https://doi.org/10.17116/neiro20198302159

Нарушения репродуктивной функции и возможности сохранения фертильности мужчин с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга

Д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА[1]*, к.м.н. О.Б. ЖУКОВ[2,3], д.м.н., проф. Б.А. КАДАШЕВ[1], И.С. КЛОЧКОВА[1], д.м.н. Г.Л. КОБЯКОВ[1], А.А. ПОДДУБСКИЙ[1], д.м.н. П.Л. КАЛИНИН[1,2]

[1]ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
[3]Европейский медицинский центр, Москва, Россия

Опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди онкологических нозологий. Однако благодаря усовершенствованию методов нейрохирургического лечения, использованию современных схем химио- и лучевой терапии увеличивается выживаемость больных с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга. Значительную долю больных составляют молодые люди репродуктивного возраста, заинтересованные в сохранении своей фертильности. Хирургическое удаление опухолей, преимущественно гипоталамо-гипофизарной области, а также применение химио- и лучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга любой локализации могут осложниться развитием гипогонадизма и бесплодием. Простым и надежным методом сохранения фертильности мужчины в настоящее время является криоконсервация сперматозоидов. Нейрохирурги, а также онкологи и радиологи должны информировать пациентов с опухолями головного мозга о возможном риске развития гипогонадизма, бесплодия после лечения и возможностях криоконсервации спермы, которая увеличивает шансы иметь в будущем генетическое потомство.

Ключевые слова: гипогонадизм, мужское бесплодие, опухоли мозга, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, криоконсервация сперматозоидов.

Reproductive disorders and preservation of fertility in males with benign and malignant brain tumors

L.I. ASTAF'EVA[1]*, O.B. ZHUKOV[2,3], B.A. KADASHEV[1], I.S. KLOCHKOVA[1], G.L. KOBYAKOV[1], A.A. PODDUBSKIY[1], P.L. KALININ[1,2]

[1]Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[3]European Medical Center, Moscow, Russia

Brain tumors rank third in the incidence rate among cancer nosologies. However, improvement of neurosurgical treatment methods and the use of modern regimens of chemotherapy and radiotherapy have increased survival of patients with benign and malignant brain tumors. A significant proportion of patients with brain tumors are young people in the reproductive age who are interested in maintaining their fertility. Surgical removal of tumors, mainly in the hypothalamo-pituitary area as well as the use of chemotherapy and radiotherapy for malignant brain tumors of any localization may be complicated by hypogonadism and infertility. At present, a simple and reliable method of preserving male fertility is sperm cryopreservation. Neurosurgeons as well as oncologists and radiologists should inform patients with brain tumors about a potential risk of hypogonadism and infertility after treatment and about opportunities of sperm cryopreservation, which increases the chances of having future genetic progeny.

Keywords: hypogonadism, male infertility, brain tumors, hypothalamo-pituitary tumors, spermatozoa cryopreservation.

Список сокращений

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МРТ — магнитно-резонансная томография
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЦНС — центральная нервная система

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в том числе опухолями головного мозга. Встречаемость первичных опухолей ЦНС у молодых пациентов составляет 10,94 случая на 100 000 населения в год. У пациентов репродуктивного (15—39 лет) возраста более $^1/_2$ опухолей головного мозга являются доброкачественными: это опухоли гипофиза (29%), менингиомы (14%) и невриномы (9%) и др. Глиомы составляют $^1/_3$ от всех

© Коллектив авторов, 2019

*e-mail: LAst@nsi.ru

опухолей головного мозга, при этом 74% из них имеют злокачественный характер [1].

Благодаря усовершенствованию методов нейрохирургического лечения, использованию современных схем химиотерапевтических и лучевых методов лечения выживаемость больных с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга увеличивается. В группе доброкачественных опухолей ЦНС относительная 5-летняя выживаемость с момента постановки диагноза составляет 90%, в группе злокачественных опухолей ЦНС эти цифры составляют 74% — для пациентов в возрасте 0—19 лет и 62% — для пациентов в возрасте 20—44 лет [1].

Известно, что нейрохирургическое удаление опухолей головного мозга, преимущественно гипоталамо-гипофизарной области, а также применение химио- и лучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга любой локализации может осложниться развитием гипогонадизма и бесплодием. Особенно актуальным вопрос сохранения фертильности (т.е. способности к воспроизведению потомства) остается у молодых и не имеющих детей пациентов.

Основным методом сохранения фертильности мужчины в настоящее время является криоконсервация сперматозоидов [2]. Она является простым и надежным способом для возможности иметь собственных детей в будущем. Криобанки спермы позволяют длительно хранить замороженный эякулят в жидком азоте при температуре –196 °С. Описаны случаи рождения здоровых детей в результате оплодотворения яйцеклетки криоконсервированными сперматозоидами пациентов, лечившихся от онкологических заболеваний, после хранения спермы в течение 21 года и 28 лет [3, 4].

Несмотря на то что почти $^{1}/_{2}$ больных беспокоит вопрос сохранения фертильности, только 20% пациентов прибегают к криоконсервации. Это обусловлено как плохим информированием пациентов нейрохирургом и/или онкологом о возможностях консервации половых клеток, так и социально-психологическими причинами со стороны пациентов.

В Российской Федерации применение технологий сохранения фертильности, в том числе у онкологических пациентов, регулируется приказом Минздрава России №107н от 30.08.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [5]. Однако пока не разработаны стандарты взаимодействия между врачами-онкологами и репродуктологами [6, 7].

Специальные учреждения для криоконсервации имеют сайты, дающие информацию о криоконсервации сперматозоидов, о транспортных наборах, с помощью которых материал может быть доставлен из дома или клиники, даже из отдаленных районов. В США хранение трех порций эякулята в течение 5 лет стоит от $25 до $35 в месяц. В Москве аналогичную процедуру консервации спермы можно пройти по 47 адресам. Цены начинаются от 2000 руб., средняя цена составляет 8939 руб., стоимость хранения криоконсервированной спермы 300—1000 руб. в месяц [8].

Репродуктивные нарушения у пациентов с доброкачественными опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Нарушение репродуктивной функции может быть связано непосредственно с опухолью, локализующейся в области гипоталамуса и/или гипофиза и приводящей к нарушению секреции гонадолиберинов и/или гонадотропинов (чаще всего это гормонально-активные и неактивные аденомы гипофиза, краниофарингиомы и др.), что сопровождается развитием вторичного гипогонадизма. Клиническая симптоматика гипогонадизма проявляется нарушением половой функции (снижением либидо, эректильной дисфункции) и сперматогенеза (бесплодие). Длительный дефицит андрогенов приводит также к остеопорозу, метаболическим и сердечно-сосудистым нарушениям.

Распространенность гипогонадизма при аденомах гипофиза составляет более 60% случаев [9—11]. Аденомы, компремируя гипофиз, нарушают его гонадотропную функцию. Кроме масс-эффекта аденомы, существенное негативное влияние на уровень тестостерона, а также сперматогенез оказывает избыточная гормональная секреция при гормонально-активных опухолях, чаще всего это аденомы, продуцирующие пролактин (пролактиномы) и АКТГ (кортикотропиномы, вызывающие клиническую картину болезни Иценко—Кушинга), реже — это опухоли, секретирующие СТГ (соматотропиномы с клиникой акромегалии). Гормонально-неактивные аденомы гипофиза не сопровождаются клинической симптоматикой гормональной гиперсекреции, медленно растут, приводя к нарушению функции гипофиза (гипопитуитаризму), при этом наиболее часто наблюдаются снижение либидо и появление эректильной дисфункции как первые симптомы заболевания, однако эта симптоматика в большинстве случаев не является поводом для обращения к врачу, поэтому длительное время эти опухоли остаются недиагностированными до появления зрительных и неврологических нарушений, вызванных масс-эффектом опухоли. Длительная компрессия гипофиза опухолью может приводить к атрофии гонадотропин-секретирующих клеток и стойкому гипогонадизму.

Гиперпролактинемия, вызываемая в большинстве случаев пролактиномой, является одной из ведущих причин мужского бесплодия [12]. Медикаментозный метод лечения агонистами дофамина высокоэффективен в лечении пролактином, приводит к уменьшению размеров или регрессу опухоли у 80—85% пациентов, к значительному снижению или нормализации уровня пролактина в 70—80% случаев, восстановлению гонадотропной функции у 80% боль-

ных. Однако у 20% мужчин с пролактиномой даже при достижении нормопролактинемии сохраняется гипогонадизм вследствие атрофии гонадотропин-секретирующих клеток гипофиза [13]. Нарушением сперматогенеза, характерным для аденом гипофиза, является олигоастенотератозооспермия [3].

Нейрохирургическое лечение аденом гипофиза также может приводить к появлению или усугублению гипогонадизма вследствие интраоперационной травматизации гипофиза. Лучевые методы лечения аденом гипофиза, которые применяются у пациентов после нерадикальной нейрохирургической операции, в 80—90% случаев могут сопровождаться появлением вторичного гипогонадизма вследствие лучевого поражения ткани гипофиза [14].

Наиболее частые эндокринные нарушения, в первую очередь гипогонадизм, выявляются у пациентов с краниофарингиомами (доброкачественные опухоли гипоталамо-гипофизарной области дизэмбриогенетического происхождения). Известно, что эти опухоли сопровождаются гипогонадизмом в 60% случаев до операции, частота которого нарастает и достигает 80—100% случаев после удаления таких опухолей вне зависимости от локализации и хирургического доступа [15, 16].

Высокая частота гипогонадизма при опухолях гипоталамо-гипофизарной области сопровождается значительным снижением качества жизни, полового и репродуктивного потенциала мужчин.

До операции у всех мужчин с опухолями гипоталамо-гипофизарной области целесообразно исследование андрогенного статуса (уровень ЛГ, ФСГ, тестостерона), а у заинтересованных в сохранении фертильности пациентов применять и оценку качества спермы. Однако в большинстве случаев в нейрохирургических клиниках эти исследования до операции не проводятся.

В настоящее время методом выбора лечения вторичного гипогонадизма являются препараты тестостерона, которые приводят к ликвидации андрогенного дефицита, нормализации половой функции и существенному улучшению качества жизни. Однако эти препараты не влияют на восстановление репродуктивной функции.

В литературе нет четких данных о целесообразности криоконсервации спермы у пациентов с доброкачественными опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Действительно, с одной стороны, уже на стадии диагностирования опухоли пациенты часто имеют гипогонадизм и ухудшение качества спермы. С другой стороны, при необходимости репродуктивной реабилитации возможно применение стимулирующей монотерапии хорионическим гонадотропином или комбинированной терапии с препаратами фолликулостимулирующего гормона, которые улучшают качество спермы и повышают вероятность наступления беременности у партнерши в ряде случаев [17]. Однако в настоящее время нет ни одного рандомизированного исследования по эффективности такого медикаментозного лечения у пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Кроме того, на этом фоне существует риск прогрессирования опухоли как до операции, так и при ее нерадикальном удалении. Немаловажным фактором является и высокая стоимость такого лечения.

Применение препаратов гонадотропинов оправдано у пациентов с радикальным удалением опухоли в виде курсов длительностью не более 3—6 мес под МРТ-контролем зоны операции. У пациентов с вторичным гипогонадизмом, заинтересованных в репродуктивном потенциале, после восстановления качества спермы на фоне курса терапии гонадотропинами целесообразно проведение процедуры ее криоконсервации. После индукции беременности у партнерши или криоконсервации спермы рекомендуется продолжение терапии препаратами тестостерона.

Пациентов с сохранной гонадотропной функцией до операции целесообразно информировать о риске развития различных эндокринных нарушений, в том числе и гипогонадизма, а также сообщать о возможности проведения криоконсервации спермы. Это тактика должна применяться прежде всего у молодых мужчин, а также пациентов любого возраста, заинтересованных в репродуктивном потенциале.

Репродуктивные нарушения у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. Злокачественные опухоли могут локализоваться в гипоталамо-гипофизарной области (герминативно-клеточные опухоли, злокачественные глиомы, метастазы и др.) или в других областях мозга, не затрагивающих эндокринные структуры. Однако их лечение, зачастую включающее комбинацию хирургического удаления, полихимиотерапии и лучевой терапии, вне зависимости от локализации опухоли часто приводит к развитию различных эндокринных нарушений, включая гипогонадизм, и бесплодию. Так, по данным S. Shalitin и соавт. [18], 57% пациентов, получавших лечение по поводу опухолей головного мозга, имеют различные эндокринные нарушения. При этом осложнения противоопухолевой терапии могут развиваться как на фоне лечения или сразу после него, так и спустя годы после его окончания.

Краниальное облучение может вызвать поражение гипофиза с выпадением всех его функций, в том числе гонадотропной. Распространенность вторичного гипогонадизма в зависимости от дозы и режима облучения составляет от 5 до 61% среди пациентов, получающих облучение по поводу опухолей головного мозга. Стандартной схемой, используемой при лечении опухолей головного мозга, является облучение в суммарной дозе 30—50 Гр. Наиболее значимым фактором в развитии гипогонадизма является доза краниального облучения более 30—40 Гр [19]. Так, клинически значимый вторичный гипогонадизм

развивается у 20—50% пациентов, подвергавшихся облучению в дозе более 30—40 Гр [20]. Применение краниального и спинального облучения, которое используется в некоторых схемах лечения опухолей головного мозга, может приводить к первичному поражению половых желез [21].

Химиотерапевтическое лечение в свою очередь оказывает прямое гонадотоксическое действие. Наиболее токсичными препаратами в отношении мужской фертильности являются алкилирующие препараты, поражающие сперматогенный эпителий. Поэтому забор спермы необходимо осуществить до начала лучевой и/или химиотерапии, так как на фоне лечения качество спермы значимо ухудшается. Для мальчиков, находящихся в допубертатном возрасте, разрабатываются методики криоконсервации ткани яичка [22—24].

Клинический случай 1

Пациент *К.*, 30 лет, считает себя больным в течение 6 мес, когда появилась головная боль. В течение последних 3 мес отмечает ухудшение зрительных функций, что послужило поводом для обследования. При проведении МРТ головного мозга выявлена гигантских размеров многоузловая эндосупралатероселлярная аденома гипофиза. Пациент женат, детей нет. Нарушения либидо, эректильной функции не отмечал.

При обследовании в НМИЦН: выявлен хиазмальный синдром (нарушение остроты и полей зрения по битемпоральному типу), гормональных нарушений нет, пролактин 430 мЕд/л (60—510), ФСГ 3,4 мЕд/л (1,55—9,74), ЛГ 4,5 мЕд/л (2,5—11,0), тестостерон 12,2 нмоль/л (12—35).

Пациент был информирован о высоком риске развития после операции гипопитуитарных нарушений/гипогонадизма и возможности проведения криоконсервации спермы. До операции пациент обратился в криобанк, где исследована спермограмма, которая не выявила отклонений от нормы, и проведена процедура криоконсервации сперматозоидов.

30.01.15 пациенту было выполнено субтотальное эндоназальное транссфеноидальное эндоскопическое удаление гормонально-неактивной аденомы гипофиза. После операции отмечено улучшение зрения, однако развился пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм и гипогонадизм), а также несахарный диабет, в связи с чем назначена таблетированная терапия препаратами гидрокортизона, левотироксина и десмопрессина. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга через 6 мес после операции выявляется крупный остаток опухоли в области кавернозного синуса.

В августе—сентябре 2015 г. проведен курс стереотаксической радиотерапии на остаток опухоли на установке Novalis (линейный ускоритель с энергией фотонов 6 Мэв, оснащенный многолепестковым коллиматором). Проведено 30 фракций по 1,8 Гр, суммарная доза облучения составила 53,7 Гр.

При контрольном обследовании через 6, 12 и 24 мес после операции у пациента сохранялся пангипопитуитаризм, несахарный диабет. В гормональном анализе крови (через 12 мес после операции): уровень ФСГ 0,8 мЕд/л (1,55—9,74), ЛГ 0,2 мЕд/л (2,5—11,0), тестостерон 2,1 нмоль/л (12—35). Спермограмма: количество сперматозоидов в 1 мл эякулята — 5 млн (норма ВОЗ ⩾15 млн/мл), морфологически нормальных форм — 0% (норма ВОЗ по строгим критериям Крюгера ⩾4%), из них прогрессивно-подвижных А+В — 0% (норма ВОЗ ⩾32%): олиготератоастенозооспермия.

Учитывая наличие остатка опухоли и возможный стимулирующий эффект на него, препараты гонадотропинов не назначались. Пациенту была назначена терапия препаратами тестостерона (тестостерона ундеканоат). Через 2,5 года после операции проведено лечение бесплодия по программе ВРТ с использованием криоконсервированной спермы, что закончилось рождением здорового ребенка.

Клинический случай 2

Пациент *С.*, 21 года. В октябре 2013 г. появились жалобы на головную боль, периодические головокружения, тошноту, рвоту. При МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлена опухоль пинеальной области с начальными признаками окклюзионной гидроцефалии. Он был госпитализирован для проведения открытой биопсии. Результат биопсии — герминома. С пациентом была проведена беседа относительно рисков лечения, а также вероятного снижения фертильности на фоне лечения. Однако пациент отказался от криоконсервации. Было начато лечение согласно протоколу лечения гермином (4 цикла химиотерапии в режиме: цисплатин + этопозид с последующей лучевой терапией, включавшей облучение всей желудочковой системы до 24 Гр). В настоящее время, через 3,5 года с момента окончания лечения, пациенту выполнена спермограмма, которая показала в эякуляте выраженное снижение количества сперматозоидов до 7 млн сперматозоидов в 1 мл (норма ВОЗ ⩾15 млн/мл), из них прогрессивно-подвижных (А+В) — 36% (норма ВОЗ ⩾32%), неподвижных 50% (норма ВОЗ ⩽30%), морфологически не измененных — 1% (норма ВОЗ по строгим критериям Крюгера ⩾4%): олиготератоастенозооспермия. Показатели половых гормонов: ФСГ — 9,9 мЕд/л (1,4—18,1), ЛГ — 5,92 мЕд/л (1,5—9,3), тестостерон — 9,52 нмоль/л (12—35), ингибин В — 78 пг/мл (120—470). Учитывая значимое ухудшение качества спермы после проведенного химиолучевого лечения, перспективы восстановления репродуктивной функции у пациента явно снижены.

Клинический случай 3

Пациент *С.*, 28 лет. С октября 2014 г. жалобы на головную боль, редко — на трудности при произношении слов. На МРТ головного мозга от 05.09.15 выявлена небольшая опухоль левой лобной доли, не накапливающая контрастного вещества.

30.11.15 проведено удаление опухоли (анапластическая астроцитома, WHO Grade III).

Учитывая морфологию опухоли, было принято решение о проведении химиолучевого лечения, до проведения которого пациент был информирован о риске развития бесплодия и возможности криоконсервации спермы. Пациент обратился в криобанк, где была исследована спермограмма, которая не показала отклонений от нормы, и была проведена процедура криоконсервации сперматозоидов.

В феврале—апреле 2016 г. проведен курс стереотаксической радиотерапии на установке Примус (линейный ускоритель с энергией фотонов 6 Мэв, оснащенный многолепестковым коллиматором). К мишени подведено 30 фракций по 2,1 Гр в изоцентре, суммарная доза облучения составила 63 Гр. Получал полихимиотерапию в режиме ломустин + винкристин + натулан (6 курсов), последний курс проведен в декабре 2016. Все три химиотерапевтических агента негативно влияют на сперматогенез, но больше всего этот эффект выражен у натулана.

В апреле 2018 г. обратился к врачу в связи с планированием рождения ребенка. Жалоб на снижение либидо, эректильной функции не предъявлял. Пациенту выполнена спермограмма, которая показала полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте (азооспермия). ФСГ 14,79 мМе/мл (0,95—11,95), тестостерон 25,53 нмоль/л (12—35). Ингибин В — 65 пг/мл (42—392), выявлено уменьшение суммарного объема яичек до 14 см^3 (норма 30 см^3). Учитывая высокий уровень ФСГ в сочетании с низким уровнем ингибина В, а также уменьшение тестикулярного объема, можно считать, что наличие у пациента азооспермии связано с первичным поражением герминативного эпителия в результате проведенной химиотерапии. Перспективы восстановления репродуктивной функ-



Алгоритм сохранения фертильности у мужчин с опухолями головного мозга.

ции весьма сомнительны. Однако, учитывая сохранность в криобанке криоконсервированной спермы, пациент имеет шансы иметь генетическое потомство.

Заключение

Нейрохирурги, а также онкологи и радиологи должны информировать пациентов с опухолями головного мозга о возможном риске развития гипогонадизма, бесплодия и сообщать им о возможности криоконсервации спермы, что увеличивает шансы иметь в будущем генетическое потомство.

Проведение криоконсервации спермы целесообразно у молодых, а также заинтересованных в репродуктивном потенциале пациентов:

1) при доброкачественных опухолях гипоталамо-гипофизарной области (аденомы гипофиза, краниофарингиомы и др.);

— с сохранной гонадотропной функцией до операции и высоким риском развития гипопитуитаризма (в том числе гипогонадизма);

— с гипогонадотропным гипогонадизмом после хирургического, лучевого или медикаментозного методов лечения при восстановлении качества спермы на фоне курса терапии гонадотропинами;

2) при злокачественных опухолях головного мозга любой локализации:

— перед проведением лучевого и/или химиотерапевтического лечения **(см. рисунок)**.

Сохранение фертильности мужчин с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга является частной, но актуальной медицинской задачей, позволяющей снизить репродуктивные потери в этой категории больных. Необходимо разрабатывать формы информированного согласия больных с предложением криоконсервации в ситуациях, когда лечащий врач предполагает ухудшение фертильности мужчины. Целесообразно проводить образовательные семинары для врачей, чьи специальности и возможные методы лечения сопряжены с влиянием на оплодотворяющую способность сперматозоидов мужчины. Необходимо введение ответственности врача, как «субъекта права» за сохранение фертильности мужчины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS.CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009—2013. *Neuro Oncol*. 2016 Oct 1;18(suppl_5):v1-v75. https://doi.org/10.1093/neuonc/now207
2. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 Jan 4;14:1. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7
3. Horne G, Atkinson AD, Pease EH, Logue JP, Brison DR, Lieberman BA. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: Case report. *Hum Reprod*. 2004 Apr 22;19(6):1448-1449. https://doi.org/10.1093/humrep/deh249 PMID: 15163644
4. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1017.e3-1017.e4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.015 PMID: 16213859
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России №107н от 30.08.12 (ред. от 11.06.15) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Электронный ресурс]. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Prikaz Minzdrava Rossii №107n on 30.08.12 № 107n (red. on 11.06.15) «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyu». URL: http://www.consultant. ru/document/cons_doc_LAW_142595/
6. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В., Тапильская Н.И., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Способы восстановления фертильности у онкологических больных. *Практическая онкология*. 2009;10:4(40):245-253. [Bystrova OV, Kalugina AS, Tsybatova EV, Tapil'skaya NI, Dinikina YuV, Lisyanskaya AS, Manikhas GM. Sposoby vosstanovleniya fertil'nosti u onkologicheskikh bol'nykh. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009;10:4(40):245-253. (In Russ.)].
7. Макарова Н.П., Романов А.Ю., Дусь Т.А., Калинина Е.А. Возможности и проблемы клинической эмбриологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических пациентов. *Практическая онкология*. 2017;18(3):275-284. [Makarova NP, Romanov AYu, Dus TA, Kalinina EA. Possibilities and problems of clinical embryology in IVF-patients with oncological diseases. *Prakticheskaya onkologiya*. 2017;18(3): 275-284. (In Russ.)].
8. *Сохранение фертильности мужчин*. Под ред. Жукова О.Б. М.: Специальное издательство медицинских книг. 2017. [Sokhranenie fertil'nosti muzhchin. Pod red. Zhukova OB. M.: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig. 2017. (In Russ.)].
9. Дедов И., Роживанов Р., Рожинская Л., Воронцов А., Курбатов Д. Половая функция мужчин с гормонально-активными и «неактивными» аденомами гипофиза. *Врач*. 2011;7:90-92. [Dedov I, Rozhivanov R, Rozhinskaya L, Vorontsov A, Kurbatov D. Sexual function in men with functioning and nonfunctioning pituitary adenomas. *Vrach*. 2011;7:90-92. (In Russ.)].
10. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(1):31-39.
11. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck-Peccoz P, Lania AG. Non- functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):823-829. https://doi.org/10.1530/eje.1.02298
12. Гиниятуллина Е.Н., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю. Репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии опухолевого генеза у мужчин (клинические случаи). *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008;2:59-63. [Giniyatullina EN, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Grigor'ev AYu. Reproduktivnye narusheniya pri giperprolaktinemii opukholevogo geneza u muzhchin (klinicheskie sluchai). *Vestnik reprod. zdorov'ya*. 2008;2:59-63. (In Russ.)].
13. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В., Файзуллаев Р.Б., Алексеев С.Н., Сиднева Ю.Г., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Клиническая картина, диагностика и результаты первичной медикаментозной терапии больших и гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии*. 2008;4:36-39. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, Kutin MA, Shkarubo AN, Fomichev DV, Faĭzullaev RB, Alekseev SN, Sidneva YuG, Tenedieva VD, Tropinskaya OF. Clinical presentation, diagnostics and results of primary conservative treatment of large and giant prolactin-

secreting pituitary adenomas. *Zh Vopr Neirokhir Im NN. Burdenko*. 2008;(4):36-39; discussion 39. (In Russ.)].

14. Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1031-1034.
15. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg*. 1999 Feb;90(2):251-257. https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.2.0251
16. Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Коновалов А.Н., Калинин П.Л., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И. Эндокринные нарушения при краниофарингиомах у взрослых до и после оперативного лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(5):61-62. [Klochkova IS, Astafieva LI, Konovalov AN, Kalinin PL, Kutin MA, Fomichev DV, Sharipov OI. Endocrine disorders with craniopharyngioma in adults before and after surgery. *Problems of endocrinology*. 2016;62(5):61-62. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/probl201662561-62
17. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2): 324-332. https://doi.org/ 10.1016/j.eururo.2012.04.048
18. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):113-122. https://doi.org/ 10.1159/000327584
19. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic -pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993 Jan 14;328(2):87-94.
20. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6355-6360. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1525
21. Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., Мельниченко Г.А., Мазеркина Н.А., Сыч Ю.П., Желудкова О.Г., Тенедиева В.Д., Погорелова А.С., Котляревская Е.Ю. Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(1):18-23. [Gubernatorova EE, Pavlova MG, Melnichenko GA, Mazerkina NA, Sych YuP, Zheludkova OG, Tenedieva VD, Pogorelova AS, Kotlyarevskaya EYu. Endocrine and reproductive abnormalities in the men treated for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in the childhood. *Problems of endocrinology*. 2014;60(1):18-23. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/probl201460118-23
22. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology; American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-2931. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5888
23. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914
24. Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Oct;163(10):879-886. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.112

Поступила 13.08.18

Комментарий

В статье авторами отмечено, что нейрохирургическое удаление опухолей, преимущественно гипоталамо-гипофизарной области, а также применение химио- и лучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга любой локализации может быть причиной гипогонадизма и бесплодия. Надежным методом сохранения фертильности мужчины в настоящее время является криоконсервация сперматозоидов, что увеличивает шансы иметь в будущем генетическое потомство. Однако до настоящего времени не разработаны стандарты взаимодействия между врачами-онкологами и репродуктологами. Поэтому данная статья является актуальной. Авторами представлены причины, вызывающие репродуктивные нарушения у пациентов с доброкачественными опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Более того, отмечено, что высокая частота гипогонадизма при опухолях гипоталамо-гипофизарной области сопровождается значительным снижением качества жизни, полового и репродуктивного потенциала мужчин. В литературе нет четких данных о целесообразности криоконсервации спермы у пациентов с доброкачественными опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Авторами показаны преимущества криоконсервации спермы в отличие от длительного лечения гонадотропинами. Важным аспектом статьи является информация о репродуктивных нарушениях у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, которые могут развиваться как на фоне лечения или сразу после него, так и спустя годы после его окончания. Авторами представлено 3 клинических случая с разной вероятностью того, что пациент может иметь свое генетическое потомство.

О.Г. Желудкова (Москва)

Комментарий

В статье затрагивается социально значимая проблема бесплодия у мужчин с опухолями головного мозга. Отсутствие возможности отцовства, продолжения своего рода может потенциально привести к разрушению семьи, снижению качества жизни, включая значимые эмоционально-личностные нарушения.

Пациенты с опухолями головного мозга в большинстве случаев приходят на первую консультация к врачу-нейрохирургу. Именно он определяет дальнейшую тактику диагностики и лечения пациента с опухолью головного мозга. К сожалению, большинство нейрохирургов не всегда информируют пациентов о возможности репродуктивных нарушений как после удаления доброкачественных опухолей гипоталамо-гипофизарной области, так и при различных видах лечения злокачественных опухолей головного и спинного мозга.

В настоящее время криоконсервация эякулята, ооцитов и эмбрионов рассматривается как стандартный метод сохранения фертильности в общей онкологии.

Перед проведением как нейрохирургического, так и химиотерапевтического/радиологического лечения больного репродуктивного возраста нейрохирургу и онкологу следует обсуждать с пациентом все способы сохранения фертильности, а при необходимости направлять его к врачу-репродуктологу.

В статье приводятся подробные описания 3 клинических случаев доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга у мужчин, лечение которых осложнилось развитием бесплодия. В 2 случаях была проведена криоконсервация сперматозоидов, что позволило 1 из пациентов стать отцом.

Статья крайне важна и интересна. В ней впервые поднята современная и актуальная тема сохранения репродуктивной функции у мужчин с опухолями мозга.

А.Х. Бекяшев (Москва)