

Добавляет
ценность диагнозу



СИНЭВО
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Акромегалия: репродуктивные аспекты патологии

Обзор руководства Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению акромегалии («Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly», American Association of clinical endocrinologists – AACE, 2011). Учитывая, что репродуктивные нарушения могут быть первыми клиническими проявлениями данного эндокринного заболевания, специалистам, ведущим таких пациентов, необходимо владеть информацией о современных алгоритмах скрининга и диагностики, включая лабораторное тестирование.

Традиционно считается, что акромегалия является редким эндокринным заболеванием. О диагностике специалисты задумываются при появлении костных проявлений (в первую очередь, изменений со стороны костей лицевого черепа и конечностей). При этом обследование пациентов, как правило, начинается с определения уровня соматотропного гормона (СТГ). Достаточно ли этого? Нужно ли помнить о данной патологии гинекологу?

В настоящее время одним из основных руководств по диагностике и лечению акромегалии во всем мире являются рекомендации ААСЕ за 2011 г. В данном документе указывается, что распространенность акромегалии составляет от 40 до 125 случаев, а заболеваемость – от 3 до 4 новых случаев на миллион населения. Отмечается, что целый ряд исследований, проведенных в последние годы, показывают более высокую распространенность. Например, в одном из исследований, в котором определение уровня сывроточного инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) проводилось на первичном этапе обследования пациентов с подозрением на акромегалию, отмечается, что распространенность данной патологии составила 1034 случая на миллион населения. Это свидетельствует о существующей на сегодня в мире проблеме гиподиагностики данного заболевания. Учитывая многообразие клинической картины, авторы указывают на необходимость широкого информирования о ранних проявлениях акромегалии врачей различных специальностей, а не только эндокринологов. Более того, также существует необходимость в проведении скрининговых лабораторных исследований с высокой диагностической чувствительностью для своевременного выявления ранних стадий заболевания у таких пациентов и направления их для дальнейшего наблюдения и лечения в специализированные эндокринологические центры. Серьезной проблемой является поздняя постановка диагноза: в среднем проходит 7-10 лет после появления первых симптомов, что приводит к ухудшению эффективности лечения акромегалии и коморбидных состояний, а также к снижению качества жизни. Кроме того, смертность больных акромегалией в 2-4 раза выше, чем в общей популяции: при отсутствии лечения около половины больных умирают в возрасте до 50 лет, из них около 50% от сердечно-сосудистых событий. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют сократить смертность в 2-5 раз. Средний возраст постановки диагноза – 40 лет, мужчины и женщины болеют примерно одинаково часто. Какая же полная клиническая картина акромегалии и у каких специалистов пациенты наблюдаются в течение этих 7-10 лет?

Нарушения со стороны репродуктивной системы
Именно нарушения в репродуктивной сфере являются первыми клиническими проявлениями этого серьезного эндокринного заболевания. В рекомендациях ААСЕ (2011) на этом делается особый акцент, поскольку нарушения в репродуктивной сфере определяют необходимость исключения репродуктологами диагноза акромегалии у данной категории пациентов. Репродуктивные расстройства обусловлены гипогонадотропными нарушениями и наличием гиперпролактинемии, а инсулинорезистентность, сопутствующая гиперсекреции СТГ, усугубляет возникающие проявления: у 70% женщин детородного возраста нарушается менструальный цикл, возникает аменорея, бесплодие, у 45% – развивается гиперпролактинемия, гирсутизм, упорные проявления себореи. У 50% мужчин наблюдается дефицит тестостерона, приводящий к нарушению потенции и вторичному бесплодию. Клинические проявления лактореи (связана с гиперпролактинемией или пролактиноподобным действием самого СТГ) могут наблюдаться как при гиперпролактинемии, так и при ее отсутствии, что необходимо учитывать при оценке уровня пролактина у данных пациентов.

Астенический синдром
У пациентов рано появляются усталость и слабость, которые зачастую расцениваются как результат возрастных изменений либо связываются с другими причинами.

Выраженная потливость
Наблюдается в 60% случаев, сопровождается неприятным запахом и является достаточно характерным клиническим проявлением акромегалии, требующим особого внимания.

Головная боль
Часто возникающая, преимущественно локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок. Обычно ярко выраженная, она имеет разную интенсивность и отмечается у половины пациентов с акромегалией. Как правило, связана с эффектом воздействия опухолевой массы на окружающие ткани.

Патологии со стороны органов зрения
При акромегалии наблюдаются дефекты полей зрения, снижение остроты зрения, атрофия зрительного нерва, также могут развиваться офтальмоплегия, птоз, иногда односторонний экзофтальм.

Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы
В первую очередь развивается артериальная гипертензия (в 40% случаев), различные кардиомиопатии, которые наблюдаются практически у каждого второго пациента (кардиомиопатия и бивентрикулярная гипертрофия миокарда), различные нарушения сердечного ритма, ИБС.

Эндокринопатии
• расстройства углеводного обмена: от нарушения толерантности к глюкозе (в 46% случаев) до сахарного диабета 2 типа

(56% пациентов с акромегалией), который характеризуется инсулинозависимостью;

• увеличение объема щитовидной железы как одно из проявлений висцеромегалии;

• узлы щитовидной железы с нарушением функции и без таковой: узлы были выявлены у 73% пациентов с помощью УЗИ в одном исследовании и у 87% – при пальпации в другом;

• центральный гипотиреоз с соответствующими симптомами, которые могут маскировать клинические проявления акромегалии;

• вторичный гиперпаратиреоз с клиническими симптомами нефролитиаза: развивается в 10-12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением, приводящим к необходимости повторных удалений камней.

Неврологические нарушения

Характерными проявлениями являются: синдром карпального канала (результат отека срединного нерва в области запястья, описывается у 64% пациентов и является одной из частых причин инвалидности и дискомфорта) и проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развиваются клинические проявления внутричерепной гипертензии и парез черепно-мозговых нервов. У части пациентов отмечаются снижение рефлексов, а также болевой и тактильной чувствительности.

Артропатии

Приблизительно 75% пациентов жалуются на боли в суставах различной интенсивности и на развивающиеся деформации суставов.

Разрастание мягких и костных тканей

Являются наиболее известными, однако проявляются они достаточно поздно, и, как указывается в руководстве, лишь в небольшом количестве случаев заболевание манифестирует этими признаками. Классические изменения черт лица, увеличение размера кистей и стоп, изменения со стороны челюстей с расширением промежутков между зубами и формированием неправильного прикуса. Отмечается макроглоссия, меняется тембр голоса.

Нарушения минеральной плотности костей

Изменения могут быть как в сторону ее повышения, так и понижения с соответствующими клиническими проявлениями: частые патологические переломы (58% пациентов), боль в костях, что обусловлено изменением уровня половых гормонов.

Новообразования

Отмечено, что у пациентов с акромегалией часто выявляются полипы толстого кишечника. Учитывая, что данная клиническая проблема достаточно актуальна, специалистам, занимающимся данной патологией, необходимо знать о том, что она может быть одним из проявлений акромегалии.

Синдром апноэ во сне

Присутствует примерно у 70% пациентов с акромегалией и практически у всех, кто страдает от храпа (≥90% случаев), является

одной из причин сердечно-сосудистых событий.

Психологические изменения

У пациентов отмечаются нарушения самооценки, межличностных отношений, социальная изоляция, тревога.

Диагностика акромегалии

Залогом своевременной диагностики акромегалии является формирование контингента пациентов, нуждающихся в обследовании. При этом широта клинических проявлений делает достаточно обширным перечень врачебных специальностей, представители которых могут сталкиваться с данной патологией. Важно вовремя заподозрить заболевание и после предварительной диагностики направить пациента для уточнения диагноза и лечения к эндокринологу. Существуют доступные и достаточно чувствительные лабораторные тесты, позволяющие на раннем этапе выявить наличие данного заболевания и с помощью биохимического анализа крови поставить диагноз акромегалии. Основными маркерами, рекомендованными в руководстве для первичного обследования и постановки диагноза, являются:

- определение уровня ИФР-1;
- определение уровня СТГ;
- пероральный тест с нагрузкой глюкозой (75 г), при проведении которого наблюдается подавление секреции СТГ.

Традиционно обследование пациентов с подозрением на акромегалию начинают с определения уровня СТГ. Однако на сегодняшний день первым и наиболее чувствительным тестом признано определение уровня ИФР-1. Уровень сывроточного ИФР-1 служит интегрированным маркером состояния секреции СТГ за прошедшие сутки, что очень важно для выявления гиперсекреции. Кроме того, ИФР не имеет выраженных циркадных изменений в уровне по сравнению с ритмом СТГ. Поэтому достаточно определения уровня ИФР-1 в одном образце в любое время дня, что весьма удобно и для пациента, и для врача. При обследовании пациентов необходимо придерживаться правила тестирования в одной лаборатории для возможности оценки не только уровня, но и динамики изменений; референтные пределы ИФР-1 должны быть распределены с учетом возраста и пола пациентов.

В общем уровне СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют друг с другом у пациентов с акромегалией: линейная зависимость между показателями СТГ и ИФР-1 при СТГ <20 нг/мл, при концентрации СТГ >40 нг/мл уровень ИФР-1 выходит на плато. Различные значения СТГ и ИФР-1 могут наблюдаться в 30% случаев, а это практически каждый третий пациент. Согласно руководству, наиболее распространенным расхождением является повышенный уровень ИФР-1 и нормальный уровень СТГ, и это, как полагают, наиболее часто наблюдается на ранних стадиях заболевания. Именно поэтому в исследовании, которое базировалось на первоначальном определении уровня ИФР-1, распространенность данной патологии наиболее высокая.

При направлении пациента на обследование или уже на этапе интерпретации

Продолжение на стр. 54.

Акромегалія: репродуктивні аспекти патології

Продолжение. Начало на стр. 53.

полученных результатов теста на ИФР-1 необходимо учитывать влияющие на его уровень факторы (увеличение наблюдается при беременности, тиреотоксикозе). К ложноотрицательным значениям приводят системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. Поэтому у пациентов с плохо контролируемым диабетом нормальные уровни ИФР-1 должны оцениваться с большой осторожностью, есть необходимость повторной оценки после улучшения гликемического профиля. Это касается и женщин, принимающих эстрогенсодержащие препараты, поэтому при получении нормальных уровней ИФР-1 и наличии сведений о приеме данных препаратов необходимо повторное тестирование в условиях их отмены.

Определение уровня СТГ является традиционным в практической медицине и широко применяемым. Известно, что секреция СТГ подвержена значительным колебаниям в течение дня и зависит от многих факторов. К увеличению секреции (ложноположительные результаты) приводят любые физические нагрузки, стресс, сон, болевой синдром, прием пищи, хронические заболевания (хронические заболевания печени, сахарный диабет, анорексия), поэтому интерпретировать повышенные результаты СТГ необходимо с учетом возможного влияния этих факторов. С другой стороны, короткий период полураспада (20 мин) приводит к быстрому удалению СТГ из кровеносного русла, снижению его уровня и получению нормальных показателей при

наличии патологии. В руководстве рекомендуется определять СТГ в течение 3 ч каждые 30 мин. При получении, по крайней мере, одного результата <1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза. Понятно, что это крайне обременительно как для пациента, так и для врача. В то же время наиболее критичным является получение ложноотрицательных результатов, которые могут подтолкнуть к исключению данной патологии.

Подавление секреции СТГ после введения глюкозы считается золотым стандартом для постановки диагноза акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин (в общей сложности до 120 мин) после введения 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ <1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. В настоящее время обсуждается рекомендация ввести как «порог отсечки» уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki et al., 2002) было показано наличие у 50% пациентов с акромегалией уровня СТГ <1 нг/мл при повышенном уровне ИФР-1. Диагноз акромегалии, однако, может быть исключен при СТГ <1 нг/мл и нормальных уровнях ИФР-1. При этом данный тест имеет свои ограничения при использовании у пациентов с сахарным диабетом.

Выводы

Акромегалія является клінічним синдромом, який в залежності від стадії прогресування може не проявлятися чіткими діагностичними ознаками. Руководство рекомендует врачам задуматься об этом диагнозе, особенно при

наличии у пациентов 2 или более из следующих состояний:

- впервые выявленный сахарный диабет;
- диффузная боль в суставах;
- впервые выявленная или резистентная к проводимому лечению гипертония;
- сердечные заболевания, включая би-вентрикулярную гипертрофию, систолическую и диастолическую дисфункцию;
- повышенная утомляемость;
- головная боль;
- кистевой туннельный синдром;
- синдром апноэ во сне;
- усиленное потоотделение;
- снижение остроты зрения;
- полипы толстой кишки;
- развитие неправильного прикуса.

Кроме того, нарушения в репродуктивной сфере могут быть первыми проявлениями данной эндокринной патологии, что указывает на целесообразность проведения дальнейшего обследования. Именно поэтому в клинических рекомендациях Эндокринологического общества по диагностике и лечению синдрома поликистоза яичников («Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome», An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2013) акромегалія указана как одна из патологий, которую необходимо исключить при постановке данного диагноза.

Алгоритм лабораторного обследования для ранней диагностики акромегалії включає визначення рівня ІФР-1, СТГ і проведення орального тесту подавлення с глюкозою. Визначення рівня сывороточного ІФР-1 є найбільш оптимальним методом інтегрованої оцінки секреції СТГ і рекомендовано

для ранньої діагностики і моніторингу пацієнтів з акромегалією. Певні рівні ІФР-1, базальний рівень СТГ $>0,4$ нг/мл і неспособність подавити секрецію СТГ <1 нг/мл (0,4 нг/мл як передбачуваний «порог відсічки» при умови, що є підвищені рівні ІФР-1) в тесті навантаження глюкозою є основою для біохімічного діагнозу акромегалії. На етапі попереднього обстеження пацієнтів з вищепереліченими клінічними симптомами лікаря, якщо він не ендокринолог, достатньо визначити тільки рівень ІФР-1, який найбільш інформативний на ранніх стадіях захворювання. При отриманні підвищених результатів необхідно направити пацієнта в спеціалізований ендокринологічний центр для подальшого обстеження. Після біохімічного аналізу крові проводиться топічна діагностика опухолі (МРТ гіпофіза с/без контрастного речовини, можливо КТ при наявності протипоказань к МРТ) і доповнювальні лабораторні дослідження гормонального статусу пацієнта, в частині визначення рівня пролактину для вибору подальшої тактики ведення пацієнта.

Література

1. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013 doi: 10.1210/jc.2013-2350.
2. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract, 2011.

37

Що більше підходить Вам?



Made in USA



Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів. 40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

cherokee

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г, ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32



Made in Ukraine



Пошито з інноваційних матеріалів за модними та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.

Doktoram

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — www.doktoram.com
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати найкращий медичний одяг американського та українського брендів

Переваги для лікарів

- Дихаючі тканини
- Великий вибір фасонів
- Широка палітра кольорів
- Регулярне оновлення колекцій
- До 200 прань
- Якість і комфорт для лікарів
- Доставка по всій Україні
- Зручна та безпечна покупка



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

>17'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості



RIQAS
INTERNATIONAL

DGKL
GERMANY

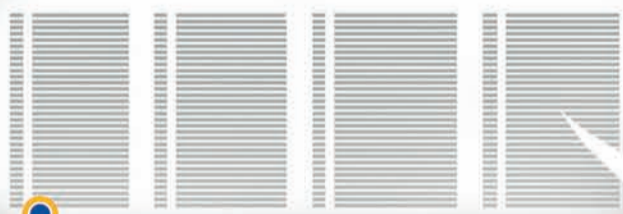
ISO-9001
СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

2005 **Соматотропний
гормон** (гормон росту, СТГ, HGH)

9016 **Інсуліноподібний
фактор росту-1**
(ІФР-1, IGF-1, соматомедин-С)

1574 **Пакет № 132**

**«Гормональні порушення
в репродуктивному здоров'ї»**
(5 показників; ФСГ, ЛГ,
ТТГ, пролактин, ІФР-1)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab