

На правах рукописи

**Роживанов Роман Викторович**

**Половая функция мужчин с гормонально активными и  
«неактивными» аденомами гипофиза**

14.01.02 – Эндокринология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(директор – академик РАН и РАМН И. И. Дедов)

Научный консультант: академик РАМН, профессор, д. м. н.  
Мельниченко Галина Афанасьевна

Официальные

оппоненты: Петунина Нина Александровна, профессор, д. м. н., заведующая  
кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский  
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России  
Бирюкова Елена Валерьевна, д. м. н., профессор кафедры  
эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО  
«Московский государственный медико-стоматологический  
университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России  
Гамидов Сафаил Исраил оглы, д. м. н., профессор кафедры урологии  
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет имени  
Н. И. Пирогова» Минздрава России

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ года в \_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ  
«Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва,  
ул. Дм. Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ ЭНЦ  
Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета, д. м. н.

Суркова Елена Викторовна

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы**

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и эффективном лечении нейроэндокринных заболеваний. Однако, половые расстройства, возникающие при этих заболеваниях у мужчин, остаются долгое время не выявленными, и точные данные об их распространенности не получены (Дедов И. И., 2003; Нишлаг Э., 2005).

При этом 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 (Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., 2010). 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 нарушения половой функции (НПФ) (Colao A., 2004). 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 нарушениям обмена веществ и иммунной системы, что обуславливает не только развитие НПФ, но и воспалительных заболеваний мужских половых органов (Арапова С.Д., Марова Е.И., 2005). При гормонально «неактивной» аденоме (НАГ), распространенность которой составляет 50 на 1 млн., развитие опухоли нарушает гонадотропную функцию гипофиза, и возникают расстройства половой и репродуктивной функции.

Не только аденомы гипофиза, но и некоторые виды их лечения могут осложняться гипогонадизмом (Wolfsberger S. et al, 2003; Gillam M. P., 2006).

При этом методы половой и репродуктивной реабилитации, например андрогенная терапия, могут являться небезопасными в отношении рецидива или прогрессирования аденом гипофиза (Gillam M.P., 2002).

Таким образом, представляется целесообразным проведение исследования, направленного на изучение мужской половой системы при аденомах гипофиза, а так же на разработку безопасного алгоритма восстановления утраченной половой функции. До настоящего времени подобных исследований в Российской Федерации не проводилось.

Работа выполнена в рамках НИР «Гормонально-активные и неактивные опухоли эндокринной системы, прогнозирование результатов оперативного лечения, вопросы реабилитации» (№ госрегистрации 01200964191, утверждена приказом Минздравсоцразвития РФ от 20.05.2009 № 257). Тема диссертации утверждена на учёном совете ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (14.09.2010 г., протокол №8).

**Цель исследования:**

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**

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.

### **Практическая значимость работы**

В результате работы были получены данные о широкой распространенности гипогонадизма и НППФ 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 соматотропиноме 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 патологическим 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  $6000 \text{ мм}^3$ , 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 (минеральной плотности кости) 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 оптимальный лечебно-диагностический алгоритм.

#### **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  $\geq 2,5$  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.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на: Meeting of the European Neuroendocrine Association (Turkey, Antalya, October 17-20 2008); Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 23-26 ноября 2009); 12<sup>th</sup> Congress of the European Society for Sexual Medicine.-France (Lyon, November 15-18 2009); 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); VI Российском конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (РФ, Москва, 16-18 июня 2010); 8<sup>th</sup> Men's health world congress, 4<sup>th</sup> European men's health conference (Austria, Vienna, October 2-5 2011); VI Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 27-31 мая



2012); Первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (РФ, Ростов-на-Дону, 18-19 октября 2012); Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (РФ, Москва, 05 мая 2014); II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (РФ, Москва, 25-28 мая 2014).

### **Внедрение результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, из них 9 – в международной печати и 16 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. На основе материалов диссертации издано методическое пособие для врачей андрологов, эндокринологов и урологов, подготовлена к внедрению новая медицинская технология (Вх. № ЕТ 42421 от 24.10.2011). Материалы диссертации использованы при написании глав в монографиях и руководствах для врачей.

### **Структура и объем 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.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование 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. Было проведено 4 этапа исследования:

1. **Одномоментное сплошное исследование** с целью проведения скрининга нарушений половой и репродуктивной функции.

Всего в исследование было включено 194 пациента с аденомами гипофиза и 60 мужчин с отсутствием заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (сопоставимые группы сравнения), таблица 1.

**Таблица 1. Характеристика больных, включенных в 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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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.

2. Ретроспективное исследование с целью изучения состояния мужской половой и репродуктивной функции в исходе терапии основного заболевания (аденомы гипофиза). Всего в исследование было включено 132 пациента, таблица 2.

**Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование**

Метод лечения	n	Возраст, лет	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Длительность заболевания, лет	Срок после лечения, годы	Характеристика аденомы (V, мм <sup>3</sup> )	Ремиссия, %
<b>Пролактинома, n=51</b>							
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
Медикаментозный (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
<b>Соматотропинома, n=40</b>							
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
<b>Кортикотропинома, n=21</b>							
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
<b>Гормонально «неактивная» аденома, n=20</b>							
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

3. **Проспективное когортное исследование** проведено 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 для разработки рациональных лечебных алгоритмов. Всего в исследование был включен 31 пациент: 9 мужчин с пролактиномой, 11 - с соматотропиномой, 4 - с кортикотропиномой и 7 - с НАГ, таблица 3.

**Таблица 3. Характеристика больных, включенных в 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 <sup>2</sup>	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]

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 с гипогонадизмом, не получавших андрогенную терапию при наличии рекомендаций, была сформирована сопоставимая группа сравнения включившая 15 человек. Основной причиной, по которой пациенты группы сравнения не получали андрогенную терапию, являлось 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 АЗТ препаратами тестостерона, таблица 4. При неэффективности андрогенной те-

рапии в отношении ЭД, дополнительно проводилось симптоматическое лечение препаратами ингибиторов ФДЭ-5 в индивидуально подобранных дозах.

**Таблица 4. Характеристики используемой андрогенной терапии**

Препараты	Сроки наблюдения	n
<b>Заместительная андрогенная терапия</b>		
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.
<b>Стимулирующая андрогенная терапия</b>		
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.

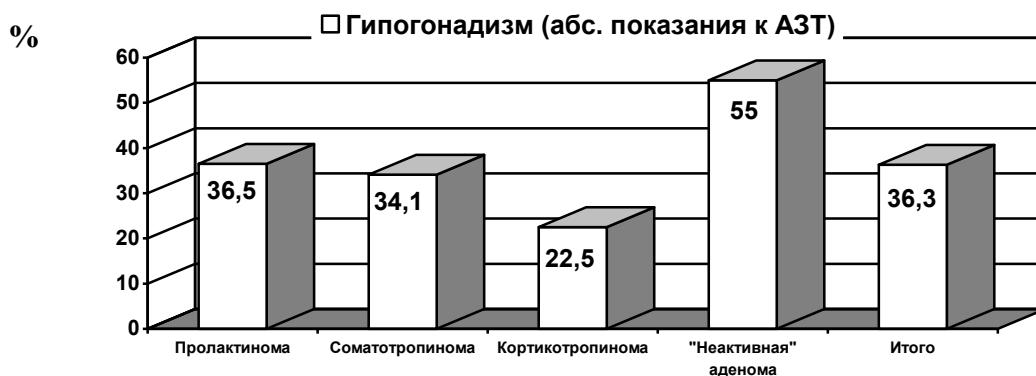
\* Интервал определялся путем оценки уровня общего тестостерона перед очередной инъекцией (целевым значением являлось 12 нмоль/л).

\*\* 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).

4. Поскольку основным методом долгосрочного лечения пациентов с гипогонадизмом и аденомами гипофиза является АЗТ, так как длительная стимулирующая терапия гонадотропинами несет определенные риски, проведено исследование катамнеза пациентов, получающих АЗТ препаратами тестостерона.

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), таблица 5.

**Таблица 5. Характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Значение (n=73)
Возраст, лет	39 [29;48]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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)

**Критерии включения** были одинаковы для всех исследований: ими являлись мужской пол, аденома гипофиза в анамнезе, совершеннолетие, наличие половой партнерши.

Из всех исследований **исключались пациенты** с отягощенным андрологическим анамнезом до выявления аденомы. Кроме того, из первого исследования были исключены лица, имеющие в анамнезе попытки терапии аденомы, а из третьего и четвертого – при наличии противопоказаний к половой реабилитации или андрогенной терапии: повышенный уровень гемоглобина и гематокрита, общего ПСА, инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или стенокардия, связанная с половым актом, выраженная сердечная недостаточность в течение последних 6 месяцев, неконтролируемая аритмия, гипотония (<90/50 мм. рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия (> 170/100 мм. рт. ст.), выраженные нарушения внутрисердечной проводимости, или инсульт в течение последних 6 месяцев.

Для всех исследований план обследования включал в себя общеклинические, нейроэндокринологические и андрологические методы, включающие функциональную диагностику. 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.

Наряду со сбором анамнеза проводилось анкетирование мужчин с помощью Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ-15). Заполнение анкеты осуществлялось совместно с пациентом с разъяснением ее непонятных разделов. По разделам опросника МИЭФ-15 анализировалась информация, включающая домены: эректильной функции, оргазма, сексуального желания, удовлетворения от полового акта и общего сексуального

удовлетворения. У пациентов с гиперплазией ПЖ проводилось анкетирование шкалой международной системы суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS).

Физикальное обследование включало общий осмотр, оценку кожных покровов, характеристик оволосения, в том числе и лобкового, состояния грудных желез и наружных половых органов, простаты.

Верификация нейроэндокринологического диагноза проводилась в соответствии с международными клиническими рекомендациями (Cook D. M. et al, 2004; Casanueva F.F. et al, 2006; Nieman L. K. et al, 2008).

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.), напряженностью магнитного поля 1 Т1. Исследование проводилось в двух режимах (T1-, T2-взвешенные изображения), трех проекциях, с толщиной среза 3 мм. При необходимости использовался режим с инверсионной последовательностью. Объем аденомы рассчитывали по формуле:  $(A \times B \times C \times 3,4) : 6$ , где A, B, C – ее размеры по длине, ширине и высоте в миллиметрах, которые берутся во взаимно перпендикулярных плоскостях. Применяв эту формулу, получали объем аденомы в мм<sup>3</sup>.

Гормональная диагностика осуществлялась на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (зав. лаб. профессор Гончаров Н. П.). Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) (норма 2,5-11,0 ЕД/л), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (норма 1,6-9,7 ЕД/л), тестостерона (норма 12,0-33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 20-240 пмоль/л) определялись в аликвотах из трех проб сыворотки крови на автоматическом анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции. Гипогона-



дизм диагностировался при снижении уровня общего тестостерона крови менее 12 нмоль/л (ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations, 2009).

С целью оценки гонадотропной функции гипофиза проводилась проба с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Бусерелином (Фармсинтез, РФ) 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.

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.

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 ВОЕНRINCER 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 всех исследований забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Оценка динамики МПК осуществлялась путем проведения денситометрии на аппарате Prodigy, GE Lunar (DXA) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией. Измерялись суммарная минеральная плотность костной ткани (МПК, г/см<sup>2</sup>) поясничного отдела позвоночника (L1-L4), МПК области шейки бедренной кости, суммарная МПК бедренной кости.

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 урофлоуметре Prostalund (Швеция).

У пациентов с патологическим уровнем ПСА проводилась мультиполярная биопсия ПЖ трансректальным доступом под ультразвуковым контролем, с использованием биопсийного "пистолета".

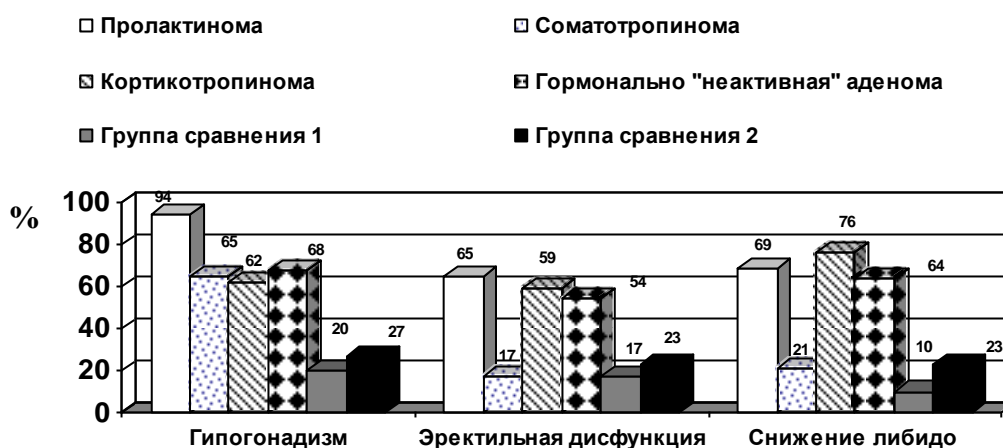
Сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2001 г. на базе сперматологической лаборатории МГНЦ РАМН (зав. лаб. профессор Курило Л. Ф.). Учитывая, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, в исследовании оценивались ее наиболее «стабильные» 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 эякулята осуществлялся в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3-5 суток).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось 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 с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось с использованием двухстороннего точного критерия

Фишера. Сравнение зависимых групп по качественным признакам осуществлялось путем сравнения частот бинарного признака или путем использования критерия МакНемара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков, а так же процентов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Во всех группах мужчин с аденомами гипофиза была выявлена высокая распространенность гипогонадизма (94% при пролактиноме, 65% при соматотропиноме, 62% при кортикотропиноме и 68% при НАГ), статистически значимо превышающая таковую в группах сравнения (20% и 27%),  $p < 0,001$ . Развитие гипогонадизма в большинстве случаев сопровождалось НПФ, рисунок 2.



**Рисунок 2. Распространенность гипогонадизма и НПФ у мужчин с аденомами гипофиза**

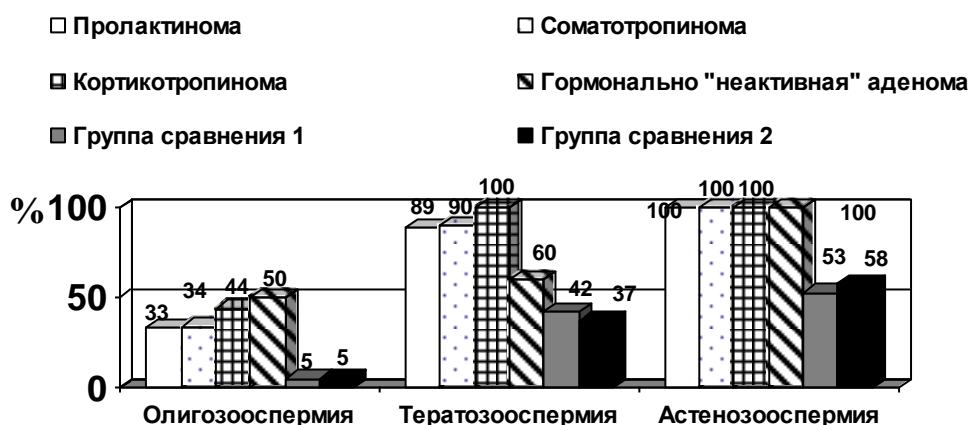
Наибольшая распространенность гипогонадизма и НПФ при пролактиноме объясняется как масс-эффектом аденомы, нарушающей гонадотропную функцию гипофиза, так и патологической гиперсекрецией пролактина, оказывающей дополнительное угнетающее влияние на мужскую половую функцию.

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 НАГ 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 6.

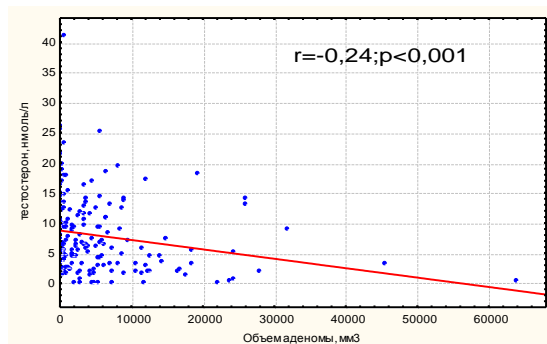
При оценке сперматогенеза было установлено, что для всех аденом гипофиза характерен феномен олигоастенотератозооспермии, рисунок 3.



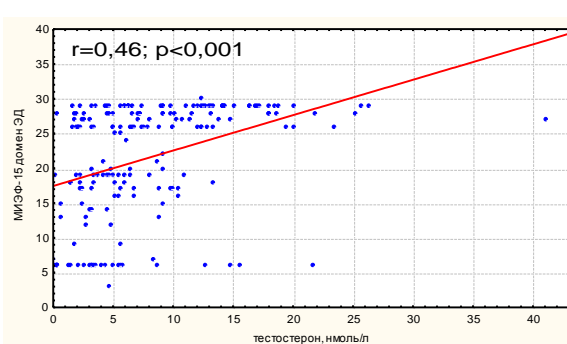
**Рисунок 3. Распространенность нарушений сперматогенеза у мужчин с аденомами гипофиза**

Тератозооспермия выявлялась у 90-100% мужчин с пролактиномой, соматотропиномой и кортикотропиномой. При НАГ отмечалось существенное снижение ее распространенности (60%), поскольку при «неактивной» 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 мужчин с «неактивной» микроаденомой. Каких либо специфических нарушений сперматогенеза, характерных для той или иной аденомы установлено не было, таблица 7.

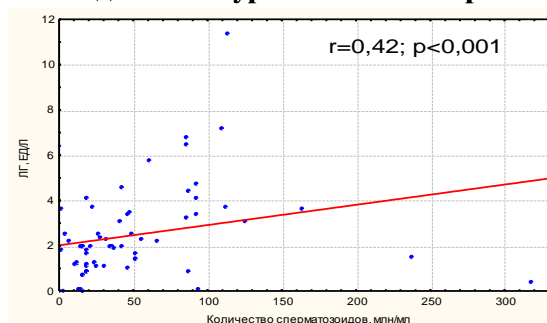
Как и следовало ожидать, были выявлены: слабая отрицательная корреляция между объемом аденомы и уровнями тестостерона, и положительные корреляции средней силы между уровнями тестостерона и показателями половой функции, а так же уровнями гонадотропинов и концентрацией сперматозоидов в эякуляте, рисунки 4-7.



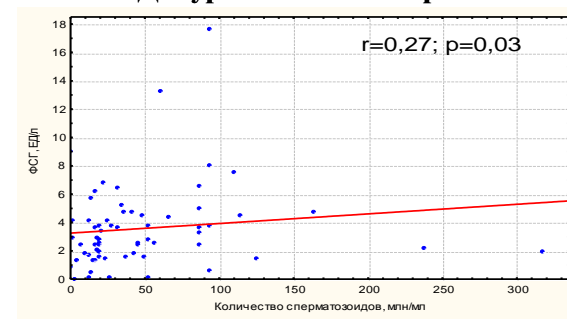
**Рисунок 4. Корреляция между объемом аденомы и уровнем тестостерона**



**Рисунок 5. Корреляция между МИЭФ-15 ЭД и уровнем тестостерона**



**Рисунок 6. Корреляция между уровнем ЛГ и концентрацией сперматозоидов**



**Рисунок 7. Корреляция между уровнем ФСГ и концентрацией сперматозоидов**

Таблица 6. Показатели состояния половой функции у мужчин с аденомами гипофиза

Показатель	1 Пролактинома (n=65)	2 Кортикотропинома (n=29)	3 Группа сравнения 1 (n=30)	1-3 р	2-3 р	4 Соматотропинома (n=72)	5 НАГ (n=28)	6 Группа сравнения 2 (n=30)	4-6 р	5-6 р
Домен эректильной 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 сексуального 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 7. Показатели состояния сперматогенеза у мужчин с аденомами гипофиза

Показатель	1 Пролактинома (n=18)	2 Кортикотропинома (n=9)	3 Группа сравнения 1 (n=19)	р 1-3	р 2-3	4 Соматотропинома (n=29)	5 НАГ (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 сперматозоидов	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 сперматозоидов 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, основным 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 8.

**Таблица 8. Результаты пробы с агонистом ГнРГ**

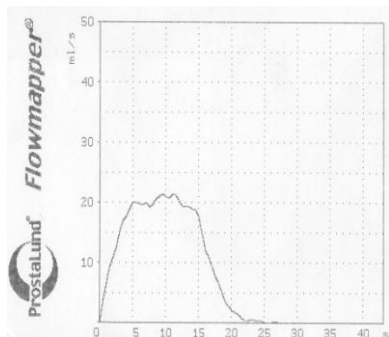
Показатель	Исходно (n=7)	1 час	4 часа	24 часа
ЛГ, ЕД/л	3,0 [2,8;4,2]	4,6 [3,6;5,6]	5,9 [4,7;6,6]	5,4 [4,2;6,1]
ФСГ, ЕД/л	3,7 [2,4;4,4]	3,3 [2,6;4,6]	3,9 [3,1;4,9]	3,8 [2,9;4,7]

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 кортикотропине, 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 соматотропине, 17% в группе сравнения,  $p < 0,001$ ), рисунок 8.

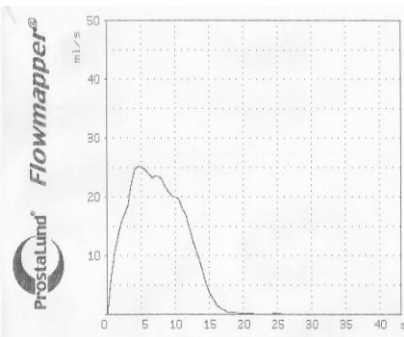


**Рисунок 8. Распространенность заболеваний половых органов**

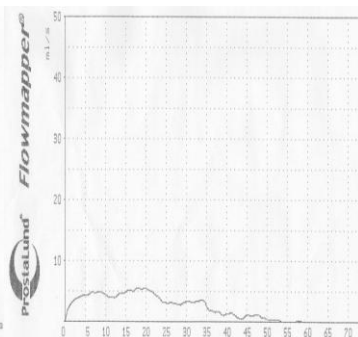
Гиперплазия ПЖ при акромегалии носит диффузный характер, для нее, в отличие от доброкачественной гиперплазии (аденомы) простаты не характерно увеличение центральной зоны и внутрипузырный рост. Кроме того, развитие гиперплазии ПЖ при акромегалии не сопровождается симптомами инфравезикальной обструкции - процесс мочеиспускания у мужчин не нарушается, рисунки 9-11.



**Рисунок 9. Урофлоурограмма пациента с соматотропиномой и гиперплазией ПЖ**



**Рисунок 10. Урофлоурограмма здорового добровольца**



**Рисунок 11. Урофлоурограмма пожилого мужчины с ДГПЖ**

Гиперплазия ПЖ при акромегалии регрессирует при достижении ремиссии (объем ПЖ до и после аденомэктомии, 45 [28;53] и 42 [28;52] см<sup>3</sup>, соответственно,  $p=0,011$ ).

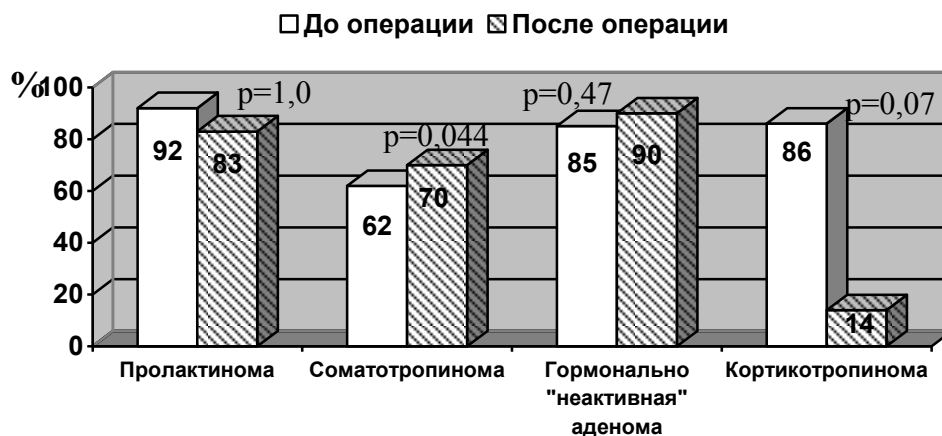
При кортикотропиноме, напротив, происходит нарушение мочеиспускания по ирритативному типу, что обусловлено влиянием воспалительного процесса в ПЖ, приводящего так же к повышению уровня ПСА и балла IPSS у ряда пациентов. Объем ПЖ у мужчин с кортикотропиномой не отличался от группы сравнения. Так же не 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.

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 12-13.



**Рисунок 12. Распространенность гипогонадизма у пациентов с аденомами гипофиза до и после хирургического лечения**



**Рисунок 13. Распространенность НПФ у пациентов с аденомами гипофиза до и после хирургического лечения**

Полученные результаты объясняются тем, что для кортикотропиномы были характерны наименьшие объемы опухоли - 150 [51;480] мм<sup>3</sup>, 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 мм<sup>3</sup>, при соматотропиноме - 1532 [666;2774] мм<sup>3</sup>; и при

НАГ - 4816 и 1958 мм<sup>3</sup>; в то же время гипогонадизм выявлялся при объемах аденом 24295 [14026;36266]; 7168 [4748;10427] и 16565 [11804;22657] мм<sup>3</sup>, соответственно. Был отмечен лишь один случай восстановления гонадотропной функции гипофиза у пациента с объемом аденомы более 6000 мм<sup>3</sup>.

Кроме того, низкий уровень гонадотропинов до операции являлся предиктором персистенции 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] мм<sup>3</sup>, 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 9. Ремиссия основного заболевания была достигнута у 85% пациентов.

**Таблица 9. Результаты обследования пациентов исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы**

Показатель	До терапии (n=39)	На фоне терапии (n=39)	P
Объем аденомы, мм <sup>3</sup>	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 этом были выявлены статистически значимые различия в исходном объеме аденомы (меньше у пациентов без гипогонадизма) и наличии ремиссии заболевания (достигнута у всех пациентов без гипогонадизма), таблица 10.

**Таблица 10. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма после терапии**

Показатель	Гипогонадизм (n=12)	Гипогонадизма нет (n=27)	P
Объем аденомы, мм <sup>3</sup>	3244 [2229;9364]	952 [122;2176]	0,004
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
% достижения ремиссии	58 (7/12)	100 (27/27)	0,014

Полученные данные 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, таблица 11.

**Таблица 11. Основные показатели сперматогенеза исходно и на фоне медикаментозной терапии пролактиномы**

Показатель	Исходно (n=15)	На фоне терапии (n=15)	p
<b>Общий тестостерон, нмоль/л</b>	5,5 [4,7;6,8]	15,6 [12,3;20,0]	<b>0,001</b>
<b>ЛГ, ЕД/л</b>	2,0 [1,4;3,1]	2,4 [2,0;4,0]	0,25
<b>ФСГ, ЕД/л</b>	2,3 [1,5;4,4]	3,2 [2,2;4,5]	0,15
<b>количество сперматозоидов, мл/мл</b>	59 [27;125]	56 [23;115]	0,14
<b>% морфологически нормальных форм сперматозоидов</b>	12 [7;23]	24 [13;29]	<b>0,017</b>
<b>% подвижных сперматозоидов А+В</b>	63 [45;79]	60 [51;73]	0,53

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-х мужчин из обследованной выборки, на фоне медикаментозной терапии отмечалось уменьшение морфологически нормальных форм сперматозоидов, несмотря на достижение 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.

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

Вне зависимости от выбранного препарата (при условии нормализации уровня тестостерона), эффективность андрогенной терапии составила 75% в отношении снижения либидо, и 55% в отношении ЭД. Больным, у которых андрогенной терапией ЭД устранить не удалось, было назначено лечение ингибиторами ФДЭ-5, что в дальнейшем привело к полному устранению ЭД у всех пациентов.

Лечение хорионическим гонадотропином приводило только к увеличению количества сперматозоидов, но не улучшало их морфологию и подвижность, таблица 12.

**Таблица 12. Динамика исследуемых показателей на фоне андрогенной терапии**

Показатель	Основная группа (n=31)			Группа сравнения (n=15)		
	Исходно	На фоне терапии	p	Исходно	В динамике	p
Общий тестостерон, нмоль/л	4,6 [2,0;8,3]	16,1 [13,7;17,9]	<0,001	8,5 [6,2;11,4]	8,5 [2,9;12,8]	0,87
Домен эректильной функции (МИЭФ-15), балл	21,0 [17,0;26,0]	26,0 [19,0;27,0]	<0,001	26,0 [19,0;27,0]	26,0 [17,0;27,0]	0,011
Домен сексуального желания (МИЭФ-15), балл	8,0 [7,0;8,0]	9,0 [9,0;9,0]	<0,001	9,0 [7,0;9,0]	9,0 [7,0;9,0]	0,043
Гемоглобин, г/л	136 [127;143]	139 [131;148]	0,018	132 [118;143]	134 [122;140]	0,70
Гематокрит, %	43 [41;48]	46 [41;50]	0,024	42 [36;44]	43 [39;44]	0,23
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	23 [18;36]	24 [18;34]	0,44	20 [18;25]	21 [18;22]	0,90
ПСА, нг/мл	0,5 [0,2;0,8]	0,6 [0,4;0,9]	<0,001	0,8 [0,1;0,9]	0,7 [0,1;1,1]	0,67
	n=12			n=8		
Количество сперматозоидов, млн/мл	9,5 [5,4;12,0]	15 [8;18]	0,008	27 [13;42]	34 [10;42]	0,61
Морфологически нормальных, %	11 [4;15]	12 [4;15]	0,55	12 [5;26]	8 [5;23]	0,17
Подвижных А+В, %	15 [6;27]	15 [9;24]	0,92	27 [14;43]	23 [11;40]	0,24

Безопасность андрогенной терапии оценивалась в отношении традиционных факторов риска, актуальных для любого мужчины, получающего андрогены или гонадотропины (увеличение уровней гемоглобина, гематокрита, а так же риск стимуляции существующего рака ПЖ), и специфического фактора риска, характерного для пациентов с аденомой гипофиза - увеличение ее размеров или рецидив на фоне андрогенной терапии. В целом, андрогенная терапия являлась безопасной: повышение гемоглобина, гематокрита и ПСА у пациентов не являлось клинически значимым. Но у 2-х мужчин с отсутствием ремиссии акромегалии после 3-х месяцев АЗТ клинически значительно повысился ПСА (от 2,4 и 2,6 до 5,5 и 4,8 нг/мл, соответственно), что потребовало проведения биопсии, на которой у обоих была выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия. Дальнейшее динамическое наблюдение за этими больными не выявило рака ПЖ, что было обусловлено андрогенной блокадой вследствие гипогонадизма, рецидивирующего после отмены АЗТ.

На фоне лечения хорионическим гонадотропином у 3-х больных произошло незначительное увеличение аденом гипофиза (пролактиномы и гормонально «неактивной» аденомы) от 523 [71;1309] до 651 [143;1445] мм<sup>3</sup>, не связанное с ароматизацией андрогенов.

В группе сравнения увеличения уровней гемоглобина, гематокрита, ПСА и объема аденом гипофиза выявлено не было.

Таким образом, АЗТ у мужчин с гипогонадизмом при аденомах гипофиза является эффективной и безопасной, что подтверждается результатами исследования катамнеза пациентов. Распределение мужчин в зависимости от выполнения рекомендаций по АЗТ представлено в таблице 13.

**Таблица 13. Распределение пациентов в зависимости от выполнения рекомендаций по АЗТ**

<b>Выполнение рекомендаций</b>	<b>% мужчин</b>
<b>Полное выполнение рекомендаций по АЗТ в соответствии с международными стандартами</b>	49,3 (36/73)
<b>Погрешности в выполнении рекомендаций по АЗТ (нерегулярное наблюдение, пропуски приемов препаратов)</b>	32,9 (24/73)
<b>Отказ от АЗТ (желание пациента)</b>	16,4 (12/73)
<b>Отказ от АЗТ (побочные эффекты)</b>	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 14.

**Таблица 14. Динамика исследуемых показателей на фоне андрогенной заместительной терапии**

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 <sup>3</sup>	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.

Кроме того, в исследовании были выявлены дополнительные преимущества АЗТ. Так, было отмечено, что у 4-х пациентов с анемией на фоне лечения тестостероном произошла нормализация исходно сниженных гематологических показателей. 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.

АЗТ так же оказывала положительный эффект в отношении лечения снижения МПК у лиц с кортикотропиномой. У 6 мужчин с ремиссией болезни Иценко-Кушинга (БИК), получавших АЗТ в течение 1 года статистически значимо улучшилось большинство показателей денситометрии, таблица 15.

**Таблица 15. Показатели денситометрии мужчин с медикаментозной компенсацией гипогонадизма и ремиссией гиперкортицизма**

Показатель	Исходно	На фоне АЗТ (1 год)	р
МПК Neck	0,79 [0,77;0,88]	0,83 [0,80;0,90]	<b>0,043</b>
Total МПК	0,88 [0,87;0,97]	0,90 [0,86;1,10]	0,17
L1-L4 МПК	0,96 [0,94;1,0]	1,00 [0,98;1,20]	<b>0,043</b>
L2-L4 МПК	0,99 [0,94;1,0]	1,0 [1,0;1,1]	0,06

В таблице 16 для сравнения представлены показатели денситометрии 4-х мужчин с ремиссией БИК и отсутствием гипогонадизма за тот же период наблюдения.

**Таблица 16. Показатели денситометрии мужчин без гипогонадизма и ремиссией гиперкортицизма в исходе БИК**

Показатель	Исходно	Через 1 год	р
МПК Neck	0,84 [0,78;0,96]	0,83[0,77;0,98]	0,59
Total МПК	0,89 [0,85;0,94]	0,86[0,83;0,94]	0,27
L1-L4 МПК	0,91 [0,77;0,97]	0,93[0,76;1,00]	0,11
L2-L4 МПК	0,91 [0,79;0,97]	0,94[0,78;1,0]	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. Полученные результаты свидетельствуют о дополнительных анаболических преимуществах АЗТ и согласуются с данными литературы.

## 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  $<6000 \text{ мм}^3$  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  $6000 \text{ мм}^3$ , 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 ниже.

## Лечебно-диагностический алгоритм ведения мужчин с аденомами гипофиза и НПФ



## Список работ, опубликованных по теме диссертации

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 соматотропиноме // 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., Молитвословова 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-нот, 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.

## **Список сокращений**

АКТГ - адренкортикотропный гормон

АЗТ - андрогенная заместительная терапия

БИК - болезнь Иценко-Кушинга

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

ИМТ - индекс массы тела

ИФР-1 инсулиноподобный фактора роста

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МИЭФ-15 - Международный Индекс Эректильной Функции

МПК – минеральная плотность костной ткани

НАГ - гормонально «неактивная» аденома

НПФ - нарушения половой функции

ПЖ - предстательная железа

Прл – пролактин

ПСА - простатспецифический антиген

СТГ - соматотропный гормон

ФДЭ-5 - фосфодиэстераза 5 типа

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЭД - эректильная дисфункция