами на повышенную утомляемость, общую слабость, боли в костях и суставах, потливость, увеличение массы тела на 15 кг за 2 года, появление округлости лица, снижение либидо, эректильную дисфункцию, одышку при незначительной физической нагрузке.

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работает инженером. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. Вредных привычек нет. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственность: не отягощена.

История настоящего заболевания: В течение 8 лет беспокоит депрессия, по поводу чего принимает антидепрессанты без видимого эффекта (постоянно). При обследовании по месту жительства выявлено повышение уровня кортизола в крови до 681 нмоль/л, АКТГ - до 65 пг/мл, снижение уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ; на МРТ головного мозга с контрастом - микроаденома гипофиза, при МСКТ забрюшинного пространства - двусторонняя узелковая гиперплазия надпочечников. С целью дообследования для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения госпитализирован в отделение нейроэндокринологии.

Объективный статус: Рост 180 см, вес 105 кг, ИМТ = 32,4 кг/м² Общее состояние средней тяжести. Кожа на лице гиперемирована, с множественными *aspe vulgaris*. На теле - багровые стрии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. АД 135/90 мм. рт. ст. Пульс - 80 уд. мин. Пастозность голеней. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Симптом Ортнера отрицательный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, мягко-эластической консистенции. Клинических симптомов нарушения ее функции не выявлено.

Общий анализ крови: гемоглобин - 184 г/л (130 - 160), эритроциты - $6,5 \times 10^{12}$ /л (4,0 - 5,1), гематокрит - 48,5% (40,0 - 48,0), тромбоциты - 184×10^9 /л (180 - 320), лейкоциты - $10,6 \times 10^9$ (3,6 - 10,0), СОЭ - 14 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет - желтый; прозрачная; глюкоза - нет, белок - 0,3 г/л, кетоны, эритроциты, лейкоциты, нитриты (маркер бактериурии), уробилиноген - нет, удельная плотность - 1,032 г/л; pH - 6,0.

Биохимический анализ крови: глюкоза - 5,1 (3,3 - 6,4 ммоль/л), натрий – 145,7 ммоль/л (120-150), калий - 4,5 ммоль/л (3,6 - 5,3), хлориды - 106,7 ммоль/л (97 - 108), фосфор – 1,2 ммоль/л (0,87 - 1,45), кальций общий - 2,47 ммоль/л (2,15 - 2,55), билирубин общий - 10,5 мкмоль/л (5,0-18,8), креатинин - 102,0 мкмоль/л (62,0 - 106,0), мочевины - 6,1 ммоль/л (1,7 - 8,3), белок общий - 83,50 г/л (60,0 - 87,0), АСТ 23,2 Ед/л (4,0 - 38,0), АЛТ - 33,9 Ед/л (4,0 - 41,0), щелочная фосфатаза - 206,9 Ед/л (0,0 - 270,0), СКФ - 110,7 мл/мин (100,0 - 150,0).

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	0	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	0,8	Ед/л	1,55-9,74
Тестостерон	3,6	нмоль/л	11,0-33,5

Ритм кортизола: утро - 600,4 нмоль/л (123,0 - 626,0), вечер - 593,0 нмоль/л (46,0 - 270,0).

Ритм АКТГ: утро - 67,7 пг/мл (7,0 - 66,0), вечер - 82,6 пг/мл (0,0 - 30,0).

Малая дексаметазоновая проба: кортизол - 415,3 нмоль/л.

Большая дексаметазоновая проба: кортизол - 32 нмоль/л.

Кортизол в моче: кортизол свободный - 2176 нмоль/сут (60,0 - 413,0).

ЭКГ: Ритм синусовый с ЧСС 68-58 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Перегрузка левых отделов сердца и, возможно, правого предсердия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

МРТ головного мозга: МР - картина эндоселлярной аденомы гипофиза размерами 5х6х5 мм.

Консультация кардиолога: Сердечно-сосудистый риск высокий. Возможно проведение оперативного лечения.

Консультация офтальмолога: Признаков воздействия на хиазму нет.

Андрологический статус: Жалобы на снижение либидо и эректильную дисфункцию. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 6 (норма > 21), балл домена либидо – 3 (норма 9). Объективные данные: половое оволосение по мужскому типу, грудные железы не увеличены, безболезненные при пальпации.

Наружные половые органы развиты правильно, объем яичек 15 мл. Пальпация органов мошонки безболезненная. Проба Вальсальвы отрицательная. Предстательная железа не увеличена (объем по УЗИ 22 мл), пальпация несколько болезненна, срединная бороздка сохранена, объемных образований не выявляется. Ультразвуковая доплерография полового члена - артериогенная дисфункция ($V_{\max}=19$ см/с). Урофлоуметрия – незначительные ирритативные нарушения. Спермограмма – олиготератоастенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 15 млн., морфологически нормальных форм – 0%, подвижность А+В – 0%), лейкоспермия 2,5 млн. (норма до 1 млн.).

Клинический диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга, средней степени тяжести. Стероидная кардиомиопатия. Симптоматическая артериальная гипертензия 1 ст. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция. Ожирение I ст. Хронический простатит, латентное течение.

Пациенту было рекомендовано нейрохирургическое вмешательство – трансназальная аденомэктомия.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития гипогонадизма и НПФ у мужчины с кортикотропиномой. Несмотря на наличие микроаденомы, развитие гиперкортицизма привело как к формированию синдрома гипогонадотропного гипогонадизма, что обуславливало снижение либидо, так и к ЭД, для которой была характерна высокая тяжесть и наличие васкулопатии. Наряду с НПФ, развитие гиперкортицизма (как фактора иммуносупрессии) приводило не только к олиготератоастенозооспермии, но и к лейкоспермии, которая была обусловлена хроническим простатитом.

Клинический случай №4:

Пациент **Ф. В. В.**, 53 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ 28 сентября 2009 г с жалобами на эпизодические головные боли, слабость, полную утрату половой функции.

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работал инженером, в настоящий момент инвалид II группы. Бытовые условия

хорошие, питание достаточное. Вредные привычки – курит до 20 сигарет в день несколько лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственность: не отягощена.

История настоящего заболевания: считает себя больным с сентября 2008 года, когда отметил появление слабости и снижение полового влечения. Обследовался у уролога по месту жительства, был поставлен диагноз «простатит», проводилось соответствующее лечение, эффекта не было. За последующие 4 мес. потерял в весе около 30 кг, головные боли усилились, развилась эректильная дисфункция. В декабре 2008 года был госпитализирован в районную больницу, где был поставлен диагноз «вторичный гипотиреоз», и при МРТ выявлена макроаденома гипофиза с супра и инфраселлярным ростом. Кроме того, при осмотре офтальмологом было выявлено сужение полей зрения в верхненосовом сегменте. Пациент направлен на обследование в ФГУ ЭНЦ.

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Рост - 164 см, вес - 74 кг. ИМТ - 27,6 кг/м². Тип нормостенический. Кожные покровы обычного цвета и влажности. Оволосение по мужскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена по абдоминальному типу. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в 1 мин. Границы относительной тупости сердца: левая - по левой среднеключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя - по верхнему краю III ребра. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД - 130/95 мм. рт. ст. Пульс 75 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Пастозность стоп и голеней. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень +2 см от края реберной дуги, безболезненная при пальпации. Стул регулярный, оформленный. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, однородная, безболезненная, смещаемая при пальпации.

Общий анализ крови: эритроциты - $4,6 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 154 г/л (120-160), гематокрит – 46,4%, лейкоциты - $8,5 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - 217×10^9 г/л (180-300).

Биохимический анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Натрий	144,6	ммоль/л	120-150
Калий	4,2	ммоль/л	3,6-5,3
Хлор	106,1	ммоль/л	97-108
Кальций общий	2,35	ммоль/л	2,15-2,55
Кальций ионизированный	1,08	ммоль/л	1,03-1,29
Глюкоза	4,1	ммоль/л	3,05-6,38
АСТ	45,9	Ед/л	4-38
АЛТ	56,4	Ед/л	4-41
Холестерин	6,3	ммоль/л	3,3-5,2
ЛПВП	1,3	ммоль/л	0,9-2,6
ЛПНП	4,6	ммоль/л	0,00-3,37
Креатинин	77	мкмоль/л	62-108
Мочевина	3,2	ммоль/л	1,7-8,3
Общий билирубин	12,6	мкмоль/л	0-18,8

Общий анализ мочи: цвет - соломенно-желтый, прозрачная, отн. плотность - 1014, реакция PH-6.5, белок - нет, глюкоза - нет, эпителий плоский - единичный в поле зрения, лейкоциты - 1-2 в поле зрения, эритроциты - 0-1 в поле зрения, цилиндры, бактерии, слизь, соли - не найдено.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	0	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	0,3	Ед/л	1,55-9,74
Пролактин	545	мЕд/л	60-510
ТТГ	0,001	мЕд/л	0,25-3,5
Тестостерон	3,1	нмоль/л	11,0-33,5
ИФР-1	38	нг/мл	88-250
АКТГ	<1.0	пг/мл	7-66

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 66 ударов в минуту, брадикардия на вдохе. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса.

МР - томографическое исследование головного мозга: Эндосупраселлярная аденома гипофиза (1,9x1,9x1,3 см) с параселлярным распространением. Признаки дисциркуляторной энцефалопатии, сообщающейся гидроцефалии.

Консультация офтальмолога: ОУ – признаки внутричерепной гипертензии, сужение полей зрения на белый цвет с внешней стороны на 10-15 градусов. Факосклероз. Смешанный астигматизм. Данных за хиазмальный синдром нет.

Андрологический статус: Жалобы на полное отсутствие половой функции. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 9 (норма > 21), балл домена либидо – 4 (норма 9). Объективные данные: половое оволосение по мужскому типу, грудные железы не увеличены, безболезненные при пальпации. Наружные половые органы развиты правильно, объем яичек 20 мл. Пальпация органов мошонки безболезненная. Проба Вальсальвы отрицательная. ПЖ не увеличена (объем по УЗИ 24 мл), пальпация безболезненна, срединная бороздка сохранена, объемных образований не выявляется. Ультразвуковая доплерография полового члена без патологических отклонений ($V_{max} = 25$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических отклонений. Спермограмма – олигоастенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 9 млн., морфологически нормальных форм – 32%, подвижность А+В – 34%).

Клинический диагноз: Гормонально-неактивная эндосупраселлярная макроаденома гипофиза с параселлярным распространением. Пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, соматотропная недостаточность. Нарушение зрительных функций. Эректильная дисфункция.

Пациенту были назначены L-тироксин 75 мкг утром; преднизолон 5 мг утром, 2,5 мг вечером; кортеф 15 мг утром, 5 мг в обед. Рекомендовано проведение хирургического лечения – трансназальной аденомэктомии.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития гипогонадизма и НПФ у мужчины с «неактивной» аденомой. Так, развитие макроаденомы гипофиза привело к формированию синдрома пангипопитуитаризма, что было обусловлено в том числе и нарушением гонадотропной функции гипофиза за счет масс-эффекта аденомы. В свою очередь дефицит тестостерона, осложненный гипотиреозом, привел к снижению либидо, и, далее – к ЭД. Так как выраженность гипогонадизма была высокой, НПФ отмечались так же большей тяжести. Наряду с НПФ развитие гипогонадотропного гипогонадизма приводило к олигоастенозооспермии, которая является его типичным проявлением. Тератозооспермия не выявлялась, так как отсутствовало влияние избыточной гормональной секреции (гиперпролактинемии, гиперкортицизма) на сперматогенез. Патологических изменений со стороны ПЖ и мочеиспускания выявлено не было.

При проведении ретроспективного исследования было установлено, что хирургическое лечение пролактиномы само по себе не приводило к уменьшению распространенности гипогонадизма, НПФ и улучшению сперматогенеза (показатели сперматогенеза ухудшились), несмотря на статистически значимое снижение уровней Прл. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей: 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 было улучшения после хирургического лечения [116].

В нашем исследовании для мужчин с пролактиномой и отсутствием послеоперационного гипогонадизма были характерны относительно небольшие исходные размеры аденомы и сохранная секреция гонадотропинов до операции. Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов гипогонадизм после хирургического лечения устранен не был. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отсутствие гипогонадотропного гипогонадизма до операции и

небольшие размеры аденомы являются прогностически благоприятными признаками.

В отличие от хирургического лечения, терапия агонистами дофамина приводила к статистически значимому улучшению выработки тестостерона и гонадотропинов при уменьшении объема пролактиномы, уровней Прл и биоПрл, что сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма и НПФ, различия статистически значимые. Кроме того, на фоне терапии отмечалось статистически значимое улучшение морфологии сперматозоидов. Следует отметить, что у 2 мужчин из обследованной выборки, на фоне медикаментозной терапии отмечалось уменьшение морфологически нормальных форм сперматозоидов, несмотря на достижения ремиссии заболевания. Уровни биоПрл у этих пациентов на фоне лечения снизились ниже референсных пределов и составили 20-50 ЕД/л. Это свидетельствует о необходимости поддержания нормальной концентрации пролактина при лечении тератозооспермии у лиц с пролактиномой. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [7, 52, 66, 68, 115]. Так, в работе Kawano M. и соавт. (1996) на фоне терапии бромокриптином было отмечено не только уменьшение микроаденомы, но и увеличение количества живых сперматозоидов [97]. В работе Colaio A. и соавт. (2004) на фоне терапии каберголином уровень тестостерона нормализовался у 68,6% мужчин, отмечалось увеличение объема семенной жидкости, количества и подвижности сперматозоидов более чем у 80% больных [52]. В других исследованиях так же сообщается об улучшении половой функции и восстановлении сперматогенеза у мужчин с гиперпролактинемией при терапии каберголином [7, 66, 68].

Тем не менее, данные об эффективности агонистов дофамина в отношении патоспермии до настоящего времени противоречивы. Так, при исследовании эффективности каберголина, после 12 месяцев терапии улучшение показателей сперматогенеза отмечалось у всех пациентов, однако большинство параметров оставались в той или иной степени нарушенными по сравнению с группой контроля, при этом у 53% пациентов после года лечения все еще сохранялись низкие

показатели количества и подвижности сперматозоидов [69]. В нашем исследовании так же не было отмечено эффекта терапии агонистами дофамина в отношении количества и подвижности сперматозоидов. Однако, это могло быть связано с небольшим объемом выборки, а так же многофакторностью нарушений сперматогенеза, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

При сравнении групп пациентов с пролактиномой в зависимости от наличия гипогонадизма на фоне медикаментозной терапии, были выявлены статистически значимые различия в исходном объеме аденомы (меньше у лиц без гипогонадизма) и наличии ремиссии заболевания (чаще у лиц без гипогонадизма) при тенденции к уменьшению уровней биоПrl и числа макроаденом в группе мужчин с отсутствием гипогонадизма. Следует отметить, что ремиссия была достигнута у всех пациентов без гипогонадизма. Полученные данные свидетельствуют о важности достижения ремиссии. Кроме того, прогностически благоприятным признаком является небольшой исходный объем аденомы.

Хирургическое лечение соматотропиномы приводило к статистически значимому ухудшению выработки тестостерона и гонадотропинов, при снижении уровней СТГ и ИФР-1, что сопровождалось увеличением распространенности гипогонадизма, НПФ и ухудшением сперматогенеза. Увеличение распространенности гипогонадизма и, вследствие, ухудшение сперматогенеза обусловлены повреждением гипофиза, а НПФ – развитием гипогонадизма и устранением стимулирующего влияния СТГ и ИФР-1. При этом было отмечено статистически значимое уменьшение объема ПЖ. К сожалению, в литературе не представлены исследования демонстрирующие динамику гипогонадизма и НПФ после хирургического лечения соматотропиномы, но в исследовании Colaio A. и соавт. (2000) так же был отмечен регресс гиперплазии ПЖ, на фоне снижения уровней СТГ и ИФР-1 у пациентов с акромегалией после хирургического лечения [49].

Для мужчин с развитием послеоперационного гипогонадизма были характерны: большие показатели ИМТ, низкие исходные уровни тестостерона, ЛГ, высокая исходная распространенность гипогонадизма и большой объем аденомы

(различия статистически значимы), при тенденции к снижению уровней ФСГ, повышению исходной распространенности НПФ, числа макроаденом, и более низкому достижению ремиссии основного заболевания. Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов с послеоперационным гипогонадизмом, его наличие отмечалось уже до хирургического лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отсутствие гипогонадотропного гипогонадизма до операции и небольшие размеры аденомы являются прогностически благоприятными признаками.

У всех пациентов с соматотропиномой после лучевого лечения выявлялся гипогонадизм, исходно присутствуя у одного пациента, что свидетельствует о неблагоприятном воздействии этого метода лечения на мужскую половую функцию.

В отличие от пролактиномы и соматотропиномы, хирургическое лечение кортикотропиномы приводило к статистически значимому увеличению уровней тестостерона и сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма, НПФ, а так же улучшением всех показателей сперматогенеза, что обусловлено небольшим объемом опухоли, и, следовательно, меньшим повреждением гипофиза. При этом на фоне уменьшения уровней АКТГ и кортизола, была отмечена тенденция к повышению уровней ЛГ и ФСГ, а так же устранена лейкоспермия, присутствовавшая до наступления ремиссии заболевания. К сожалению, в литературе не представлены исследования, демонстрирующие динамику гипогонадизма и НПФ после оперативного лечения кортикотропиномы, и сравнить полученные результаты не представляется возможным.

Следует отметить, что у подавляющего большинства лиц гипогонадизм после операции не выявлялся. Для мужчины с развитием послеоперационного гипогонадизма было характерно отсутствие ремиссии основного заболевания, что свидетельствует о важности устранения гиперкортицизма в отношении половой реабилитации.

Протонотерапия кортикотропиномы приводила к статистически не значимому увеличению уровней тестостерона, но не к уменьшению распространенности гипогонадизма и НПФ. При этом, не смотря на уменьшение уровней АКТГ и кортизола, изменений уровней гонадотропинов выявлено не было. При сравнении групп мужчин с кортикотропиномой в зависимости от развития постлучевого гипогонадизма, не было выявлено статистически значимых различий в исходных показателях, отмечалась лишь тенденция к увеличению уровня тестостерона в группе пациентов без гипогонадизма. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии этого метода лечения в отношении нарушений мужской половой функции, поскольку наряду с устранением кортикотропиномы, что является целью терапии, происходит лучевое повреждение гонадотропной функции гипофиза. Сходные результаты были получены Манченко О. В. и соавт. (2006) [19].

Хирургическое лечение гормонально «неактивной» аденомы приводило к снижению уровней тестостерона и гонадотропинов, что сопровождалось увеличением распространенности гипогонадизма, НПФ, так же ухудшением сперматогенеза и было обусловлено повреждением гипофиза.

Таким образом, для лиц с развитием послеоперационного гипогонадизма были характерны: низкие исходные уровни тестостерона, высокая распространенность гипогонадизма, НПФ и большой объем аденомы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отсутствие гипогонадизма до операции и небольшие размеры аденомы являются прогностически благоприятными признаками. Это подтверждается и другими исследователями: из 223 пациентов с гормонально «неактивной» аденомой послеоперационный гипопитуитаризм был выявлен у 0, 7,2, и 13,6% лиц с диаметрами опухоли <20 , $20-29$, и ≥ 30 мм, соответственно [77].

Таким образом, хирургическое лечение само по себе не приводит к уменьшению распространенности гипогонадизма, НПФ и нарушений сперматогенеза у мужчин при всех аденомах гипофиза, за исключением кортикотропиномы. Это обусловлено тем, что для кортикотропиномы характерны наименьшие объемы

опухоли - 150 [51;480] мм³. Кроме того, пациенты с отсутствием послеоперационного гипогонадизма исходно имели меньшие объемы аденом, по сравнению с теми больными, у которых после операции был выявлен гипогонадизм. Так, при пролактиноме послеоперационный гипогонадизм отсутствовал у пациентов с объемами аденом 4250 и 6334 мм³, при соматотропиноме - 1532 [666;2774] мм³; и при гормонально «неактивной» аденоме - 4816 и 1958 мм³, в то время как выявлялся при объемах опухолей 24295 [14026;36266]; 7168 [4748;10427] и 16565 [11804;22657] мм³, соответственно.

Лучевые методы лечения, применяемые у лиц с соматотропиномой и кортикотропиномой, не приводили к уменьшению распространенности гипогонадизма и НПФ. Напротив, у всех пациентов с соматотропиномой и половины больных с кортикотропиномой развился постлучевой гипогонадизм, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии этих методов лечения в отношении мужской половой функции. Другие исследователи так же демонстрируют высокий риск развития гипогонадизма *de novo* при радиологических методах лечения - 3,6 (95%ДИ 0-8,6)% [106].

Медикаментозная терапия пролактиномы агонистами дофамина является наиболее эффективной в отношении восстановления мужской половой функции, так как приводила к статистически значимому увеличению уровней тестостерона и гонадотропинов, что сопровождалось уменьшением распространенности гипогонадизма, НПФ и улучшением морфологии сперматозоидов.

Некоторые исследователи считают, что применение агонистов дофамина приводит лишь к уменьшению размеров пролактиномы, однако далеко не всегда нормализует тестостерон, поэтому необходимо раннее начало андрогенной терапии [111]. По нашему мнению, в отношении назначения комбинированного лечения необходим индивидуальный подход, так как согласно полученным нами результатам, у большинства пациентов гипогонадизм удается устранить путем монотерапии агонистами дофамина.

Следует отметить, что при любом методе терапии прогностически благо-

приятными признаками являются исходное отсутствие гипогонадотропного гипогонадизма и небольшой объем опухоли (согласно полученным нами данным < 6000 мм³, так как только у 1 пациента с объемом аденомы больше этой величины не было выявлено послеоперационного гипогонадизма). Следовательно, таким пациентам андрогенная терапия не должна назначаться сразу после оперативного лечения, так как возможно собственное восстановление гонадотропной функции гипофиза, которое, согласно полученным нами данным, происходит за период 6-12 мес.

Ниже приведены 5 клинических случаев, наглядно демонстрирующих динамику гипогонадизма и НПФ при различных видах лечения пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы и «неактивной» аденомы.

Клинический случай №1 (продолжение):

Пациент **Ч. Д. А.**, 24 лет, обратился за консультацией в ФГУ ЭНЦ 22 мая 2009 г для контрольного обследования. В течение 1,5 лет, согласно рекомендациям проводилась медикаментозная терапия агонистами дофамина - Достинекс 0,5 мг. Начальная доза Достинекса 0,5 таблетки 2 раза в неделю в течение 2-х недель, затем 1 таблетка 2 раза в неделю в течение 4-х недель. Далее доза Достинекса была увеличена до 3,0 мг в неделю по схеме: 1,5 таблетки 2 раза в неделю в течение 4-х недель, затем 2 таблетки 2 раза в неделю в течение 4-х недель, затем 2 таблетки два раза в неделю + 1 таблетка на ночь в течение 4-х недель, далее 2 таблетки 3 раза в неделю.

На фоне проводимой терапии жалобы у пациента отсутствуют. В соматическом статусе без отрицательной динамики. Общий клинический и биохимический анализы крови – без отрицательной динамики.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	4,6	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	1,8	Ед/л	1,55-9,74
Пролактин	37,1	мЕд/л	60-510
Тестостерон	17,5	нмоль/л	11,0-33,5

МР - томографическое исследование головного мозга: Без контраста. В правом отделе турецкого седла и правом кавернозном синусе имеется дополнительная ткань неправильной формы, размерами: вертикальный - 6 мм, поперечный - 11 мм, переднезадний - 10 мм; гипофиз имеет размеры: 6 x 7 x 8 мм, воронка расположена по средней линии. Краниовертебральный переход, ствольные структуры без особенностей. Заключение: МР-картина аденомы гипофиза с параселлярным распространением. По сравнению с предыдущим исследованием – положительная динамика.

Андрологический статус: Жалоб нет. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 28 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9). Объективные данные без динамики. Спермограмма – незначительная астенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 74 млн., морфологически нормальных форм – 31%, подвижность А+В – 40,3%).

Клинический диагноз: Пролактинома. Макроаденома гипофиза с параселлярным ростом. Синдром гиперпролактинемии, медикаментозная компенсация.

Пациенту проведена коррекция дозы Достинекса, рекомендовано продолжение терапии, наблюдение эндокринолога.

Таким образом, данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения является типичным свидетельством высокой эффективности терапии агонистами дофамина не только в отношении пролактиномы, но и гиперпролактинемического гипогонадизма, НПФ и нарушений сперматогенеза.

Клинический случай №2 (продолжение):

Пациенту **Б. Н. Е.**, 53 лет, 26 января 2010 г. выполнено трансназальное удаление соматотропиномы. В послеоперационном периоде состояние пациента удовлетворительное. Признаков несахарного диабета не выявлено. Поля зрения не изменены. Пациент выписывается в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Через 1 год проведено контрольное обследование: Достигнута ремиссия заболевания. Признаков гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности не выявлено. Однако пациента беспокоит снижение либидо и эректильной функции. Общий клинический и биохимический анализы крови – без отрицательной динамики.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	3,62	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	6,7	Ед/л	1,55-9,74
Тестостерон	6,8	нмоль/л	11,0-33,5
ТТГ	2,38	мЕд/л	0,25-3,5
Пролактин	135,6	МЕ/л	60-510
СТГ	0,38	нг/мл	0,01-10,0

МР - томографическое исследование головного мозга: Заключение: Состояние после трансназальной аденомэктомии, данных за рецидив аденомы не получено.

Андрологический статус: Жалобы на снижение либидо и ЭД. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 20 (норма > 21), балл домена либидо – 6 (норма 9). Объективные данные без динамики. Ультразвуковая доплерография полового члена – без патологических изменений ($V_{max} = 26$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических изменений. УЗИ ПЖ – положительная динамика: уменьшение размеров железы до 26 мл.

Клинический диагноз: Акромегалия, состояние после трансназальной аденомэктомии (26.01.2000), ремиссия заболевания. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция.

Пациенту рекомендовано проведение андрогенной терапии, наблюдение эндокринолога, андролога.

Таким образом, данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения является типичным свидетельством умеренной эффективности хирургического ле-

чения осложнений макроаденомы. Хирургическое лечение позволяет устранить соматотропиному и достичь ремиссии заболевания, что приводит к уменьшению гиперплазии ПЖ. Однако это лечение при макроаденоме является травматичным для ткани гипофиза и не устраняет гипогонадизм, что диктует необходимость проведения андрогенной терапии. При этом устранение анаболического и стимулирующего действия высоких уровней СТГ на организм мужчины приводит к манифестации клинических симптомов гипогонадизма.

Клинический случай №3 (продолжение):

Пациенту **М. П. М.**, 23 лет, 8 сентября 2009 г. выполнено трансназальное удаление эндоселлярной кортикотропиномы. В послеоперационном периоде состояние пациента удовлетворительное. В первые сутки после операции у больного развились признаки надпочечниковой недостаточности: тошнота, артериальная гипотензия 100/60 мм. рт. ст., чувство внутренней дрожи, которые регрессировали на фоне введения 50 мг преднизолона в/в. В дальнейшем проводилась заместительная терапия (кортеф - 30 мг/сут, преднизолон - 5 мг/сут), антибактериальная терапия (клафоран 3,0 г/сут), местная терапия ринита. Признаков несахарного диабета не выявлено. Пациент выписывается в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога по месту жительства. Кортизол после операции: утро - 7,8 нмоль/л (123,0 - 626,0). АКТГ после операции: утро - 3,0 пг/мл (7,0 - 66,0).

Через 1 год проведено контрольное обследование: на фоне проводимой терапии жалобы у пациента отсутствуют. В соматическом статусе положительная динамика (АД 120/70 мм. рт. ст., снижение массы тела - ИМТ = 27,6 кг/м², асневulgaris отсутствуют). Общий клинический и биохимический анализы крови – без отрицательной динамики.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	3,2	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	2,1	Ед/л	1,55-9,74
Тестостерон	13,4	нмоль/л	11,0-33,5

МР - томографическое исследование головного мозга: Заключение: Состояние после трансназальной аденомэктомии, данных за рецидив аденомы не получено.

Андрологический статус: Жалоб нет. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 21 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9). Объективные данные без динамики. Ультразвуковая доплерография полового члена – без патологических изменений ($V_{max} = 25$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических изменений. Спермограмма – нормозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 27 млн., морфологически нормальных форм – 34%, подвижность А+В – 53%), лейкоспермии нет.

Клинический диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга, средней степени тяжести. Состояние после удаления эндоселлярной кортикотропиномы. Вторичная медикаментозная недостаточность в стадии медикаментозной компенсации. Стероидная кардиомиопатия. Хронический простатит, ремиссия.

Пациенту проведена коррекция дозы препаратов, рекомендовано продолжение терапии, наблюдение эндокринолога.

Таким образом, данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения является типичным свидетельством высокой эффективности хирургического лечения микроаденомы. При минимальной травматизации гипофиза хирургическое лечение позволяет устранить кортикотропиному, и, следовательно, гиперкортицизм, что при достижении ремиссии приводит к полному восстановлению гонадотропной функции гипофиза, а далее нарушенной половой функции и сперматогенеза. Кроме того, при достижении ремиссии устраняется иммуносупрессивное действие кортизола, что приводит к улучшению течения хронических воспалительных заболеваний.

Клинический случай №4 (продолжение):

Пациенту **Ф. В. В.**, 53 лет, 9 октября 2009 г. выполнено трансназальное удаление «неактивной» макроаденомы. В послеоперационном периоде состояние

пациента удовлетворительное. Проводилась заместительная терапия (кортеф - 20 мг/сут., L-тироксин 75 мкг/сут.), антибактериальная терапия (клафоран 3,0 г/сут), местная терапия ринита. Признаков несахарного диабета не выявлено. Периметрия: положительная динамика – расширение височных полей зрения обеих глаз на 10 градусов. Пациент выписывается в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Через 6 мес. проведено контрольное обследование: на фоне проводимой терапии жалобы на НПФ сохраняются. Признаков гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности не выявлено.

Гормональный анализ крови:

Гормон	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	0	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	0,6	Ед/л	1,55-9,74
Тестостерон	2,7	нмоль/л	11,0-33,5
Св. Т4	11	пмоль/л	9-20
Пролактин	53,4	МЕ/л	60-510

МР - томографическое исследование головного мозга: Заключение: Состояние после трансназальной аденомэктомии, данных за рецидив аденомы не получено.

Андрологический статус: Жалобы прежние. Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 11 (норма > 21), балл домена либидо – 7 (норма 9). Объективные данные без динамики. Ультразвуковая доплерография полового члена – без патологических изменений ($V_{max} = 25$ см/с). Урофлоуметрия – без патологических изменений. Ультразвуковое исследование простаты – без патологических изменений, объем 24 мл.

Клинический диагноз: Гормонально-неактивная эндосупраселлярная макроаденома гипофиза с параселлярным распространением. Состояние после трансназальной аденомэктомии (09.10.2009). Пангипопитуитаризм: вторичная

надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция.

Пациенту рекомендовано проведение андрогенной терапии, наблюдение эндокринолога, андролога.

Таким образом, данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения является типичным свидетельством низкой эффективности хирургического лечения осложнений макроаденомы. Хирургическое лечение позволяет устранить «неактивную» аденому, однако является травматичным для ткани гипофиза и не устраняет гипогонадизм, особенно при его исходном наличии, что диктует необходимость проведения андрогенной терапии.

Клинический случай №5

Пациент **К. О. Н.**, 40 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ 25 сентября 2009 г. с жалобами на общую слабость в течение дня, быструю утомляемость; периодически возникающие головные боли; одышку при подъеме на 3 этаж; боли в области позвоночника, снижение либидо, эректильную дисфункцию.

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работает менеджером. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. Вредные привычки - курит по 20 сигарет в день. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственность: пациенту не известна.

История настоящего заболевания: Считает себя больным с 2000 г., когда после сильного стресса стал отмечать повышение АД до 190/120 мм. рт. ст., прибавку веса (за 6 мес. 30 кг). Стационарное лечение и обследование было проведено в ГУ ЭНЦ в апреле 2003 г., когда впервые был поставлен диагноз болезни Иценко-Кушинга без явных признаков аденомы гипофиза по МРТ: кортизол в крови 722 нмоль/л, АКТГ 90 нг/мл, КТ - гиперплазия надпочечников, латеральная ножка правого надпочечника 6 мм, левого 8 мм; большая дексаметазоновая проба - кортизол в моче исходно 10000 нмоль/л, после пробы 658

нмоль/л. Учитывая отсутствие явных признаков аденомы гипофиза по МРТ, было проведен поиск АКТГ-эктопии: в легких, щитовидной железе, мочевой пузыре, предстательной железе не было обнаружено. На основании периферической пробы с десмопрессином (кортизол исходно 722 нмоль/л, на 15 мин. – 1030 нмоль/л, 30 мин. – 1200 нмоль/л, 160 мин. – 753 нмоль/л, АКТГ исходно - 90 пг/мл, на 15 мин. – 137 пг/мл, 120 мин. – 28 пг/мл), пациенту был поставлен диагноз болезнь Иценко-Кушинга. Решено было провести комбинированную терапию: первоначально левостороннюю адреналэктомию (22.04.2003) с последующей лучевой терапией (протонотерапия). Послеоперационный период протекал без осложнений. При последующей госпитализации проведен сеанс прототерапии в дозе 60 Гр (16.06.2003). Через несколько дней после протонотерапии пациента стали беспокоить головные боли, тошнота, снижение АД (100/60 мм.рт.ст.). Возникшую клиническую картину расценили как надпочечниковую недостаточность на фоне кровоизлияния в аденому гипофиза (по МРТ головного мозга - эндоселлярная аденома с геморрагическим компонентом, АКТГ снизилось до 9,7 пг/мл). Была назначена заместительная гормональная терапия. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, уменьшилась слабость, повысилось АД до 120/80 мм. рт. ст. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема препаратов: Кортисон 40 мг/сутки, Преднизолон 2,5 мг/сутки. Настоящая госпитализация в ФГУ ЭНЦ для обследования и коррекции дозы заместительной гормональной терапии.

Объективный статус: рост 185 см, вес 85 кг, ИМТ=24,8 кг/м². Состояние удовлетворительное. Клинических признаков гиперкортицизма нет. Тип телосложения нормостенический. Кожные покровы физиологической окраски, влажные. На передней поверхности брюшной стенки, подмышечной области стрии бледно-розового цвета. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Подкожно-жировая клетчатка распределена по абдоминальному типу. В лёгких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД

110/80 мм.рт.ст., ЧСС = 60 в минуту. Живот округлой формы, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 1 см ниже края реберной дуги, край печени эластичный, безболезненный. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Щитовидная железа не увеличена, подвижная при глотании, безболезненная, однородной структуры.

Общий анализ крови: гемоглобин - 167 г/л (130 - 160), эритроциты - $5,6 \times 10^{12}$ /л (4,0 - 5,1), гематокрит - 49,5% (40,0 - 48,0), тромбоциты - 189×10^9 /л (180 - 320), лейкоциты - $10,4 \times 10^9$ (3,6 - 10,0), СОЭ - 12 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет - желтый; прозрачная; глюкоза - нет, белок, кетоны, эритроциты, лейкоциты, нитриты (маркер бактериурии), уробиллиноген - нет, удельная плотность - 1,018 г/л; рН - 6,5.

Биохимический анализ крови: глюкоза 3,7 ммоль/л (3,3-6,4), АСТ 21,9 Ед/л (4-32), АЛТ 20,9 Ед/л (7-31), холестерин 7,6 ммоль/л (3,3-5,2), триглицериды 1,7 ммоль/л (0,10-2,20) ЛПВП 1,6 ммоль/л (1,15-2,6), ЛПНП 5,2 ммоль/л (1,1-3,0), креатинин 88,0 мкмоль/л (44-80), мочевины 7,6 ммоль/л (1,7-8,3), билирубин общ. 10,9 мкмоль/л (5,0-18,8), билирубин связ. 1,7 мкмоль/л (0-5,1), общ. белок 75,1 г/л (60,-87,0) калий 4,2 ммоль/л (3,6 -5,3), ЩФ 158,1 Ед/л (0-270,0), натрий 143,6 ммоль/л (120,0-150,0), хлориды 102,5 ммоль/л (97,0-108,0), кальций общ. 2,57 ммоль/л (2,15-2,55), фосфор 1,5 ммоль/л (0,87-1,45), кальций ион. 1,19 ммоль/л (1,03-1,29).

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	2,2	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	3,2	Ед/л	1,55-9,74
Тестостерон	9,1	нмоль/л	11,0-33,5
Пролактин	406,1	Ед/л	60,0-510,1
ТТГ	0,882	Ед/л	0,25-3,5

Ритм АКТГ: утро - 9,4 пг/мл (7,0 - 66,0), вечер - <0,01 пг/мл (0,0 - 30,0).

Рентгеноденситометрия: Умеренная остеопения в поясничном отделе позвоночника (МПК L1-L4 1,023 г/см², Z-критерий -1,8, T-критерий -1,6; МПК L2-L4 1,057 г/см², Z-критерий -1,7, T-критерий -1,5;) и проксимального отд. бедренной кости (Neck МПК 0,834 г/см², Z-критерий -1,6, T-критерий -1,8; Troch МПК 0,737 г/см², Z-критерий -1,8, T-критерий -1,8; Total МПК 0,893 г/см², Z-критерий -1,3, T-критерий -1,4).

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 83 в мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Возможно перегрузка предсердий.

МРТ головного мозга: неоднородность структуры аденогипофиза, кистозное изменение структуры аденогипофиза. МР-признаки энцефалопатии смешанного генеза. Киста левой гайморовой пазухи.

Клинический диагноз: болезнь Иценко-Кушинга, средней степени тяжести. Ремиссия заболевания после протонотерапии (16.06.2003), левосторонней адреналэктомии (22.04.2003). Вторичная надпочечниковая недостаточность, стадия медикаментозной компенсации. Стероидный остеопороз. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция.

Пациенту была рекомендована консультация андролога для назначения андрогенной терапии.

Таким образом, данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения является типичным свидетельством низкой эффективности лучевого лечения кортикотропиномы. Лучевое лечение может устранить гиперкортицизм, но приводит к нарушению выработки гонадотропинов, что в итоге приводит к гипогонадизму и диктует необходимость проведения андрогенной терапии.

Пациенты, у которых гипогонадизм и НПФ не устранялись путем лечения основного заболевания, были включены в проспективное когортное исследование, в котором был отмечен положительный эффект андрогенной заместительной и стимулирующей терапии. Наряду с нормализацией уровня тестостерона у всех больных, было достигнуто статистически значимое улучшение показателей половой функции. При этом уменьшилась распространенность НПФ. Эффективность

андрогенной терапии в отношении ЭД составила 55%, а в отношении снижения либидо - 75%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности лечения в отношении гипогонадизма и НПФ, что согласуется с данными других исследователей [1,13,15].

В группе сравнения показатели половой функции напротив ухудшились, в то время как уровни тестостерона и распространенность НПФ не изменились. Всем больным по окончании исследования были даны рекомендации по устранению НПФ.

Больным, у которых путем андрогенной терапии ЭД устранить не удалось, была назначена терапия препаратами ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в индивидуально подобранных дозах, что привело к выздоровлению, при отсутствии клинически значимых побочных эффектов. Следовательно, даже в запущенных случаях, при неэффективности андрогенной терапии, эффективно и безопасно нормализовать половую функцию позволяет симптоматическое лечение.

Наряду с оценкой половой функции на фоне стимулирующей терапии было проведено исследование сперматогенеза. В основной группе был отмечен некоторый положительный эффект лечения: на фоне нормализации уровня тестостерона у всех пациентов, было достигнуто увеличение количества сперматозоидов в мл эякулята, но не морфологии и подвижности. Сходные результаты были получены и другими исследователями [84,110].

Увеличение количества сперматозоидов было достигнуто у 9 (75%) мужчин с олигозооспермией, но добиться ее устранения удалось только у двух (17%). При этом у лиц с азооспермией и тяжелой олигозооспермией (количество сперматозоидов в мл эякулята – 2 млн.) не было отмечено улучшения. Полученные результаты свидетельствуют о не высокой эффективности этого вида терапии, так как, несмотря на некоторое улучшение сперматогенеза, оно являлось недостаточным для спонтанного зачатия, и, следовательно, для достижения беременности необходимо использование ВРТ.

В группе сравнения показатели сперматогенеза статистически значимо не изменились.

В исследовании отмечались побочные эффекты андрогенной заместительной и стимулирующей терапии. Так, у пациентов, получающих АЗТ, увеличились уровни гемоглобина и гематокрита, однако данное увеличение не являлось клинически значимым и не требовало отмены терапии. В подгруппе больных, получающих андрогенную стимулирующую терапию, такого побочного эффекта не наблюдалось. Наличие описываемого побочного эффекта обусловлено стимулирующим влиянием тестостерона на гемопоэз [1].

Статистически значимых изменений объема ПЖ на фоне обеих видов терапии выявлено не было, и увеличение уровня общего ПСА у подавляющего большинства пациентов не превышало 0,5 нг/мл. Только у двух (6%) пациентов из подгруппы получающих АЗТ, через 3 месяца от ее начала произошло клинически значимое увеличение уровня ПСА до 4,8 и 5,5 нг/мл, при исходных 2,6 и 2,4 нг/мл, соответственно, что потребовало отмены терапии и проведения биопсии ПЖ. Этими пациентами являлись мужчины с соматотропиномой в анамнезе и отсутствием полной ремиссии основного заболевания. При проведении биопсии ПЖ у них была выявлена интраэпителиальная неоплазия, но не рак, что согласуется с данными литературы, в которых авторы не демонстрируют увеличения риска развития рака простаты у пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией [47]. Дальнейшее динамическое наблюдение за этими больными не выявило рака ПЖ, что было обусловлено андрогенной блокадой вследствие гипогонадизма, рецидивирующего после отмены АЗТ.

По нашему мнению, у пациентов с соматотропиномой и отсутствием ремиссии при проведении андрогенной терапии следует уделять более пристальное внимание онкологической настороженности в отношении ПЖ. Такого же мнения придерживаются Солао А. и соавт. (2003) [50]. Кроме того, по мнению ряда исследователей, уровень ПСА $\geq 2,5$ нг/мл сам по себе является неблагоприятным фактором риска [105]. Следовательно, пациентам с соматотропиномой, отсут-

вием ремиссии основного заболевания и уровнем ПСА $\geq 2,5$ проводить андрогенную терапию не рекомендуется.

В группе сравнения не было выявлено изменений исследуемых показателей.

Наряду с изучением гематологической и урологической безопасности андрогенной терапии, была изучена ее безопасность в отношении основного заболевания. При этом как в группе сравнения, так и у пациентов, получающих АЗТ, не было выявлено рецидивов аденом гипофиза, отрицательной динамики размеров существующих опухолей или отрицательной динамики у лиц с отсутствием ремиссии основного заболевания. Более того, у 3-х мужчин опухоль гипофиза уменьшилась, что было связано с приемом этими пациентами препаратов агонистов дофаминовых рецепторов. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности АЗТ препаратами тестостерона при аденомах гипофиза, хотя существуют данные о том, что андрогенная терапия способна вызывать повышение уровня Прл путем ароматизации тестостерона в эстрадиол, но частота возникновения данного феномена невелика и достоверно неизвестна [85, 123, 127].

В отличие от АЗТ, у 3 (25%) пациентов, получающих стимулирующую терапию, произошло увеличение объема аденом. Один из них был с гормонально «неактивной» аденомой и два – с пролактиномой. Увеличение объема опухоли у этих мужчин не было связано с ароматизацией андрогенов, так как уровни эстрадиола у них соответствовали нормальным значениям. Клиническая картина, характерная для ароматизации андрогенов так же отсутствовала.

У остальных лиц из группы стимулирующей терапии и группы сравнения не было выявлено рецидивов аденом гипофиза, отрицательной динамики размеров существующих опухолей или отрицательной динамики у пациентов с отсутствием ремиссии основного заболевания.

Ниже приведен клинический случай, наглядно демонстрирующий развитие этого побочного эффекта при «неактивной» аденоме.

Клинический случай №6

Пациент **Л. Д. В.**, 46 лет, обратился в отделение Андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ 12 августа 2008 г с жалобами на снижение либидо, ослабление адекватных и исчезновение спонтанных эрекций, бесплодие.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 14 (норма > 21), балл домена либидо – 7 (норма 9).

История жизни: Рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. Работает директором коммерческой фирмы. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. Вредные привычки – эпизодически употребление алкоголя. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственность: не отягощена.

История настоящего заболевания: считает себя больным с 2006 года, когда отметил снижение полового влечения и числа эрекций. Особого значения не придавал, так как считал это проявлением стресса на работе. Настоящее обращение связано с отсутствием планируемой беременности у партнерши в течение 1,5 лет. Партнерша обследована гинекологом – признана здоровой. Пациент направлен на обследование к андрологу в ФГУ ЭНЦ.

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Рост - 179 см, вес - 90 кг. ИМТ - 28,1 кг/м². Тип гиперстенический. Кожные покровы обычного цвета и влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в 1 мин. Границы относительной тупости сердца: левая - по левой среднеключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя - по верхнему краю III ребра. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД -130/90 мм. рт. ст. Пульс 72 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Стул регулярный, оформленный. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Щитовидная

железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, однородная, безболезненная, смещаемая при пальпации.

Status localis: половое оволосение по мужскому типу, грудные железы не увеличены, безболезненные при пальпации. Наружные половые органы развиты правильно, объем яичек 20 мл. Пальпация органов мошонки безболезненная. Проба Вальсальвы отрицательная. ПЖ не увеличена, пальпация безболезненна, срединная бороздка сохранена, объемных образований не выявляется.

Общий анализ крови: эритроциты - $4,3 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 136 г/л (120-160), гематокрит – 35%, лейкоциты - $7,6 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 9 мм/ч, тромбоциты - 243×10^9 г/л (180-300).

Биохимический анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
АСТ	38	Ед/л	4-38
АЛТ	42	Ед/л	4-41
Креатинин	75	мкмоль/л	62-108
Мочевина	6,3	ммоль/л	1,7-8,3
Общий билирубин	11,2	мкмоль/л	0-18,8

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
ЛГ	1,1	Ед/л	2,5-11,0
ФСГ	1,2	Ед/л	1,55-9,74
Пролактин	235	мЕд/л	60-510
ТТГ	1,6	мЕд/л	0,25-3,5
Тестостерон	9,1	нмоль/л	11,0-33,5
о. ПСА	0,1	нг/мл	0-4,0

МР - томографическое исследование головного мозга: Эндоселлярная микроаденома гипофиза (3х3х5 мм).

Ультразвуковая доплерография полового члена: без патологических отклонений ($V_{max} = 29$ см/с).

Ультразвуковое исследование предстательной железы и органов мошонки: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 23 мл. Объем правого яичка 17,3 мл, левого - 18,1 мл.

Спермограмма: Объем эякулята 3 мл, олиготератоастенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 5 млн., морфологически нормальных форм – 0%, подвижность А+В – 0%).

Биохимическое исследование эякулята: фруктоза 18 (норма 11-33 ммоль/л), цинк 0,8 (норма 0,3-1,5 ммоль/л), лимонная кислота 63 (норма >52 ммоль/л), альфа-гликозидаза 22 (норма >20 мЕд/л).

Антиспермальные антитела (в эякуляте): 23 (норма <60)

Генетическое обследование: кариотип XY, делеции AZF не выявлены.

Консультация офтальмолога: OU – нарушений полей зрения нет. Данных за хиазмальный синдром нет.

Клинический диагноз: Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза. Вторичный гипогонадизм. Секреторное бесплодие. Эректильная дисфункция, средняя степень тяжести.

Пациенту был назначен **Хорионический гонадотропин в дозе 2000 ЕД внутримышечно 1 раз в 3 дня, сроком на 3 месяца** с дальнейшим обследованием и решением вопроса о тактике в отношении терапии бесплодия.

Пациент явился через 4,5 месяца, терапию не прерывал, пропусков инъекций препарата не было. Субъективно побочных эффектов не отмечает. **Жалобы** на снижение либидо отсутствуют, улучшилась эректильная функция, активно живет половой жизнью, но беременность партнерши не наступает.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 19 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9).

Соматический и урологический статус без динамики.

Общий анализ крови: эритроциты - $4,5 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 136 г/л (120-160), гематокрит – 35%, лейкоциты - $6,1 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - $256 \times 10^9 /л$ (180-300).

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Эстрадиол	76	пмоль/л	20-240
Тестостерон	17,9	нмоль/л	11,0-33,5
о. ПСА	0,5	нг/мл	0-4,0

МР - томографическое исследование головного мозга: Эндоселлярная микроаденома гипофиза (3x5x6 мм). По сравнению с предыдущим исследованием незначительная отрицательная динамика.

Ультразвуковое исследование предстательной железы и органов мошонки: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 19 мл. Объем правого яичка 18,4 мл, левого - 18,9 мл.

Спермограмма: Объем эякулята 4 мл, олиготератоастенозооспермия (количество сперматозоидов в мл. эякулята – 12 млн., морфологически нормальных форм – 0%, подвижность А+В – 0%).

Клинический диагноз: Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза. Вторичный гипогонадизм, медикаментозная компенсация. Секреторное бесплодие. Эректильная дисфункция, легкая степень тяжести.

Учитывая низкую эффективность лечения в отношении тератозооспермии и развившийся побочный эффект – увеличение аденомы гипофиза, терапия хорионическим гонадотропином была отменена. Проведено лечение бесплодия по программе ВРТ, что закончилось рождением здоровой девочки. Для дальнейшей терапии аденомы гипофиза и вторичного гипогонадизма была назначена АЗТ препаратами тестостерона и агонистами рецепторов дофамина.

Таким образом, полученные данные и приводимый клинический случай позволяют предположить наличие стимулирующего эффекта терапии ХГ на существующую аденому гипофиза. Но увеличение объема аденомы, возможно, не было связано с проводимой терапией, поскольку оно было незначительным и могло объясняться погрешностью измерений или влиянием не установленных факторов, кроме того, объем выборки пациентов не позволяет достоверно судить о наличии

описываемого побочного эффекта. Однако настораживает то, что наш опыт применения АЗТ препаратами тестостерона свидетельствует об отсутствии роста аденом, поэтому при использовании ХГ следует соблюдать осторожность. Кроме того, учитывая отсутствие выраженного эффекта стимулирующей терапии в отношении улучшения сперматогенеза, а так же пусть даже минимального риска увеличения аденомы гипофиза, целесообразно использование стимулирующей терапии лишь в виде коротких курсов (3 мес.) на этапе подготовки к ВРТ.

Но для половой реабилитации мужчин с гипогонадизмом и аденомой гипофиза целесообразно использовать АЗТ препаратами тестостерона.

Высокая эффективность и безопасность АЗТ подтверждается результатами исследования катамнеза пациентов. Из 73 мужчин, которым была рекомендована АЗТ препаратами тестостерона, только 1 больной отказался от ее проведения из-за побочного эффекта (выраженное выпадение волос – андрогенная алопеция, которая маскировалась не леченым гипогонадизмом и манифестировала на фоне терапии тестостероном). Поскольку этот пациент имел жалобы на ЭД, ему была назначена симптоматическая терапия ингибиторами ФДЭ-5 с положительным эффектом.

10 мужчин отказались от АЗТ по собственному желанию, объясняя это тем, что для них не актуально получение препаратов тестостерона, так как, несмотря на его сниженный уровень, их половая жизнь не страдает. Для этих мужчин было характерно относительно небольшое снижение уровня тестостерона - 8,9 [7,3;11,9] нмоль/л, у 2-х из них отсутствовала полная ремиссия акромегалии. Еще 2-е больных, отказались от АЗТ, несмотря на наличие половой дисфункции, так как ее устранение не было для них актуальным из-за пожилого возраста (58 и 64 года).

Таким образом, катамнез АЗТ полностью был оценен у 60 (82,2%) мужчин. При этом 36 человека из них получали АЗТ в полном соответствии с рекомендациями, а 24 – допускали определенные погрешности в лечении. АЗТ у этих мужчин являлась безопасной: отмечалось статистически значимое увеличение уров-

ней гемоглобина, гематокрита и ПСА, однако оно не являлось клинически значимым и не требовало пересмотра терапии. Случаев рецидива или ухудшения течения основного заболевания выявлено не было.

Эффективность лечения в отношении половых расстройств в группе мужчин, получавших АЗТ в соответствии с рекомендациями была выше - 72%, против 62,5% в группе больных, получавших АЗТ с погрешностями, хотя различия не являлись статистически значимыми.

При сравнении групп мужчин получавших АЗТ и отказавшихся от нее, были выявлены следующие особенности: исходная распространенность НПФ у пациентов, отказавшихся от АЗТ, была статистически значимо ниже чем у лиц, получавших терапию; в то время как уровни тестостерона статистически значимо выше. Возраст существенного влияния на приверженность к АЗТ не оказывал, хотя и дезактуализировал использование АЗТ у 2-х пациентов. Таким образом, основным фактором приверженности являлись НПФ. Мужчинам, получавшим АЗТ, по окончании исследования был задан вопрос: «Улучшило ли проводимое лечение Ваше состояние, и будете ли Вы продолжать его дальше?», на который ответили положительно все пациенты.

Ниже приведены 2 клинических случая, наглядно демонстрирующих высокую эффективность и безопасность АЗТ при аденомах гипофиза и гипогонадизме.

Клинический случай №2 (продолжение):

Пациент **Б. Н. Е.**, 54 лет, с **диагнозом:** Акромегалия, состояние после трансназальной аденомэктомии (26.01.2000), ремиссия заболевания. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция. Обратился за консультацией к андрологу в связи с жалобами на снижение либидо и эректильной функции, а так же гипогонадизмом, не устраненным после хирургического лечения соматотропиномы для назначения андрогенной терапии.

Проведено дообследование:

Общий анализ крови: эритроциты - $5,4 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 162 г/л (120-160), гематокрит – 45,1%, лейкоциты - $6,3 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 10 мм/ч, тромбоциты - 201×10^9 г/л (180-300).

о. ПСА: 0,5 (норма 0-4,0 нг/мл)

Поскольку сохранение репродуктивной функции для пациента не было актуальным, **рекомендован препарат АЗТ Небидо в дозе 4,0 мл внутримышечно 1 раз в 12 недель, постоянно**, наблюдение андролога не реже 1 раза в год.

При контрольном обследовании через 1 год: **жалобы** на снижение либидо и ЭД отсутствуют.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 24 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9).

Соматический статус без динамики.

Общий анализ крови: эритроциты - $6,7 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 168 г/л (120-160), гематокрит – 47%, лейкоциты - $6,7 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - 216×10^9 г/л (180-300).

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Тестостерон	14,3	нмоль/л	11,0-33,5
о. ПСА	0,9	нг/мл	0-4,0

МР - томографическое исследование головного мозга: Заключение: Состояние после трансназальной аденомэктомии, данных за рецидив аденомы не получено.

Ультразвуковое исследование предстательной железы: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 26 мл. По сравнению с предыдущим исследованием – без динамики.

Клинический диагноз: Акромегалия, состояние после трансназальной аденомэктомии (26.01.2000), ремиссия заболевания. Вторичный гипогонадизм, медикаментозная компенсация.

Пациенту рекомендовано дальнейшее проведение АЗТ, наблюдение андролога.

Клинический случай №4 (продолжение):

Пациент **Ф. В. В.**, 54 лет, с диагнозом: Гормонально-неактивная эндосупраселлярная макроаденома гипофиза с параселлярным распространением. Состояние после трансназальной аденомэктомии (09.10.2009). Пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция обратился за консультацией к андрологу в связи с жалобами на снижение либидо и эректильной функции, а так же гипогонадизмом, не устраненным после хирургического лечения аденомы для назначения андрогенной терапии. Проводилась заместительная терапия (кортеф - 20 мг/сут., L-тироксин 75 мкг/сут.), признаков гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности не выявлено.

Проведено дообследование:

Общий анализ крови: эритроциты - $4,3 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 143 г/л (120-160), гематокрит – 43,8%, лейкоциты - $7,2 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - $214 \times 10^9 /л$ (180-300).

о. ПСА: 0,2 (норма 0-4,0 нг/мл)

Поскольку сохранение репродуктивной функции для пациента не было актуальным, **рекомендован препарат АЗТ Небидо в дозе 4,0 мл внутримышечно 1 раз в 12 недель, постоянно**, наблюдение андролога не реже 1 раза в год.

При контрольном обследовании через 1 год: **жалобы** на снижение либидо и ЭД отсутствуют.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 22 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9).

Соматический статус без динамики.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Тестостерон	12,9	нмоль/л	11,0-33,5
о. ПСА	0,3	нг/мл	0-4,0

Общий анализ крови: эритроциты - $6,0 \times 10^{12}/л$ (4.00-6.00), гемоглобин - 162 г/л (120-160), гематокрит – 46,9%, лейкоциты - $7,4 \times 10^9 /л$ (3.6-10.0), СОЭ - 8 мм/ч, тромбоциты - 201×10^9 г/л (180-300).

МР - томографическое исследование головного мозга: Заключение: Состояние после трансназальной аденомэктомии, данных за рецидив аденомы не получено.

Ультразвуковое исследование предстательной железы: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 26 мл. По сравнению с предыдущим исследованием – без динамики.

Клинический диагноз: Гормонально-неактивная эндосупраселлярная макроаденома гипофиза с параселлярным распространением. Состояние после трансназальной аденомэктомии (09.10.2009). Пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, медикаментозная компенсация.

Пациенту рекомендовано дальнейшее проведение АЗТ, наблюдение андролога.

Таким образом, как результаты исследований, так и вышеприведенные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что АЗТ при аденомах гипофиза является высокоэффективной в отношении гипогонадизма и половых расстройств, безопасной и отличающейся высокой приверженностью пациентов.

Кроме того, были выявлены преимущества АЗТ, не связанные с половой реабилитацией пациентов. Так, при исследовании безопасности АЗТ у мужчин с аденомами гипофиза, было отмечено, что у пациентов с анемией на фоне лечения тестостероном происходит нормализация исходно сниженных гематологических показателей. Так же АЗТ оказывала положительный эффект в отношении лечения снижения МПК у лиц с кортикотропиномой - у мужчин с ремиссией БИК, полу-

чавших АЗТ в течение 1 года статистически значимо улучшилось большинство показателей денситометрии, в то время как пациенты с ремиссией БИК, но без гипогонадизма не демонстрировали столь же выраженное увеличение МПК. Полученные результаты свидетельствуют о дополнительных анаболических преимуществах АЗТ и согласуются с данными литературы [1,21,117]. Ниже приведен клинический случай, наглядно демонстрирующий эффективность и безопасность использования АЗТ у мужчины с БИК.

Клинический случай №5 (продолжение)

Пациент **К. О. Н.**, 40 лет, с **диагнозом:** болезнь Иценко-Кушинга, средней степени тяжести. Ремиссия заболевания после протонотерапии (16.06.2003), левосторонней адреналэктомии (22.04.2003). Вторичная надпочечниковая недостаточность, стадия медикаментозной компенсации. Стероидный остеопороз. Вторичный гипогонадизм. Эректильная дисфункция обратился за консультацией к андрологу в связи с жалобами на снижение либидо и эректильной функции.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 11 (норма > 21), балл домена либидо – 7 (норма 9).

Проведено дообследование:

о. ПСА: 0,9 (норма 0-4,0 нг/мл)

Ультразвуковое исследование предстательной железы: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 22 мл.

Ультразвуковая доплерография полового члена: признаки артериогенной дисфункции ($V_{max} = 16$ см/с)

Поскольку сохранение репродуктивной функции для пациента не было актуальным, **рекомендован препарат АЗТ Небидо в дозе 4,0 мл внутримышечно 1 раз в 12 недель, постоянно и Левитра 20 мг внутрь за 1 час до полового акта по требованию**, наблюдение андролога не реже 1 раза в год.

При контрольном обследовании через 1 год: **жалобы** на снижение либидо и ЭД отсутствуют.

Анкетирование МИЭФ-15: балл домена эрекции – 23 (норма > 21), балл домена либидо – 9 (норма 9).

Соматический статус без динамики.

Гормональный анализ крови:

Показатель	Значение	Размерность	Норма
Тестостерон	19,9	нмоль/л	11,0-33,5
о. ПСА	1,2	нг/мл	0-4,0

Общий анализ крови: гемоглобин - 170 г/л (130 - 160), эритроциты - $6,2 \times 10^{12}/л$ (4,0 - 5,1), гематокрит - 50,6% (40,0 - 48,0), тромбоциты - $196 \times 10^9/л$ (180 - 320), лейкоциты - $8,1 \times 10^9$ (3,6 - 10,0), СОЭ - 9 мм/ч.

Ультразвуковое исследование предстательной железы: патологических изменений не выявлено. Объем простаты 22 мл. По сравнению с предыдущим исследованием – без динамики.

Рентгеноденситометрия: Незначительная остеопения в поясничном отделе позвоночника (МПК L1-L4 $1,054 \text{ г/см}^2$, Z-критерий -1,7, Т-критерий -1,4; МПК L2-L4 $1,082 \text{ г/см}^2$, Z-критерий -1,6, Т-критерий -1,3;) и проксимального отд. бедренной кости (Neck МПК $0,822 \text{ г/см}^2$, Z-критерий -1,8, Т-критерий -1,9; Troch МПК $0,747 \text{ г/см}^2$, Z-критерий -1,8, Т-критерий -1,7; Total МПК $0,880 \text{ г/см}^2$, Z-критерий -1,5, Т-критерий -1,5). По сравнению с предыдущим исследованием - положительная динамика.

Клинический диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга, средней степени тяжести. Ремиссия заболевания после протонотерапии (16.06.2003), левосторонней адреналэктомии (22.04.2003). Вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипогонадизм, стадия медикаментозной компенсации. Стероидный остеопороз.

Пациенту рекомендовано дальнейшее проведение АЗТ, наблюдение андролога.

Таким образом, как данное клиническое наблюдение, так как результаты вышеприведенных исследований свидетельствуют о том, что АЗТ при аденомах

гипофиза является высокоэффективной не только в отношении половой реабилитации пациентов, но и оказывает положительное влияние на осложнения основного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность гипогонадизма максимальна при пролактиноме (94%) и составляет 62-68% при других аденомах, значительно превышая таковую у мужчин без заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (20-27%). Нарушения половой функции (снижение либидо, эректильная дисфункция) чаще всего встречаются при пролактиноме и кортикотропиноме (60-75%), реже при гормонально «неактивной» аденоме (50-65%), и минимально при соматотропиноме (15-20%).

2. Нарушением сперматогенеза, характерным для аденом гипофиза, является олигоастенотератозооспермия. Тератозооспермия реже всего регистрируется при гормонально «неактивной» аденоме - 60% (при других аденомах - 90-100%), что обусловлено отсутствием негативного влияния патологической гормональной секреции на сперматогенез.

3. При соматотропиноме в большинстве случаев, несмотря на низкий уровень тестостерона, нарушения половой функции отсутствуют вследствие анаболического и тонизирующего действия гормонов роста, но регистрируется гиперплазия простаты более чем у 85% больных, которая не сопровождается патологическим повышением ПСА и инфравезикальной обструкцией. При других аденомах специфических изменений простаты не происходит, за исключением увеличения частоты ее воспалительных заболеваний у мужчин с кортикотропиномой.

4. Лучевые и хирургические методы лечения аденом гипофиза в большинстве случаев не устраняют гипогонадизм и нарушения половой функции, при этом благоприятными прогностическими признаками являются объем аденомы <6000 мм³ и отсутствие гипогонадизма до воздействия на гипофиз; медикаментозный метод лечения пролактиномы агонистами дофамина высокоэффективен.

5. Эффективность андрогенной терапии у мужчин с гипогонадизмом и аденомами гипофиза в отношении эректильной дисфункции и снижения либидо составляет 55% и 75%, соответственно, при этом андрогенная заместительная терапия не вызывает увеличения аденом гипофиза и предстательной железы, но при акромегалии у мужчин с отсутствием ремиссии и уровнем ПСА $\geq 2,5$ нг/мл существует риск развития неоплазий простаты на фоне лечения андрогенами. Дополнительными преимуществами андрогенной заместительной терапии являются повышение МПК у мужчин с кортикотропиномой и устранение анемии.

6. Андрогенная стимулирующая терапия обладает умеренной эффективностью в отношении олигозооспермии, при этом существует риск увеличения объема аденом гипофиза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая широкую распространенность гипогонадизма и нарушений половой функции у мужчин при аденомах гипофиза, при наблюдении пациентов практическими врачами должно проводиться активное выявление половых расстройств. Кроме того, при кортикотропиноме необходимо осуществлять активное выявление инфекционно-воспалительных заболеваний мужских половых органов.

2. Методами выбора терапии пролактиномы и кортикотропиномы, направленными на восстановление мужской половой и репродуктивной функции должны являться медикаментозный и хирургический, соответственно. Лучевые методы лечения аденом гипофиза не должны широко применяться вследствие их негативного влияния на мужскую половую функцию.

3. После использования хирургического метода лечения соматотропиномы, пролактиномы и гормонально «неактивной» аденомы у мужчин с отсутствием предоперационного гипогонадизма и объемом опухоли менее 6000 мм^3 , целесообразно оценить гонадотропную функцию гипофиза через 6-12 месяцев, поскольку возможно ее сохранение. При наличии гипогонадизма показана андрогенная заместительная терапия, которая не должна назначаться мужчинам с отсутствием ремиссии акромегалии при уровне ПСА $\geq 2,5$ нг/мл.

4. При недостаточной эффективности андрогенной терапии в отношении эректильной дисфункции целесообразно использовать препараты ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. При необходимости репродуктивной реабилитации возможно применение андрогенной стимулирующей терапии, но в виде коротких курсов (3-6 мес.) на этапе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям, что связано с невысокой эффективностью лечения и возможным риском в отношении увеличения аденомы гипофиза.

С целью оптимизации ведения мужчин с аденомами гипофиза, гипогонадизмом и половыми расстройствами разработан лечебно-диагностический алгоритм, представленный на рисунке 54.



Рисунок 54. Лечебно-диагностический алгоритм ведения мужчин с аденомами гипофиза, гипогонадизмом и нарушениями половой и репродуктивной функции.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Формирование выборок проводилось из пациентов, наблюдавшихся в крупных федеральных медицинских центрах, следовательно данные о распространенности гипогонадизма, нарушений половой функции и сперматогенеза в общей популяции мужчин с аденомами гипофиза могут отличаться от полученных в исследовании, вероятнее всего в сторону увеличения.

2. Учитывая, что развитие аденомы гипофиза как правило сопровождается соматическими осложнениями, пациенты могли применять лекарственные препараты, оказывающее влияние на показатели половой функции и сперматогенеза, что могло исказить полученные результаты, хотя проводилось ограничение использования препаратов с таковым доказанным влиянием.

3. Учитывая, что часть пациентов проживала в регионах РФ и на обследование приезжала однократно, пронаблюдать в динамике всех мужчин, подвергнутых скринингу не представлялось возможным, что снижает мощность исследования.

4. При проведении ретроспективного исследования отсутствовала возможность достоверной оценки исходного состояния половой функции (анализировались истории болезни), поэтому могло иметь место недостаточное выявление НПФ, так как практическими врачами, как правило, уделяется мало внимания половым расстройствам.

5. Учитывая, что хирургическое лечение пациентов проводилось в крупных федеральных медицинских центрах опытными хирургами, реальная эффективность этого метода в общей популяции может быть более низкой.

6. Все исследования сперматогенеза выполнены на малых выборках, что было обусловлено низкой мотивацией пациентов к сперматологическому обследованию, следовательно полученные результаты могут отличаться от реальной

картины в популяции, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

7. Поскольку нарушения сперматогенеза являются многофакторными расстройствами, на его параметры могли влиять не учтенные факторы, что так же диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

8. При проведении проспективного исследования использовалась андрогенная стимулирующая терапия препаратами хорионического гонадотропина, и не использовались препараты рекомбинантных гонадотропинов. Следовательно, эффективность стимулирующей терапии рекомбинантными препаратами могла оказаться выше, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

9. Хотя в исследовании были получены данные о безопасности андрогенной заместительной терапии, что допускает возможность ее использование у мужчин с аденомами гипофиза, необходима дальнейшая наработка опыта, так как число пациентов с аденомами гипофиза, получающих подобную терапию невелико, а данные мета-анализов отсутствуют.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- АЗТ – андрогенная заместительная терапия
- АКТГ - адренокортикотропный гормон
- биоПрл – биологически активный пролактин
- БИК-болезнь Иценко-Кушинга
- БСИФР – белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГнРГ-гонадотропин-рилизинг гормон
- ГСПС - глобулин, связывающий половые стероиды
- ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- ДИ – доверительный интервал
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- КДЦ – клиничко-диагностический центр
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МИЭФ – международный индекс эректильной функции
- макроПРЛ – макропролактин
- монПРЛ – мономерный пролактин
- МГ – менопаузальный гонадотропин
- МПК – минеральная плотность костной ткани
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПФ – нарушения половой функции
- ПЖ – предстательная железа
- Прл - пролактин
- ПСА – простатоспецифический антиген
- ПЭ – преждевременная эякуляция

СД – сахарный диабет

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГ - хорионический гонадотропин

ЭД – эректильная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

Q max – максимальная скорость мочеиспускания

Q mean – средняя скорость мочеиспускания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Нишлага Э., Бере Г. М. – М.: МИА, 2005. - 554 с.
2. Арапова С. Д., Марова Е. И. Клинические варианты различных форм гиперкортицизма // Врач. – 2005. - №3. – С.11-15.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум Паблишинг, 1998. - 582 с.
4. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
5. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Cons Med.- 2001. - Т.3 - №11. - С. 23.
6. Гиниятуллина Е. Н., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я., Григорьев А. Ю. Репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии опухолевого генеза у мужчин (клинические случаи) // Вестник репрод. здоровья.- 2008.- № 2. – С. 59-63.
7. Гиниятуллина Е. Н. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза у мужчин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Гиниятуллина Екатерина Наильевна – М., 2010. – 28 с.
8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000.- 630 с.
9. Дедов И. И., Молитвослова Н. А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М.: Медицина, 2003. - 38 с.
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Синдром гиперпро-

лактинемии. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004.- 304 с.

11. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. / Под. ред. Дедова И. И.-М.:МИА, 2003. – 55 с.

12. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. // Материалы Российской научно-практической конференции / под ред. Дедова И. И. Москва, 2001. - с. 106.

13. Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности // Материалы II Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». - М. - 2001. - 152 с.

14. Иловайская И. А., Марова Е. И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акуш. и гин.- 2000.- №5.- С. 42-44.

15. Козлов Г. И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.03 / Козлов Геннадий Ильич – М., 1990. - 44 с.

16. Лавин Н. Эндокринология. – М.: Медицина, 1999. - 1128 с.

17. Ляшко Е.С. Гиперпролактинемия // Акуш. и гин.- 1985.- №2. – С. 7 – 10.

18. Мановицкая А. В. Оценка иммунного статуса у больных эндогенным и функциональным гиперкортицизмом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Мановицкая Анжела Владимировна – М., 2004. - 132 с.

19. Манченко О. В. Отдаленные результаты радиохирургического лечения с использованием протонного пучка пациентов с болезнью Иценко-Кушинга: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.03 – М., 2006. – 26 с.

20. Марова Е. И. Нейроэндокринология. – Ярославль: Диа-Пресс, 1999. - 506 с.

21. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга / в кн.: Клиническая эндокринология / под ред. Старковой Н.Т. - М.: Медицина, 2002. - С. 62-81.

22. Мериних Д.А. Репродуктивная эндокринология / в кн.: Майкл Т. МакДермотт. Секреты эндокринологии. - М.: МИА, 1998.- С. 308.

23. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.- М.: Медицина, 2002. - 312 с.
24. Репина Е.А, Арапова С.Д, Воронина Ф.В., Орлова Т.Г, Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Система интерферона у пациентов болезнью Иценко-Кушинга // Материалы 5 Всероссийского конгресса эндокринологов – М., 2006. - с. 44.
25. Репродуктивная эндокринология. В двух томах. Том 1 / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе.- М.: Медицина.- 1998. -704 с.
26. Репродуктивная эндокринология. В двух томах. Том 2 / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе.- М.: Медицина.- 1998. -432 с.
27. «Руководство ВОЗ» по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4- е издание – М., 2001. – 144 с.
28. Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В. Андрология.- СПб.: Медиа Пресс.,1999.- 464 с.
29. Тишова Ю. А, Дзеранова Л. К., Вакс В. В., Добрачева А. Д., Гончаров Н. П. Гиперпролактинемия и сперматогенез // Проблемы репродукции. - 2006. - № 5. - С. 60 - 64.
30. Arafah B. M., Manni A., Brodkey J. S., Kaufman B., Velasco M., Pearson O. H. Cure of hypogonadism after removal of prolactin-secreting adenomas in men // J Clin Endocrinol Metab. – 1981. – Vol. 52. - P. 91–94.
31. Arafah B. M., Nasrallah M. P. Pituitary tumors. Pathophysiology, clinical manifestations and management // Endocr Relat Cancer. – 2001. –Vol.8 (4). - P. 287 – 305.
32. Aron D., Howlett T. Pituitary incidentaloma // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2000.-Vol.29. - P. 205-221.
33. Baccetti B., Bigliardi E., Burrini A. G. The cell surface during mammalian spermiogenesis // Dev Biol. – 1978. - Vol. 63 (1). - P. 187-196.
34. Baker H. W. Reproductive effects of nontesticular illness // Endocrinol Metab Clin North Am. – 1998. – Vol. 27(4). – P.831-850.

35. Benbassat I., Shimon C., Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. - Vol. 156.- P. 225–231
36. Berezin M., Shimon I., Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment // *J Endocrinol Invest*. – 1995. - Vol. 18 - p. 436-441.
37. Biswas S., Ferguson K. M., Stedronska J., Baffoe G., Mansfield M. D., Kosbab M. H. Fructose and hormone levels in semen: their correlations with sperm counts and motility // *Fertil Steril*. - 1978. - Vol.30 (2).-P. 200-204.
38. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P. A. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice // *Endocr Rev*. –1998. –Vol. 19 (3). - P. 225-268.
39. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. // *J Urol*. – 1997. – Vol.158 (5).- P. 1764-1767.
40. Carter J. N., Tyson J. E. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. // *N Eng J Med*. – 1978. – Vol.299. - P.847 - 852.
41. Casanueva F. F., Molitch M. E., Schlechte J. A., Abs R., Bonert V., Bronstein M. D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., Fideleff H., Hadani M., Kelly P., Kleinberg D., Laws E., Marek J., Scanlon M., Sobrinho L.G., Wass J.A., and Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*.- 2006.-Vol. 65(2). – P. 265-273.
42. Chan J. M., Stampfer M. J., Giovannucci E., Gann P. H., Ma J., Wilkinson P., Hennekens C. H., Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study // *Science*. –1998. – Vol. 279. – P. 563–566.
43. Coert A., Nievelstein H., Kloosterboer H. J., Loonen P., van der Vies J. Effects of hyperprolactinemia on the accessory sexual organs of the male rat // *Prostate*. - 1985. - Vol.6 (3). - P. 269-276.
44. Cohen L. M., Greenberg D. B., Murray G. B. Neuropsychiatric presentation of men with pituitary tumors // *Psychosomatics*. - 1984. - Vol. 25 – P. 925–928.

45. Cohen P., Peehl D. M., Stamey T. A., Wilson K. F., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G. Elevated levels of insulin-like growth factor-binding protein-2 in the serum of prostate cancer patients // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1993. – Vol. 76. – P.1031–1035.
46. Colao A., Marzullo P. Effect of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor I on Prostate Diseases: An Ultrasonographic and Endocrine Study in Acromegaly, GH Deficiency, and Healthy Subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 1998. - Vol. 84 (6). – P. 1986 - 1991.
47. Colao A., Paolo M., Diego F. Prostatic Hyperplasia: An Unknown Feature of Acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1998. -Vol. 83(7). - P. 2606-2607.
48. Colao A., Lombardi G., Annunziato L. Cabergoline // *Expert Opin Pharmacother.* –2000. - Vol.1. - P.555–574.
49. Colao A., Paolo M., Stefano S. Effect of Two Years of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Suppression on Prostate Diseases in Acromegalic Patients // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol.85 (10). – P. 3754-3761.
50. Colao A., Di Somma C., Spiezia S., Filippella M., Pivonello R., Lombardi G. Effect of growth hormone (GH) and/or testosterone replacement on the prostate in GH-deficient adult patients // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. –Vol. 88(1). – P.88-94.
51. Colao A. Prolactin and prostate hypertrophy: a pilot observational, prospective, case-control study in men with prolactinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2004. - Vol.89(6) - P. 2770 - 2775.
52. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M., Zarrilli S., Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. - Vol.89. - P. 1704–1711.
53. Colao A., Di Sarno A., Guerra E. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy // *Clinical Endocrinology.* – 2007. - Vol.67 (3).- P. 426-433.

54. Cook R.J., Uttley D., Wilkins P.R. Prolactinomas in men masquerading as invasive skull base tumors // *Br J Neurosurg.* – 1994. – Vol. 8. – P.51–55.
55. Cook D. M., Ezzat S., Katznelson L., Kleinberg D. L., Laws E.R., Nippoldt T. B., Swearingen B., Vance M. L. Acromegaly Guidelines Task Force AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocr Pract.*-2004.-Vol. 10(3).- P. 213-225.
56. Coppola A., Cuomo M. A. Prolactinoma in the male. Physiopathological, clinical, and therapeutic features // *Minerva Endocrinol.* – 1998. – Vol.23 (1).- P.7-16.
57. Corsello S. M., Ubertini G., Altomare M., Lovicu R. M. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment // *Clinical Endocrinology.* - 2003. - Vol.58. - P. 662–670.
58. Costello L.C., Franklin R.B. Effects of prolactin on the prostate // *Prostate.* – 1994. – Vol.24. – P.162–166.
59. Couldwell W. T., Weiss M. H., Rabb C., Liu J. K., Apfelbaum R. I., Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases // *Neurosurgery.* – 2004. - Vol.55. - P.539–547.
60. Cubillana L. P., Rosino H. E., Egea A. L., Montiel R. M., Villaplana H. G., Pastor S. G., Falgás S. G. Bromocriptine monotherapy of a prolactinoma causing erectile dysfunction // *Arch Esp Urol.* –1997. – Vol.50 (5). – P. 526-528.
61. Cuhna G. R., Donjacour A. A., Cooke P. S. The endocrinology and developmental biology of the prostate // *Endocr Rev.* -1987. – Vol.8. – P.338–362.
62. Cury M. L., Fernandes J. C., Machado H. R., Elias L. L., Moreira A. C., Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2009. – Vol.53 (1). – P.31-39.
63. Daughaday W. H. The possible autocrine/paracrine and endocrine roles of insulin-like growth factors of human tumors // *Endocrinology.* – 1990. –Vol.127. – P.1-4.

64. Davis J. R., Farrell W. E., Clayton R. N. Pituitary tumours // *Reproduction*. – 2001. - Vol.121 (3). - P.363–371.
65. De Leon C. A. J., Ruiz G. V., Campos G. J. C., Hoyos P. S., Multó F. B. Prevalence erectile dysfunction in patients with hypertension // *Med Clin (Barc)*. - 2002. - Vol.119(14).- P.521-526.
66. De Rosa M., Colao A., Di Sarno A., Ferone D., Landi M. L., Zarrilli S., Paesano L., Merola B., Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine // *Eur J Endocrinol*. – 1998. - Vol.138 (3). - P.286-293.
67. De Rosa M., Zarrilli S., Di Sarno A., Milano N., Gaccione M., Boggia B., Lombardi G., Colao A. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment // *Endocrine*. – 2003. - Vol.20 (1-2).- P.75-82.
68. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G., Di Somma C., Orio F., Tauchmanova L., Lombardi G., Colao A. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. –Vol.89. – P.621–625.
69. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S., Guerra E., Gaccione M., Di Sarno A., Lombardi G., Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2006. - Vol. 64(3). – P.307-313.
70. Doherty P. C., Wu D. E., Matt K. S. Hyperprolactinemia preferentially inhibits erectile function in adrenalectomized male rats // *Life Sci*. – 1990. – Vol. 47(2). – P.141-148.
71. Dupuy M., Derome P. J., Peillon F. L'adénome à prolactine chez l'homme: étude pré- et post-opératoire de 80 cas // *Sem Hop Paris*. – 1984. – Vol. 60. – P. 2943–2954.
72. Eguchi K., Kawamoto K., Uozumi T., Ito A., Arita K., Kurisu K. In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors // *Endocr J*. –1995. - Vol. 42. - P.153–161.

73. Eguchi K., Kawamoto K., Uozumi T., Ito A., Arita K., Kurisu K. Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies // *Endocr J.* – 1995. – Vol.42. - P.413–420.
74. Ellegala D. B., Alden T. D., Couture D. E., Vance M. L., Maartens N. F., Laws E. R. Jr. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men // *J Neurosurg.* – 2003. – Vol.98 (5). – P. 974-977.
75. Esposito K., Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction // *Int J Impot Res.* - 2005, Vol. 17. - P. 391–398.
76. Eversmann T., Eichinger R., Fahlbusch R., Rjosk H. K., von Werder K. Hyperprolactinemia in the male: clinical aspects and therapy // *Schweiz Med Wochenschr.* - 1981. – Vol.39(2). - P.1782-1789.
77. Fatemi N., Dusick J. R., Mattozo C., McArthur D. L., Cohan P., Boscardin J., Wang C., Swerdloff R. S., Kelly D. F. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol.63 (4). – P.709-718.
78. Feldman H. A., Golstein I., Hatzichristou D. G., Krane R. J., McKinlay J. B. Importance and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urolog.* – 1994. – Vol. 151. – P. 54-61.
79. Ferrante E., Ferraroni M., Castrignanò T., Menicatti L., Anagni M., Reimondo G., Del Monte P., Bernasconi D., Loli P., Faustini-Fustini M., Borretta G., Terzolo M., Losa M., Morabito A., Spada A., Beck-Peccoz P., Lania A. G. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol.155 (6). – P.823-829.
80. Foster R. S., Mulcahy J. J., Callaghan J. T., Crabtree R., Brashear, D. Role of serum prolactin determination in evaluation of impotent patient // *Urology.* - 1990. – Vol.36. – P. 499-501.
81. Fox S. R., Hoefler M. T., Bartke A., Smith M. S. Suppression of pulsatile LH secretion, pituitary GnRH receptor content and pituitary responsiveness to GnRH by hyperprolactinemia in the male rat // *Neuroendocrinology.* - 1987. – Vol.46 (4). – P.350-359.

82. Franco Miranda E., Rodríguez Tolra J., Camps Lloveras N., Serra Caner J., Serrallach Mila N. Penile erectile dysfunction secondary to hypophyseal adenoma // *Actas Urol Esp.* – 1995. – Vol. 19(10). – P. 805-807.
83. Franks S. Regulation of prolactin secretion by oestrogens: physiological and pathological significance. // *Clin Sci (Lond).* – 1983. – Vol.65 (5). – P.457-462.
84. Fuse H., Kazama T., Terada T., Katayama T. Clinical study of hypogonadotropic hypogonadism // *Hinyokika Kiyō.* – 1990. – Vol.36 (11). – P.1301-1308.
85. Gillam M. P., Middler S., Freed D. J., Molitch M. E. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2002. – Vol.87. – P.4447–4451.
86. Gillam M. P., Molitch M. E., Lombardi G., Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas // *Endocrine Reviews.* – 2006. – Vol.27 (5). – P.485–534.
87. Gonzales G. F., Garcia-Hjarles M., Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality // *Andrologia.* - 1992. – Vol.24 (2). – P.95-100.
88. Grafeille J. M., Grafeille N., Levrier M. Physico-chemical fate of copper intrauterine devices // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* –1987. –Vol.16 (6). – P.717-721.
89. Grimberg A., Cohen P. Growth hormone and prostate cancer: guilty by association? // *J Endocrinol Invest.* – 1999. – Vol.22 (5 Suppl). – P.64-73.
90. Hankinson S. E., Willett W. C., Colditz G. A. Circulating concentrations of Insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. - P.1393–1396.
91. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia // *J Pharmacol Sci.* – 2003.-Vol. 92(3). - P.171-177.
92. Ho P. G., Baxter R. Insulin-like growth factor binding protein-2 in patients with prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1997. – Vol.46. – P.333–342.

93. Jane J. A. Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? // *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. - 2004. – Vol.14. – P.264–270.
94. Jarow J. P. Endocrine causes of male infertility. // *Urol Clin NA*. – 2003. – Vol.30. – P. 640-645.
95. Jonler M., Moon T., Brannan W., Stone N. N., Heisey D., Bruskewitz R. C. The effect of age, ethnicity and geographical location on impotence and quality of life // *Br. J. Urol*. - 1995.-Vol. 75. - P. 651-655.
96. Kanety H., Madjar Y., Dagan Y., Kanety H., Madjar Y., Dagan Y., Levi J., Papa M. Z., Pariente C., Goldwasser B., Karasik A. Serum insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2) is increased and IGFBP-3 is decreased in patients with prostate cancer: correlation with serum prostate-specific antigen // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1993. – Vol.77. – P. 229–233.
97. Kawano M., Yasumoto R., Tsujino T., Masuda C., Sakakura T., Nishisaka N., Kishimoto T. A case of oligozoospermia with marginal hyperprolactinemia due to pituitary microadenoma // *Hinyokika Kyo*. – 1996. - Vol.42 (4). – P. 319-321.
98. Kronenberg H. M., Melmed S. *Willams textbook of endocrinology*. – London: Willams, 2006. - 3985 p.
99. Kurimoto M., Fukuda I., Hizuka N., Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2008. – Vol.9 (1). – P.41-58.
100. Laws Jr. E. R., Thapar K. Pituitary surgery // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 1999. – Vol.28. - P.119–131.
101. Leslie H., Courtney C. H., Bell P. M. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. –Vol. 86. – P. 2743-2746.
102. Liao K. L., Wood N., Conway G. S. Premature menopause and psychological well-being // *J Psychosom Obstet Gynaecol*. – 2000. – Vol.21. – P.167-174.
103. Lim S., Shahinian H., Maya M. M., Yong W., Heaney A. P. Temozolo-

mid: a novel treatment for pituitary carcinoma // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol.7 (6). - P.518–520.

104. Liu J. K., Couldwell W. T. Contemporary management of prolactinomas // *Neurosurg Focus.* - 2004. - Vol.16. – P.32.

105. Loeb S., Roehl K. A., Nadler R. B., Yu X., Catalona W. J. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml // *J Urol.*-2007.-Vol. 178 (6).-P. 2348-2352.

106. Losa M., Gioia L., Picozzi P., Franzin A., Valle M., Giovanelli M., Mortini P. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol.4 (11). – P. 592-593.

107. Ma C.Y., Shi J. X. Male infertility caused by pituitary adenoma // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2006. – Vol.12 (1). – P.75-77.

108. Mantzoros C. S., Tzonou A., Signorello L. B., Stampfer M., Trichopoulos D., Adami H. O. Insulin-like growth factor-I in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Br J Cancer.* - 1997. –Vol.77. –P.1115–1118.

109. Marin-Lopez G., Vilchez-Martinez J., Hernandez-Yanez L., Torres-Morales A., Bishop W. Leydig cell function in hyper- or hypoprolactinemic states in healthy men. // *Invest Clin.* – 1996. – Vol.37 (3). – P.153-166.

110. Martin-Du Pan R. C., Aubert M. L., Biondo M., Campana A. Effect of gonadotrophins, testosterone and growth hormone on spermatogenesis in two hypophysectomy patients // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* - 1995. – Vol.24 (4). – P. 357-361.

111. Mascarell S., Sarne D. H. Clinical presentation and response to therapy in patients with massive prolactin hypersecretion // *Pituitary.* – 2007. – Vol.10 (1). - P.95-101.

112. Mindermann T., Wilson C. B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1994. – Vol.41 (3). - P.359–364.

113. Monti S., Di Silverio F., Lanzara S. Insulin-like growth factor-I and -II in human benign prostatic hyperplasia: relationship with binding proteins 2 and 3 and androgens // *Steroids*. - 1998. –Vol.63. –P.362–366.
114. Murray F. T., Cameron D. F., Ketchum C. Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1984. – Vol. 59. – P.79–85
115. Nair S., Milsom S. Anejaculation as the presenting feature of pituitary microadenoma // *Fertil Steril*. – 2008. – Vol.90 (5) -P.2012.
116. Nelson Jr. A. T., Tucker Jr. H. S., Becker D. P. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas // *J Neurosurg*. – 1984. – Vol.61. – P.577–580.
117. Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W., Newell-Price J., Savage M. O., Stewart P. M., Montori V. M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93 (5). – P.1526–1540.
118. Noci I., Tantini C., Nardi E., Saltarelli O., Chelo E., Scarselli G., Bigazzi M., Messori A. Hyperprolactinemia and 5-alpha-reductase activity // *Acta Eur Fertil*. – 1986. – Vol.17 (2). - P.129-131.
119. Okada H., Iwamoto T., Fujioka H., Shirakawa T., Tatsumi N., Kanzaki M., Minayoshi K., Ohya K., Fujisawa M., Arakawa S., Kamidono S., Ishigami J. Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm functions // *Andrologia*. – 1996. - Vol.28(4). – P.197-202.
120. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol.93 (12). - P.4643-4645.
121. Orme S. M., McNally R. J. Q., Cartwright R. A., Belcheta P. E. for the United Kingdom Acromegaly Study Group. Mortality and cancer incidence in acrome-

galy: a retrospective cohort study // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P.2730–2734.

122. Pinzone J. J., Katznelson L., Danila D. C., Pauler D. K., Miller C. S. Primary Medical Therapy of Micro- and Macroprolactinomas in Men // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2000. -Vol. 85(9). – P. 3053-3057.

123. Prior J. C., Cox T. A., Fairholm D., Kostashuk E., Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen // *J Clin Endocrinol Metab.*- 1987. – Vol. 64. - P.391–339.

124. Rajaram S., Baylink D.J., Moan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and function // *Endocr Rev.* - 1997. – Vol.18. – P.801–831.

125. Ribeiro R. S., Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment // *Eur J Endocrinol.* - 2009. –Vol.161 (1). –P.163-169.

126. Shim M., Cohen P. IGFs and human cancer: implications regarding the risk of growth hormone therapy // *Horm Res.* –1999. – Vol.51 (Suppl 3). – P.42-51.

127. Sodi R., Fikri R., Diver M., Ranganath L., Vora J. Testosterone replacement-induced hyperprolactinaemia: case report and review of the literature // *Ann Clin Biochem.* – 2005. – Vol.42 (Pt 2). – P. 153-159.

128. Spark R. F., White R. A., Connolly P. B. Impotence is not always psychogenic. Newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction // *Journal of the American Medical Association.* - 1980. – Vol.243. - P.750-755.

129. Taniguchi H., Kawa G., Kinoshita H., Matsuda T., Asai A. Male hypogonadotropic hypogonadism (MHH) outpatient with testosterone deficiency syndrome: a case report // *Hinyokika Kyo.* – 2009. - Vol.55 (2). - P.107-109.

130. Tritos N. A., Guay A. T., Malarkey W. B. Asymptomatic 'big' hyperprolactinemia in two men with pituitary adenomas // *Eur J Endocrinol.* – 1998. - Vol.138 (1). – P. 82-85.

131. Usui T., Ishibe T., Matsumoto S. HCG and HMG treatment of male infertility with pituitary problems // *Urology*. – 1987. – Vol.29 (1). – P.50-53.
132. Vallette-Kasic S., Morange-Ramos I., Selim A. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – Vol. 87 (2). – P.581–588.
133. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – Vol.84. – P.2518–2522.
134. Walsh J. P., Pullan P. T. Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder // *Aust N Z J Med*. – 1997. - Vol. 27 (4). – P.385-390.
135. Webb S. M., Casanueva F., Wass J. A. H. Oncological Complications of Excess GH in Acromegaly // *Pituitary*. - 2002. –Vol. 5 (1). - P. 21-25.
136. Wilson J. D. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // *Am J Med*. – 1980. – Vol.68. – P.745–756.
137. Wolfsberger S., Czech T., Vierhapper H., Benavente R., Knosp E. Microprolactinomas in males treated by transsphenoidal surgery // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2003. –Vol.145 (11). – P.935-940.
138. Zervas N. T. Surgical results for pituitary adenomas: results of an international survey / In: *Secretory tumors of the pituitary gland* / Black P. M., Zervas N. T., Ridgway E. C., Martin J. B., eds. - New York: RavenPress., 1984. – P. 377–385.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**Шкала Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ-15)**

1. **За последние 4 недели** как часто Вам удавалось достичь эрекции при сексуальных действиях?

- Сексуальных действий не было
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

2. **За последние 4 недели** в тех случаях, когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточно сильной для введения полового члена во влагалище?

- Сексуальной активности не было
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

3. **За последние 4 недели** при попытке совершения полового акта как часто Вам удавалось ввести половой член во влагалище?

- Не пытался совершить половой акт
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)

- Почти никогда или никогда

4. **За последние 4 недели** при половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?

- Не пытался совершить половой акт
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

5. **За последние 4 недели** при половом акте? Было ли Вам трудно сохранить эрекцию до завершения полового акта?

- Не пытался совершить половой акт
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

6. **За последние 4 недели** сколько Вы сделали попыток (успешных и безуспешных) совершить половой акт?

- Не пытался
- 1-2 попытки
- 3-4 попытки
- 5-6 попыток
- 7-10 попыток
- 11 и более попыток

7. **За последние 4 недели** при попытках совершить половой акт как часто Вы были удовлетворены?

- Не пытался совершить половой акт

- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

8. **За последние 4 недели** насколько сильное удовольствие Вы получали от полового акта?

- Не было половых актов
- Очень большое удовольствие
- Среднее удовольствие
- Небольшое удовольствие
- Не получал удовольствия

9. **За последние 4 недели** при сексуальной стимуляции или половом акте как часто у Вас была эякуляция?

- Ни сексуальной стимуляции, ни полового акта не было
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

10. **За последние 4 недели** при сексуальной стимуляции или половом акте как часто вы испытывали оргазм, сопровождавшийся или не сопровождавшийся эякуляцией?

- Ни сексуальной стимуляции, ни полового акта не было
- Почти всегда или всегда
- Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
- Иногда (примерно в половине случаев)
- Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
- Почти никогда или никогда

11. **За последние 4 недели** как часто Вы испытывали сексуальное желание?

- Почти всегда или всегда
- Часто
- Иногда
- Изредка.

12. **За последние 4 недели** как бы Вы оценили степень Вашего сексуального желания?

- Очень высокая
- Высокая
- Средняя
- Низкая
- Очень низкая или влечение отсутствует

13. **За последние 4 недели** насколько Вы были удовлетворены своей сексуальной жизнью в целом?

- Очень удовлетворен
- Относительно удовлетворен
- Где-то между удовлетворен и неудовлетворен
- Относительно неудовлетворен
- Очень неудовлетворен

14. **За последние 4 недели** насколько Вы были удовлетворены сексуальными отношениями со своей сексуальной партнершей?

- Очень удовлетворен
- Относительно удовлетворен
- Где-то между удовлетворен и неудовлетворен
- Относительно неудовлетворен
- Очень неудовлетворен

15. **За последние 4 недели** как бы Вы оценили степень уверенности в том, что Вы можете достичь и удержать эрекцию?

- Очень высокая
- Высокая
- Средняя
- Низкая
- Очень низкая

По разделам опросника МИЭФ-15 анализировалась информация, включающая домены: эректильной функции (вопросы 1,2,3,4,5,15), оргазма (вопросы 9,10), сексуального желания (вопросы 11,12), удовлетворения от полового акта (вопросы 6,7,8) и общего сексуального удовлетворения (вопросы 13,14).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS)

	Не было	Одно мочеиспускание (один раз) в сутки	Менее, чем в половине мочеиспусканий	Примерно в половине мочеиспусканий	Более, чем в половине мочеиспусканий	Почти всегда
1. В течение последнего месяца, как часто у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца, как часто у Вас возникала потребность мочиться ранее, чем 2ч. После последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. В течение последнего месяца, как часто мочеиспускание было прерывистым?	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца, как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания при возникновении порыва?	0	1	2	3	4	5
5. В течение последнего месяца, как часто Вы ощущали слабый напор струи?	0	1	2	3	4	5
6. В течение последнего месяца, как часто Вам приходилось прилагать усилия и натуживаться чтобы начать мочеиспускание?	Ни разу	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 и более раз
7. В течение последнего месяца, сколько раз за ночь (начиная со времени, когда Вы легли спать и заканчивая временем подъема утром) Вам приходилось вставать помочиться?	0	1	2	3	4	5