

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА У МУЖЧИН (клинические случаи)

Е.Н. Гиниятуллина, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, А.Ю. Григорьев

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

За последние годы большое внимание врачей различных специальностей — эндокринологов, терапевтов, андрологов, урологов — привлекают пролактинсекретирующие опухоли гипофиза у мужчин. Распространенность таких аденом в популяции мужчин составляет от 0,4 до 30% (в среднем 15%), что гораздо меньше, чем у женщин [1]. При этом у мужчин заболевание часто диагностируется позже, чем у женщин, вследствие субъективного характера его симптомов. Кроме того, врачи и общество в целом обычно уделяют больше внимания женскому репродуктивному здоровью, чем мужскому.

У мужчин клинические проявления заболевания довольно скудны, чаще всего характеризуются снижением интереса к половой жизни, эректильной дисфункцией, бесплодием. При оценке распространенности гиперпролактинемии при мужском бесплодии показано, что частота ее при нарушении фертильности у мужчин составляет от 3 до 9%, при идиопатической олигоспермии — от 1—2 до 11% [2]. Некоторые авторы указывают на большую распространенность гиперпролактинемии при бесплодии — до 30% [3]. Сами пациенты снижение полового влечения и потенции расценивают как возрастные изменения.

Несвоевременностью диагностики пролактина у мужчин, возможно, объясняется частое выявление у них макроаденом, сопровождающихся сужением полей зрения, признаками компрессии парагипофизарных структур головного мозга, гипогонадотропного гипопитуитаризма и бесплодия уже при первом обращении к врачу.

Роль пролактина в мужском организме долгое время оставалась неизвестной. Однако исследования, проведенные в последние годы, показали, что пролактин является регулятором половой функции у мужчин, и для нормаль-

ной функции яичек и развития добавочных половых желез, требуются определенные его уровни, поскольку пролактин действует синергически с тестостероном и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) [4, 5].

Пролактину, как и другим гонадотропным гормонам, принадлежит специфическая роль в обеспечении созревания половых клеток, поддержании их трофики и стимуляции биосинтеза половых гормонов. Пролактин непосредственно участвует в фертилизации спермы, обеспечивая энергетические процессы метаболизма и подвижность сперматозоидов: стимулирует синтез цАМФ в клетках Сертоли, влияет на процессы утилизации фруктозы сперматозоидами. Клетками-мишенями для воздействия пролактина являются клетки Лейдига и первичные зародышевые клетки семенных канальцев, что позволяет этому гормону принимать участие в митотической репликации исходных клеток и сперматогенезе. Пролактин потенцирует действие ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. Сочетанное применение ЛГ и пролактина в эксперименте повышает содержание тестостерона в плазме крови значительно в большей степени, чем при использовании только ЛГ. Кроме того, пролактин тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в простате за счет торможения активности 5 α -редуктазы. В результате изменяется обмен андрогенов, что приводит к стимуляции секреции в простате. В семенных пузырьках пролактин выполняет роль ионофора кальция, который инициирует метаболические процессы, что приводит к увеличению подвижности сперматозоидов после эякуляции [6, 7].

С учетом результатов ранних исследований на основе показателей исходного уровня пролактина в крови сложилось представление об



относительно стабильной секреции его в период полового созревания у мальчиков. Позже было выявлено усиление секреции пролактина на начальных стадиях полового созревания, связанного со сном. В результате некоторых исследований было показано, что в ответ на введение метоклопрамида секреция пролактина у мальчиков была почти в 2 раза выше, чем у взрослых мужчин. В эксперименте было доказано, что пролактин способен существенно повышать количество рецепторов ЛГ в гранулоцитах (клетки Лейдига) неполовозрелых семенников крыс [8].

В физиологических условиях при резком повышении концентрации пролактина в крови может усиливаться секреция тестостерона. Многие исследователи полагают, что связанный со сном пик секреции тестостерона у мужчин частично обусловлен увеличением содержания пролактина в плазме крови [9].

При хронической гиперпролактинемии у мужчин ингибируется пульсаторное выделение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, следовательно, секреция гонадотропов, в результате чего в сыворотке крови снижаются уровни тестостерона. Имеются также предположения о снижении секреции ЛГ, прежде всего посредством уменьшения количества в гипофизе рецепторов ГнРГ, а также частоты и амплитуды пульсации ЛГ. Кроме того, повышенный уровень пролактина в организме блокирует 5α -редуктазу; происходит редукция конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что в некоторых случаях служит объяснением клинических признаков гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона в крови.

Предполагается, что непосредственное истощение дофамина в дофаминергических нейронах гипоталамуса может играть главную роль в мужском копулятивном цикле, особенно в ослаблении либидо [10].

Клинические проявления гиперпролактинемии включают в себя репродуктивные, сексуальные, метаболические и эмоционально-личностные нарушения, а при макропролактинемии — признаки и симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области [11].

К репродуктивным нарушениям у мужчин по данным литературы [12] относятся: снижение или отсутствие либидо, потенции (50—85%), бесплодие вследствие олигоспермии (3—15%), гинекомастия (6—23%), галакторея (0,5—8%), уменьшение выраженности вторичных половых признаков (гипогонадизм) (2—21%).

Примерно у 15% мужчин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза клиническая симптоматика может отсутствовать, и опухоль выявляется случайно при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по другим показаниям. Как правило, эти опухоли больших размеров, и клиническая картина в основном зависит от размера и направления роста опухоли. Почти у 40—60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается различной степени ожирение, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью [13]. Нередко имеются склонность к депрессии, нарушение сна [14].

Говоря о влиянии повышенной концентрации пролактина на сперматогенез, необходимо отметить, что гиперпролактинемия у мужчин (концентрации пролактина сыворотки крови в нескольких образцах более 20 нг/мл, или 400 мЕд/л) представляет собой значительно более редкую группу репродуктивных расстройств по сравнению с таковыми у женщин. Известны также некоторые механизмы влияния гиперпролактинемии на качество эякулята [15]. Так, гиперпролактинемия приводит к ухудшению подвижности и/или качества сперматозоидов с цитологическими изменениями в яичках, характерными для препубертатного или пубертатного периода развития [16].

Важным является знание смежными специалистами возможности применения в лечении пролактином медикаментозной терапии.

В настоящее время общепризнано, что основным методом лечения пролактином является медикаментозный, при неэффективности которого применяются хирургический, лучевая терапия или комбинация нескольких методов [17].

Препараты агонистов дофамина позволяют не только нормализовать уровень пролактина, но и уменьшить размеры опухоли. Это в большинстве случаев дает возможность избежать нейрохирургического вмешательства и/или лучевой терапии [18]. Многие авторы указывают на наличие связи между повышенным уровнем пролактина и ухудшением показателей спермограммы, а также описывают положительное влияние лечения гиперпролактинемии агонистами дофамина на параметры спермы [19, 20].

При назначении медикаментозной терапии по поводу гиперпролактинемии как у женщин, так и у мужчин необходимо учитывать содержание макропролактина в сыворотке крови и исключить феномен макропролактинемии (содержание макропролактина более 60%). В настоящее время дозировка препарата должна

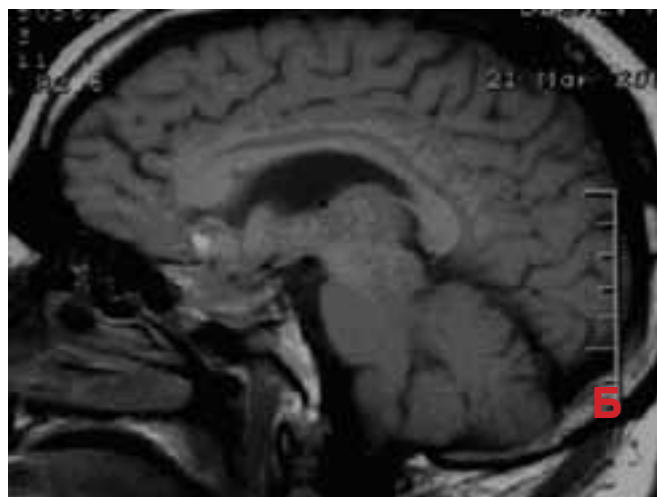
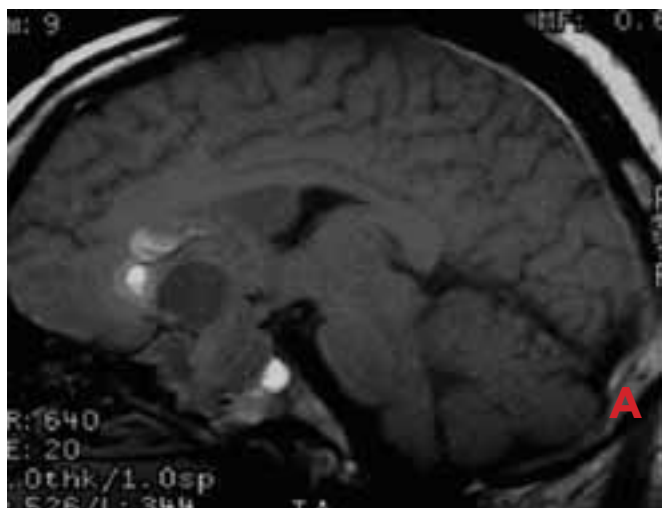


Рисунок. Магнитно-резонансная томограмма пациента с гигантской пролактиномой. А — до лечения; Б — через 6 мес лечения Достинексом.

рассчитываться по уровню мономерного пролактина, а не общего [21, 22].

Мы представляем два клинических случая успешного лечения пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза у мужчин.

Пример 1.

Пациент Б., 36 лет, обратился в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ с жалобами на бесплодие в течение 3 лет, отсутствие эрекции, снижение полового влечения, скудные выделения из сосков, периодически возникающие интенсивные головные боли, снижение зрения на левый глаз, слабость, утомляемость, увеличение массы тела (на 10 кг за последние 3 мес), ухудшение памяти.

Рос и развивался нормально. Избыточной массы тела не отмечал. Перенесенные заболевания: детские инфекции, хронический пиелонефрит (с 1998 г.). В возрасте 24 лет женился, но беременности у жены не наступало. В течение 5 лет отмечает головные боли, нарушение эрекции, постепенную прибавку массы тела, выделения из сосков молочных желез. Длительно не обращался за медицинской помощью, не считая себя больным, приписывая половые расстройства стрессам на работе. При плановом медицинском осмотре через 4 года после начала заболевания выявлено снижение зрения на оба глаза, сужение полей зрения. Больному был рекомендована консультация в ФГУ ЭНЦ, где проведено исследование гормонов крови: уровень общего пролактина 48 527 мЕд/л (норма 60—510 мЕд/л), мономерного пролактина — 47 389 мЕд/л (норма 74 — 390 мЕд/л), тестостерона — 2,1 нмоль/л (норма 11—33,5 нмоль/л), ЛГ — 1,5 Ед/л (норма 2,5—11,0 Ед/л), ФСГ — 1,2 Ед/л (норма 1,55—9,74 Ед/л).

По данным спермограммы: количество эякулята менее 1 мл (норма > 2 мл), концентрация — $12,7 \times 10^6$ (норма ≥ 20), быстрое поступательное движение — 34,1%, медленное разнонаправленное движение — 12,7% (норма в сумме > 50%), нормального строения сперматозоиды — 20% (норма более 50%), вакуолизованная головка — 45%.

По данным МРТ головного мозга выявлена картина гигантской аденомы гипофиза (35*40*38 мм) с эндо-супра-инфра-анте-латероселлярным распространением, с кистозным компонентом, кровоизлиянием в супраселлярный фрагмент; опухоль сдавливает передний рог левого бокового желудочка. В левой лобной доле перифокально супраселлярному фрагменту определяется зона отека (рис. 1).

Поставлен диагноз: гигантская макроаденома гипофиза, пролактинома. Вторичный гиперпролактинемический гипогонадизм. Галакторея.

Пациенту назначен каберголин в дозе 0,5 мг в неделю с постепенным увеличением до 3,5 мг в неделю под контролем уровня пролактина. При контрольном обследовании через 6 мес отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности и периодичности головных болей, улучшения остроты зрения, расширения полей зрения, уменьшение галактореи, восстановление эрекции.

При контрольном обследовании уровень пролактина составил 990 мЕд/л (норма 60—510 мЕд/л), мономерного пролактина — 932 мЕд/л (норма 74 — 390 мЕд/л), ЛГ — 2,7 Ед/л (норма 2,5—11,0 Ед/л), ФСГ — 1,8 Ед/л (норма 1,55—9,74 Ед/л), тестостерона — 17,8 нмоль/л (норма 11 — 33 нмоль/л).



При контрольном исследовании спермограммы количество эякулята менее 2,5 мл (норма > 2 мл), концентрация — 26×10^6 (норма ≥ 20), быстрое поступательное движение — 46,5%, медленное разнонаправленное движение — 39,5% (норма в сумме > 50%), сперматозоиды нормального строения — 56% (норма более 50%), вакуолизированная головка — 22%.

По данным МРТ головного мозга, макроаденома гипофиза (12х15х13 мм) с супра-анте-инфраселлярным распространением. По сравнению с предыдущим исследованием отмечена выраженная положительная динамика — уменьшение размеров опухоли (рис. 2).

За период лечения у супруги пациента наступила беременность, завершившаяся самостоятельными родами.

В связи с выраженной положительной динамикой клинической симптоматики и размеров опухоли гипофиза на фоне лечения пролонгированным препаратом каберголин пациенту рекомендована дальнейшая медикаментозная терапия тем же препаратом в дозе 2,5 мг в неделю под контролем уровня пролактина с последующей МРТ головного мозга.

Пример 2.

Пациент А., 26 лет, обратился в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ с жалобами на тошноту, головокружение, головные боли, снижение либидо, нарушение эрекции, бесплодие. Около 3 лет назад впервые отметил выделения из сосков при надавливании. Длительное время лечился по поводу бесплодия и снижения половой функции у уролога без эффекта. Спустя 2 года было проведено гормональное исследование крови, выявлена гиперпролактинемия, по поводу которой пациент обратился в ФГУ ЭНЦ. При обследовании уровень пролактина 40 000 мЕд/л (норма 60—510 мЕд/л), мономерного пролактина — 36 478 мЕд/л (норма 74 — 390 мЕд/л), тестостерона — 1,3 нмоль/л (норма 11—33,5 нмоль/л), ЛГ — 1,7 Ед/л (норма 2,5—11,0 Ед/л), ФСГ — 1,3 Ед/л (норма 1,55—9,74 Ед/л). При исследовании спермограммы: объем 1,5 мл (норма > 2 мл), концентрация — $17,6 \times 10^6$ (норма ≥ 20), быстрое поступательное движение — 32,4%, медленное разнонаправленное движение — 10,2% (норма в сумме > 50%), выявлена азооспермия 100%, сперматозоиды нормального строения — 46% (норма более 50%). По данным МРТ головного мозга в полости турецкого седла выявлено объемное образование неправильной формы, неоднородной структуры, размерами 13х20х19 мм, объем опухоли 2,4 мл.

Диагноз: кистозная макроаденома гипофиза, пролактинома. Вторичный гиперпролактинемический гипогонадизм.

Пациенту рекомендован прием агонистов дофамина (каберголин в дозе 0,5 мг в неделю с постепенным увеличением дозы до 2,5 мг в неделю под контролем пролактина); при контрольном обследовании через 8 мес отмечена положительная динамика в виде отсутствия головных болей, улучшения эректильной функции, восстановления либидо.

При контрольном исследовании сыворотки крови уровень пролактина составил 364 мЕд/л (норма 60—510 мЕд/л), мономерного пролактина — 292 мЕд/л (норма 74—390 мЕд/л), тестостерона — 13,6 нмоль/л (норма 11—33,5 нмоль/л), тестостерона — 14,5 нмоль/л (норма 11—33,5 нмоль/л), ЛГ — 2,6 Ед/л (норма 2,5—11,0 Ед/л), ФСГ — 1,9 Ед/л (норма 1,55—9,74 Ед/л).

Отмечено увеличение объема эякулята до 3 мл, быстрое поступательное движение — 49,6%, медленное разнонаправленное движение — 30,4%, жизнеспособные сперматозоиды — 79% (норма — более 70%), сперматозоиды нормального строения — 68%.

При контрольной МРТ головного мозга отмечено уменьшение объема опухоли в 1,7 раза (до 1,4 мл). В мае 2006 г. у пациента родился сын (масса 3,4 кг, рост 51 см). В настоящее время медикаментозная терапия каберголином продолжается под контролем уровня пролактина в крови и МРТ головного мозга.

Особенностью представленных клинических случаев является значительное уменьшение размеров и объема опухоли, а также практически полное восстановление зрительных, копулятивных и репродуктивных функций пациентов. На фоне лечения у обоих пациентов отмечено улучшение количества и качества эякулята, достигнуты желанные беременности в семьях, улучшилось качество жизни.

Ввиду больших размеров опухоли и компрессии парагипофизарных структур, а также ее выраженной гормональной активности изначально решался вопрос о хирургическом лечении. Однако, благодаря медикаментозной терапии каберголином, удалось достичь уменьшения размеров аденом, избежать зрительных расстройств. Эффект лечения отмечен через 6 мес в первом случае и через 8 мес во втором. Удалось избежать хирургического вмешательства и возможных послеоперационных осложнений у первого больного на данном этапе. В обоих случаях консервативная терапия продолжается.

Каберголин является высокоэффективным средством в лечении пролактином у мужчин и способствует нормализации уровней тестостерона, гонадотропных гормонов и показателей спермограммы. При назначении первичной медикаментозной терапии в большинстве случаев наблюдаются выраженная положительная динамика, уменьшение размеров опухоли, восстановление копулятивной и репродуктивной функций.

При обследовании и лечении мужчин с нарушением половой функции, бесплодием врач любой специальности должен быть насторожен в отношении гормонально-активной аденомы гипофиза. Всем пациентам с подозрением на опухоль в гипоталамо-гипофизарной области необходимо определение уровня пролактина в сыворотке крови, проведение МРТ

головного мозга, офтальмологическое обследование, определение уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ и исследование спермограммы.

Таким образом, при гиперпролактинемии у мужчин, особенно опухолевого генеза встречаются нарушения копулятивной и репродуктивной функций [17]. Представленные клинические случаи свидетельствуют о том, что в отсутствие феномена макропролактинемии, при чувствительности к агонистам дофамина даже при большом объеме опухоли медикаментозное лечение является эффективным, приводит к исчезновению клинической симптоматики заболевания, восстановлению репродуктивной функции и фертильности. Это позволяет утверждать, что необходимо уделять большее внимание репродуктивному здоровью мужчины при обследовании семейных пар при бесплодии.

Литература

1. Вакс В. В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // *Consilium Medicum*. - 2001. - Т. 3. - № 11.
2. Colao Annamaria, Giovanni Vitale, Antonella Di Sarno, Stefano Spiezia. Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in Men with Prolactinoma // *Clin Endocrinol Metab*. - 2004. - 89(6). - P.2770—2775.
3. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., et al. 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 // *Clin Endocrinol Metab*. - 2004 (4). - P. 1704—1711.
4. 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 Feb-Mar;20(1-2):75-82.
5. Flückiger E., del Pozo E., von Werder K. Prolactin, physiology, pharmacology and clinical findings. — Berlin, 1982. — 224 p.
6. Йен С.С.К. Пролактин и репродуктивная функция человека // Репродуктивная эндокринология / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — Медицина, 1998. — С. 318-352.
7. Merino G, Carranza-Lira S, Martinez-Chequer JC, et al. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia. *Arch Androl*. 1997 May-Jun;38(3):201-6.
8. Vandekerckhove et al. Bromocriptine for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD000152.
9. Corsello S. M., Ubertaini G., Altomare M., Lovicu R. M. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment // *Clin Endocrinol*. — 2003. — 58. — P. 662—670.
10. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. Москва, 2000 г.
11. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrahypothalamic prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects // *Endocr Rev* 1996. — 17. — P. 639—669.
12. Юматов Е. А. Пролактин в механизме устойчивости к эмоциональному стрессу // Эксперим. и приклад. физиология. — М., 1992. — 1. — С. 57-71.
13. Orbetzova M., Kamenov Z., Orbetzova V. et al. Is there a "meta-bolic syndrome" in prolactinomas // *Program and Abstracts of the 10-th Meeting of the Europ Neuroendocrinol Assoc*. -2002. — P. 75.
14. McMurrey R. W., Keisler D., Isuzi S., Walker S. E. Hyperprolactinemia in male NZB/NZW (B/W) F-1 mice: accelerated autoimmune disease with normal circulating testosterone // *Clin Immunol Immunopathol*. — 1994. — 71 (3). — P. 338-343.
15. Hermabessiere J, Boucher D, Gaillard G. Hyperprolactinemia in the sterile male. Effect of bromocriptine. *Nouv Presse Med*. 1977 Mar 12;6(10):853-4.
16. Hermans U., Hafez E.S. Prolactin and male reproduction. *Arch Androl*. 1981 Mar;6(2):95-125.
17. Bartke A. Male hamster endocrinology. In: Siegel, H (ed), *The hamster, Reproduction and behaviour* New York: Plenum Press, 1985, pp. 73-98.
18. Biswas M., J Smith., Jadon D., P. et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // *Clin Endocrinol*. — 2005. — 63. — P. 26—31.
19. Pivonello R., Matrone C., Filippella M., et al. Dopamine Receptor Expression and Function in Clinically Nonfunctioning Pituitary Tumors: Comparison with the Effectiveness of Cabergoline Treatment // *Clin Endocrinol Metab* 2003. -89(4). —P.1674—1683.
20. Saie DJ. Hyperprolactinemia presenting with encephalomalacia-associated seizure disorder and infertility: a novel application for bromocriptine therapy in reproductive endocrinology. - *Neuro Endocrinol Lett* - 01-OCT-2005; 26(5): 533-5.
21. Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M., Chan A.Y., Mak T.W. Macroprolactin—a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 9:119—121, 2003
22. Michele De Rosa, Stefano Zarrilli, Giovanni Vitale, Carolina Di Somma. Six Months of Treatment with Cabergoline Restores Sexual Potency in Hyperprolactinemic Males: An Open Longitudinal Study Monitoring Nocturnal Penile Tumescence // *Clin Endocrinol Metab*. — 2003. - 89(2). —P.621— 625.

Поступила 28.04.2008