

# Использование андрогенной стимулирующей терапии для улучшения фертильности мужчин с опухолями гипофиза

Р.В.Роживанов, Г.А.Мельниченко, Н.С.Парфенова, Д.Г.Курбатов

Эндокринологический научный центр МЗ РФ  
(директор – акад. РАН и РАМН, проф. И.И.Дедов)

Представлены данные проспективного исследования эффективности и безопасности терапии хорионическим гонадотропином нарушений сперматогенеза при опухолях гипофиза. Согласно полученным данным, терапия эффективно устраняет гипогонадизм и эректильную дисфункцию, увеличивает количество сперматозоидов, но не улучшает их морфологию и подвижность. При ее недостаточной эффективности нормализовать половую функцию позволяет использование тадалафила. Терапия не оказала негативного влияния на объем предстательной железы, уровень ПСА и гемоглобина, но на ее фоне у 3 пациентов размер опухоли гипофиза увеличился.

*Ключевые слова:* опухоль гипофиза, гипогонадизм, хорионический гонадотропин

## Human chorionic gonadotropin therapy for improving of fertility in men with pituitary tumors

R.V.Rozhivanov, G.A.Melnichenko, N.S.Parfenova, D.G.Kurbatov

Endocrinology Research Center of MH of Russian Federation, Moscow  
(Director – Acad. of RAS and RAMS, Prof. I.I.Dedov)

The data on prospective research of efficiency and safety of human chorionic gonadotropin therapy on spermatogenesis alterations at pituitary tumors are presented. According to them, such therapy effectively eliminates hypogonadism and erectile dysfunction, increases the quantity of spermatozooids, but does not improve their morphology and motility. At insufficient efficiency using of tadalafil allows to normalize sexual function. The therapy has not rendered negative influence on the volume of prostate, level of the PSA and hemoglobin, but 3 patients had the increased size of pituitary tumors.

*Key words:* pituitary tumor, hypogonadism, chorionic gonadotropin

При опухолях гипофиза происходит нарушение практически всех звеньев половой функции, что обусловлено развитием гипогонадизма и может приводить к бесплодию [1, 2]. В терапии гипогонадизма при необходимости сохранения сперматогенеза используются препараты гонадотропинов (стимулирующая терапия) [2, 3]. Однако в литературе представлено недостаточно данных об эффективности и безопасности использования этого метода лечения у пациентов с опухолями гипофиза [3–5]. С целью изучения эффективности и безопасности стимулирующей терапии было предпринято исследование по применению хорионического гонадотропина у мужчин с опухолями гипофиза и патоспермией.

### Пациенты и методы

В проспективное когортное исследование в параллельных группах было включено 12 пациентов, из них 5 мужчин с пролактиномой (4 больных – с наличием опухоли, 1 пациент – в состоянии после оперативного лечения в стадии ремиссии), 4 – с соматотропиномой (состояние после оперативного лечения, полная ремиссия отсутствует у 2 больных) и 3 мужчин – с «неактивной» аденомой (1 пациент – с наличием опухоли, 2 больных – в состоянии после оперативного лечения, продолженный рост отсутствует). Критериями исключения являлись: наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные образования, повышенный уровень гемоглобина и гематокрита, повышенный уровень общего простатспецифического антигена (ПСА), использование не предусмотренных протоколом исследования методов репродуктивной реабилитации (допускался прием препаратов агонистов дофаминовых рецепторов при условии неизменности терапии в процессе исследования).

### Для корреспонденции:

Роживанов Роман Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии Эндокринологического научного центра МЗ РФ

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Телефон: (499) 612-7794

E-mail: rrozhivanov@mail.ru

Статья поступила 25.09.2009 г., принята к печати 24.02.2010 г.

Дизайн исследования изначально не предполагал наличия группы контроля, поскольку было бы неэтичным отказывать пациентам с гипогонадизмом в лечении, направленном на улучшение половой функции. Однако из пациентов, не получивших терапию при наличии рекомендаций, была сформирована группа сравнения, включившая 8 мужчин, из них 4 – с пролактиномой (наличие опухоли), 1 – с соматотропиномой (состояние после оперативного лечения, полная ремиссия отсутствует) и 3 мужчин – с «неактивной» аденомой (2 больных – с наличием опухоли, 1 пациент – в состоянии после оперативного лечения, продолженный рост отсутствует). Причинами, по которым пациенты группы сравнения не получали терапию, являлись: желание пациента достичь самостоятельного восстановления утраченной половой функции, отсутствие препарата в регионе места жительства, относительные противопоказания к терапии.

Сроки наблюдения лиц, находящихся на стимулирующей терапии, составили от 3 до 6 мес. Сопоставлены исходные данные обследования (до назначения терапии) и результаты, полученные при последнем текущем обследовании, поскольку длительность терапии у пациентов была разной.

Для терапии использовались препараты хорионического гонадотропина. Препараты назначались в дозе 1000–2000 ЕД внутримышечно 1 раз в 3 дня. Доза определялась путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак после инъекции препарата. При нормализации уровня тестостерона доза препарата считалась адекватной. Больным с эректильной дисфункцией (ЭД), сохранившейся на фоне нормальных уровней тестостерона, было назначено лечение препаратом ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа тадалафилом (Сиалис, Эли Лили; США) в дозе 20 мг 1 раз в 3 дня.

Верификация нейроэндокринологического диагноза проводилась в соответствии с международными клиническими рекомендациями [6–8]. Для оценки динамики опухоли гипофиза проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате «Magnetom-Impact» (Siemens, Германия). Оценивались уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона и ПСА. Уровни ЛГ (норма 2,5–11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6–9,7 ЕД/л) и тестостерона (норма 12,0–33,3 нмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson, Великобритания). Уровни общего ПСА (норма 0–4,0 нг/мл) определялись с помощью автоматической системы «Architect» (Abbott, США). Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) определялись на гематологическом анализаторе «Beckman coulter «HMX» (Германия). Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Проводилась ультразвуковая диагностика заболеваний предстательной железы на аппарате «Aloka ProSound SSD-α 10» с использованием конвексного датчика с частотой 5–8 МГц, линейного и ректального датчиков с частотой 10 МГц.

Сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [9]. Учитывая, что на показатели спермограммы может влиять множество различных факторов, в исследовании оценивались ее наиболее «ста-

бильные» показатели: количество сперматозоидов в 1 мл эякулята (норма 20 млн и более), количество морфологически нормальных форм (норма 30% и более), подвижность А + В (норма 50% и более).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA [10]. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни, а зависимых – теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты исследования представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков и процентов.

## Результаты исследования и их обсуждение

На момент начала исследования группы пациентов статистически значимо не различались по исходным показателям, за исключением количества сперматозоидов в 1 мл эякулята (табл. 1).

В основной группе был отмечен некоторый положительный эффект стимулирующей терапии в отношении исследуемых показателей (табл. 2). Так, на фоне нормализации уровня тестостерона у всех обследованных пациентов было достигнуто увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята при отсутствии улучшения морфологии и подвижности А + В. Увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята было достигнуто у 9 (75%) пациентов с олигоспер-

Таблица 1. Исходные данные обследования пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 12)	Группа сравнения (n = 8)	p
Возраст, лет	44 [35; 48]	33 [31; 46]	0,44
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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; 2,0]	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, млн/мл	9,5 [5,4; 12,0]	27 [13; 42]	<b>0,01</b>
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	11 [4; 15]	12 [5; 26]	0,42
Подвижные сперматозоиды А + В, %	15 [6; 27]	27 [14; 43]	0,12
Гемоглобин, г/л	132 [122; 144]	130 [113; 136]	0,28
Гематокрит, %	42 [40; 47]	40 [36; 42]	0,20
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	22 [18; 30]	20 [18; 23]	0,76
ПСА, нг/мл	0,6 [0,2; 1,0]	0,8 [0,2; 0,9]	0,88

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей в основной группе на фоне стимулирующей терапии

Показатель	Исходный уровень (n = 12)	На фоне терапии (n = 12)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	6,6 [2,6; 8,9]	16,8 [13,8; 18,2]	<b>0,002</b>
Количество сперматозоидов, млн/мл	9,5 [5,4; 12,0]	15 [8; 18]	<b>0,008</b>
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	11 [4; 15]	12 [4; 15]	0,55
Подвижные сперматозоиды А + В, %	15 [6; 27]	15 [9; 24]	0,92
Гемоглобин, г/л	132 [122; 144]	132 [123; 140]	0,24
Гематокрит, %	42 [40; 47]	41 [38; 45]	0,26
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	22 [18; 30]	21 [18; 28]	0,42
ПСА, нг/мл	0,6 [0,2; 1,0]	0,8 [0,5; 1,0]	<b>0,023</b>

мией, но добиться устранения олигоспермии удалось только у 2 (17%) пациентов. При этом у пациентов с азооспермией и тяжелой олигоспермией (количество сперматозоидов в 1 мл эякулята – 2 млн) не было отмечено улучшения. Полученные данные свидетельствуют об умеренной эффективности хорионического гонадотропина при олигоспермии, но не при терато- и астеноспермии.

Следует отметить, что у 50% пациентов основной группы исходно присутствовала эректильная дисфункция, которая у половины из них на фоне лечения была устранена наряду с гипогонадизмом. Лечение тадалафилом привело к выздоровлению больных с ЭД, сохранившейся на фоне нормальных уровней тестостерона.

Выбор этого препарата был обусловлен тем, что в плацебоконтролируемых, рандомизированных, двойных слепых исследованиях не было выявлено негативного влияния тадалафила на сперматогенез человека [11]. Так, в одном из них использовалась доза тадалафила 10 мг 1 раз в день в течение 6 мес (более чем два полных цикла сперматогенеза). При этом не было отмечено статистически значимых различий в показателях сперматогенеза у пациентов, получавших тадалафил или плацебо. Кроме того, не отмечалось влияния тадалафила на концентрацию тестостерона, ЛГ, ФСГ. В другом исследовании прием тадалафила в дозах как 10, так и 20 мг ежедневно в течение 6 мес также не оказал никакого эффекта на сперматогенез или продукцию тестостерона, ЛГ и ФСГ. Согласно данным литературы, тадалафил хорошо переносится, побочные эффекты, как правило, легкие или средней степени выраженности и обычно уменьшаются при продолжении лечения [12].

В нашем исследовании не было выявлено клинически значимых побочных эффектов тадалафила и хорионического гонадотропина в отношении предстательной железы и гематологических показателей. Статистически значимых изменений объема предстательной железы на фоне лечения выявлено не было, и увеличение уровня общего ПСА у подавляющего большинства пациентов не превышало 0,5 нг/мл, что не требовало отмены терапии. Уровни гемоглобина и гематокрита на фоне терапии не изменялись.

В группе сравнения на протяжении исследования уровни тестостерона, гемоглобина, гематокрита, ПСА, объем предстательной железы и показатели сперматогенеза статистически значимо не изменились (табл. 3).

Наряду с изучением гематологической и урологической безопасности терапии была изучена ее безопасность в от-

Таблица 4. Динамика объемов опухолей гипофиза у пациентов, получающих стимулирующую терапию, и в группе сравнения

Группы	Исходный уровень, мм <sup>3</sup>	В динамике, мм <sup>3</sup>
Основная (n = 3): опухоль увеличилась	523 [71; 1309]	651 [143; 1445]
Основная (n = 2): опухоль не увеличилась	2254 и 3141	2254 и 2980
Группа сравнения (n = 6)	71 [36; 453]	71 [36; 453]

ношении основного заболевания. У 3 (25%) пациентов, получающих стимулирующую терапию, отмечено увеличение объема опухолей, один пациент был с гормонально «неактивной» аденомой и два – с пролактиномой. У остальных лиц из группы стимулирующей терапии и группы сравнения не было выявлено рецидивов опухолей гипофиза, отрицательной динамики размеров существующих опухолей гипофиза или отрицательной динамики у пациентов с отсутствием ремиссии основного заболевания. Полученные данные позволяют предположить наличие стимулирующего действия терапии хорионическим гонадотропином на существующую опухоль гипофиза. Но увеличение объема опухолей, возможно, не было связано с проводимой терапией, поскольку оно было незначительным и могло объясняться погрешностью измерений или влиянием неуставленных факторов, кроме того, объем выборки пациентов не позволяет достоверно судить о наличии описываемого побочного эффекта. Однакостораживает то, что наш опыт применения андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона свидетельствует об отсутствии роста опухолей, поэтому при использовании хорионического гонадотропина следует соблюдать осторожность. Объемы опухолей гипофиза исходно и на фоне стимулирующей терапии, а также в группе сравнения в динамике представлены в табл. 4.

## Выводы

1. Стимулирующая терапия хорионическим гонадотропином эффективно устраняет гипогонадизм у мужчин с опухолями гипофиза.
2. Стимулирующая терапия эффективна в отношении увеличения количества сперматозоидов, но не их морфологии и подвижности.
3. На фоне стимулирующей терапии происходит клинически незначимое увеличение уровней ПСА, что не вызывает серьезных нежелательных явлений и не требует ее отмены.
4. Препарат ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа тадалафил позволяет эффективно и безопасно устранить сопутствующую ЭД при недостаточной эффективности стимулирующей терапии.
5. Стимулирующая терапия должна применяться ограниченно и короткими курсами, поскольку на ее фоне возможно увеличение опухоли гипофиза.

## Литература

1. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний / Под ред. И.И.Дедова. – М., 2003. – 55 с.
2. Репродуктивная эндокринология. В 2 т. / Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б.Джаффе. – М.: Медицина, 1998.

Таблица 3. Динамика исследуемых показателей в группе сравнения

Показатель	Исходный уровень (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, млн/мл	27 [13; 42]	34 [10; 42]	0,61
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	12 [5; 26]	8 [5; 23]	0,17
Подвижные сперматозоиды А + В, %	27 [14; 43]	23 [11; 40]	0,24
Гемоглобин, г/л	130 [113; 136]	132 [120; 138]	0,39
Гематокрит, %	40 [36; 42]	41 [38; 43]	0,11
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	20 [18; 23]	21 [19; 22]	0,16
ПСА, нг/мл	0,8 [0,2; 0,9]	0,8 [0,3; 1,0]	0,18

3. Козлов Г.И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии. Автореф. дис. д.м.н. – М., 1990. – 30 с.
4. Sodi R., Fikri R. et al. Testosterone replacement-induced hyperprolactinaemia: case report and review of the literature // *Ann. Clin. Biochem.* – 2005. – V.42 (Pt 2). – P.153–159.
5. Taniguchi H., Kawa G., Kinoshita H., Matsuda T., Asai A. Male hypogonadotropic hypogonadism (MHH) outpatient with testosterone deficiency syndrome: a case report // *Hinyokika Kiyo.* – 2009. – V.55 (2). – P.107–109.
6. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2006. – №65 (2). – P.265–273.
7. Cook D.M., Ezzat S., Katznelson L. et al. Vance and AACE acromegaly guidelines task force AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocrinol. Pract.* – 2004. – V.10 (3). – P. 213–225.
8. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The diagnosis of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V.93 (5). – P.1526–1540.
9. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. – М., 2001. – 144 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2002. – 312 с.
11. Hellstrom W., Overstreet J., Yu A. et al. Tadalafil has no effect on semen characteristics // *Int. J. Impot. Res.* – 2002. – №14 (Suppl. 3). – P.S29.
12. Brock G., McMahon C., Chen K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // *J. Urol. (Baltimore).* – 2002. – V.168 (4, pt 1). – P.1332–1336.

---

#### Информация об авторах:

Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Института репродуктивной эндокринологии Эндокринологического научного центра МЗ РФ  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11  
Телефон: (495) 500-0096  
E-mail: teofrast2000@mail.ru

Парфенова Наталия Сергеевна, аспирант отделения андрологии и урологии Эндокринологического научного центра МЗ РФ  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11  
Телефон: (495) 668-2078  
E-mail: drnot@mail.ru

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением андрологии и урологии Эндокринологического научного центра МЗ РФ  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11  
Телефон: (495) 668-2078  
E-mail: kurbatov.d@mail.ru

## УЧЕБНИКИ И МОНОГРАФИИ

**Потемкин В.В., Старостина Е.Г.** Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 400 с.

В книге отражены вопросы этиопатогенеза, эпидемиологии и современные доказательные принципы диагностики, лечения и профилактики неотложных состояний в эндокринологии, детально описаны наиболее частые эндокринологические проблемы у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Подробное изложение практических аспектов ведения urgentных эндокринологических больных на догоспитальном этапе и в стационаре делает данное руководство незаменимым помощником врача. Руководство предназначено для эндокринологов, реаниматологов, врачей «скорой медицинской помощи» и интенсивной терапии, терапевтов, педиатров, врачей общей практики.

**Атлас инфекционных болезней** / Под редакцией проф. В.И.Лучшева, проф. С.Н.Жарова, проф. В.В.Никифорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 224 с.

Атлас подготовлен коллективом сотрудников медицинских вузов РФ. Авторы обобщили собственный многолетний клинический опыт, представили результаты исследовательских работ по инфекционной патологии, проведенных в различных регионах России. Атлас может служить как учебным пособием для студентов, ординаторов и аспирантов, так и справочником для врачей-инфекционистов и представителей других медицинских специальностей.