

Мужской фактор бесплодия: современные возможности лабораторной диагностики

О.В. РЫКОВА, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»



В статье представлен обзор международных эндокринологических руководств по диагностике нарушений репродуктивного здоровья эндокринного генеза у мужчин — гиперпролактинемии и акромегалии. Своевременная диагностика этих состояний возможна благодаря современным возможностям лаборатории.

Ключевые слова: бесплодие, гиперпролактинемия, акромегалия.

Согласно определению ВОЗ, бесплодным считается брак, при котором у женщины детородного возраста после 12 мес половой жизни без использования контрацептивов беременность не наступает. Причиной бесплодия могут быть нарушения репродуктивной системы у одного или обоих супругов. При этом как женский, так и мужской фактор могут быть причиной бесплодного брака в приблизительно одинаковом количестве случаев. Это определяет необходимость обязательного комплексного обследования в одинаковой мере обоих супругов, благодаря которому возможно назначить эффективную терапию. Лабораторная диагностика позволяет определить основные причины бесплодия и является необходимым инструментом в решении проблемы бесплодного брака в целом. В данной статье сфокусировано внимание на диагностике эндокринных заболеваний, которые могут быть причиной мужского бесплодия — гиперпролактинемии и акромегалии. Представлены основные положения современных руководств по ведению пациентов с вышеуказанной эндокринной патологией, базированные на принципах доказательной медицины [1, 2]. На основании этих документов определены необходимый объем и спектр диагностических исследований. При этом основное внимание сфокусировано на использовании скрининговых методов диагностики, позволяющих своевременно выявить пациентов с высоким риском наличия данной патологии и направить

их в специализированные эндокринологические отделения и центры для более углубленного обследования и лечения.

Гиперпролактинемия

Необходимость исключения гиперпролактинемии при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья чаще возникает у женщин. Однако не менее актуально исключение данной патологии у мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Это обусловлено тем фактом, что несмотря на соотношение частоты гиперпролактинемии у женщин и мужчин 1:6-10, частота макроадемом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления диагноза. Современным руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии является Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011) [1].

Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина гиперпролактинемии у мужчин обусловлена влиянием высоких уровней гормона (в первую очередь на репродуктивную систему) и эффектом давления опухолевой массы на окружающие структуры.

- Нарушения со стороны репродуктивной системы: снижение либидо и эректильная дисфункция являются одними из первых клинических проявлений. По мере прогрессирования патологического процесса развиваются

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

клиника вторичного гипогонадизма, бесплодие, гинекомастия, которая в 20-25% случаев сопровождается лактореей.

- В результате гормональных нарушений развиваются метаболические изменения: гиперинсулинемия, ожирение, остеопороз.
- Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение его остроты) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.
- Психоэмоциональные нарушения.

Диагностика гиперпролактинемии

Согласно руководству, современный алгоритм диагностики гиперпролактинемии включает следующее [1].

- Определение уровня пролактина. Рекомендовано проведение однократного исследования концентрации пролактина при условии исключения факторов, влияющих на его уровень (стресс, чрезмерные физические нагрузки). Необходимо обязательно учитывать лекарственный анамнез. Так, рекомендовано отменить (по возможности) или перейти на прием препаратов, которые не влияют на уровень пролактина на протяжении 3 дней.
- При выявлении повышенного уровня пролактина и отсутствии характерных для гиперпролактинемии симптомов рекомендовано определение уровня макропролактина. В ретроспективных исследованиях установлено, что в 40% случаях всех гиперпролактинемических состояний отмечалась макропролактинемия.
- Рекомендовано исключение других параселлярных образований, почечной недостаточности, гипотиреоза для определения тактики ведения пациентов при гиперпролактинемии. Особое внимание уделяется гипотиреозу, так как низкий уровень тиреоидных гормонов наряду с повышенным синтезом тиреолиберина приводит к повышенному образованию пролактина. При этом нормализация уровня последнего возможна только при эффективной заместительной терапии.
- Учитывая тот факт, что у 50% пациентов с гиперсекрецией соматотропина отмечается гиперпролактинемия, необходимо исключение акромегалии.

Акромегалия

Согласно руководству Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly (2011) [2], одними из первых клинических проявлений акромегалии являются нарушения в репродуктивной сфере, что определя-

ет необходимость своевременного исключения данного эндокринного заболевания как причины бесплодия.

Клиника акромегалии

Клинические проявления акромегалии являются результатом:

- влияния длительной гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) и, как следствие, повышенных уровней факторов роста, прежде всего инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1);
- развивающегося гипопитуитаризма;
- воздействия опухолевой массы на окружающие ткани.

При данной патологии отмечается следующая клиническая симптоматика.

Нарушения со стороны репродуктивной системы. В руководстве [2] отмечено, что в большинстве случаев первыми клиническими проявлениями акромегалии являются нарушения репродукции вследствие развития гипогонадотропного гипогонадизма и гиперпролактинемии. Так, у мужчин в 50% случаев развивается дефицит тестостерона, сопровождающийся разнообразными клиническими проявлениями: снижением либидо, нарушением потенции, изменением оволосения андрогензависимых зон и развитием вторичного бесплодия. Гиперпролактинемия (обусловленная пролактиноподобным действием СТГ и/или развитием пролактиномы) проявляется гинекомастией, галактореей.

Нарушения углеводного обмена. У таких пациентов отмечается нарушение толерантности к глюкозе (в 46% случаев), развитие сахарного диабета 2-го типа.

Увеличение объема щитовидной железы как одно из проявлений висцеромегалии, появление узлов в щитовидной железе на фоне нормальной или нарушенной функции, центральный гипотиреоз с соответствующими проявлениями, которые могут маскировать симптомы акромегалии.

Вторичный гиперпаратиреоз с клиникой нефролитиаза развивается в 10-12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением мочекаменной болезни и необходимостью повторного удаления камней.

Астенический синдром: у таких пациентов рано появляются усталость и слабость.

Выраженная потливость – один из характерных клинических симптомов данного заболевания, наблюдающийся в 60% случаев.

Головная боль, на которую жалуются около половины пациентов. Она локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок, имеет различную интенсивность, зачастую сильно выраженная, изнуряющая.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Нарушения со стороны органов зрения: снижение его остроты, дефекты полей зрения, атрофия зрительного нерва. Также может развиваться офтальмоплегия, птоз, иногда односторонний экзофтальм.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: в первую очередь артериальная гипертензия (в 40% случаев), различные кардиомиопатии, нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца.

Неврологические нарушения — синдром карпального канала (результат отека срединного нерва в области запястья), проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развивается клиника внутрочерепной гипертензии, пареза черепно-мозговых нервов. У части пациентов наблюдается снижение рефлексов, болевой и тактильной чувствительности.

Артропатии. Приблизительно у 75% пациентов отмечается суставной болевой синдром различной интенсивности, развивается деформация суставов.

Разрастание мягких и костных тканей. Это наиболее известные клинические проявления акромегалии, однако появляются они достаточно поздно лишь в небольшом количестве случаев. В руководстве [2] отмечено, что заболевание манифестирует такими классическими изменениями внешности, как увеличение размера кистей и стоп, деформация челюстно-лицевого аппарата с расширением промежутков между зубами, формирование неправильного прикуса. Отмечается макрогlossия, изменяется тембр голоса.

Нарушение минеральной плотности костей. Изменения могут быть как в сторону повышения плотности костной ткани, так и ее понижения с соответствующей клиникой: частые патологические переломы (у 58% пациентов), боль в костях. Это обусловлено дисбалансом уровней половых гормонов.

Новообразования. Отмечено, что у пациентов с акромегалией часто выявляют полипы толстого кишечника.

Синдром сонных апноэ. Присутствует примерно у 70% пациентов с акромегалией и практически у всех, кто храпит (более чем в 90% случаев), является одной из причин фатальных сердечно-сосудистых событий.

Психологические изменения. У пациентов отмечаются нарушения самооценки, трудности в межличностных отношениях, социальная изоляция, тревожность.

Диагностика акромегалии

Основными диагностическими маркерами, которые рекомендованы для первичного обследования и подтверждения или исключения акромегалии, являются следующие [2]:

- определение уровня ИФР-1;
- измерение уровней СТГ;
- тест подавления секреции СТГ при пероральном нагрузочном тесте глюкозой 75 г.

На сегодняшний день наиболее чувствительным тестом является определение уровня ИФР-1. Данный показатель служит интегрированным маркером состояния секреции СТГ за предыдущие сутки и не имеет выраженных циркадных изменений, свойственных СТГ. Для первичного скрининга рекомендовано определение уровня ИФР-1 в одном образце в любое время дня, что удобно и для больного, и для врача. При обследовании пациентов необходимо придерживаться правила тестирования в одной лаборатории для возможности оценки не только уровня, но и динамики изменений. При этом референтные границы уровня ИФР-1 должны быть распределены по возрасту и полу. Следует отметить, что показатели СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют друг с другом у пациентов с акромегалией. Так, при концентрации СТГ < 20 нг/мл между уровнем СТГ и ИФР-1 сохраняется линейная зависимость, а при уровне СТГ > 40 нг/мл показатель ИФР-1 выходит на уровень плато. Различные значения СТГ и ИФР-1 могут наблюдаться в 30% случаев, а это практически каждый третий пациент. Наиболее распространенными расхождениями, как указано в руководстве, является повышенный уровень ИФР-1 при нормальной концентрации СТГ. Наиболее часто такое явление наблюдается на ранних стадиях заболевания. Именно поэтому в исследовании, которое базировалось на первоначальном определении уровня ИФР-1, отмечается наиболее высокая распространенность данной патологии.

При направлении пациента на обследование или при интерпретации уже полученных результатов определения ИФР-1 необходимо учитывать факторы, влияющие на его уровень. Так, ложноположительные результаты могут быть получены на фоне имеющегося у пациента тиреотоксикоза. Пониженный уровень ИФР-1 при акромегалии, т.е. ложноотрицательный результат теста, возможен при наличии у пациента системного заболевания, катаболического синдрома, печеночной или почечной недостаточности, дефицита питания и наличия сахарного диабета. Поэтому у больных с плохо контролируемой гликемией нормальные уровни ИФР-1 должны интерпретироваться с большой осторожностью. Необходимо повторно оценивать показатель ИФР-1 после улучшения гликемического профиля.

Определение уровня СТГ для оценки соматотропной функции гипофиза является традиционным и широко распространенным методом.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Доказано, что секреция данного гормона подвержена значительным колебаниям в течение дня и зависит от многих факторов. К повышению продукции СТГ (ложноположительные результаты) приводят любые физические нагрузки, стресс, сон, болевой синдром, прием пищи, некоторые заболевания (хроническая патология печени, сахарный диабет, анорексия). Поэтому интерпретировать повышенные уровни СТГ необходимо с учетом возможного влияния этих факторов. С другой стороны, короткий период полураспада (20 мин) СТГ приводит к быстрому выведению его из кровеносного русла и снижению его уровня до нормальных показателей при отсутствии патологии. В руководстве рекомендовано определение СТГ каждые 30 мин в течение 3 ч. Наличие хотя бы одного результата со значением СТГ < 1 нг/мл свидетельствует о нормальной секреторной активности гипофиза. Естественно, что такая методика крайне обременительна как для пациента, так и для врача. В то же время более критичным является получение ложноотрицательных результатов, которые могут способствовать неправомерному исключению данной патологии.

Подавление секреции СТГ в нагрузочном тесте с пероральным приемом 75 г глюкозы считается золотым стандартом для установления диагноза акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин в течение 2 ч после приема 75 г глюкозы. Отсутствие снижения уровня СТГ < 1 нг/мл в нагрузочном тесте с глюкозой является диагностическим критерием акромегалии. Сегодня обсуждается вопрос касательно введения рекомендации по установлению порогового значения СТГ на уровне 0,4 нг/мл. Это обусловлено тем, что в нескольких исследованиях (Dimaraki et al.) у половины пациентов с акромегалией уровень СТГ был < 1 нг/мл при повышенных уровнях ИФР-1. Диагноз акромегалии может быть исключен при концентрации СТГ < 1 нг/мл и нормальных значениях ИФР-1. Однако данный тест имеет ограничения в использовании у пациентов с сахарным диабетом.

Выводы

Учитывая, что гиперпролактинемия и акромегалия могут приводить к снижению фертильности вследствие развивающегося вторичного гипогонадизма и нуждаются в специфическом лечении, своевременное выявление данных эндокринных нарушений является необходимым в комплексе обследования при бесплодии. При выявлении изменений в лабораторных тестах, характерных для вышеописанной патологии, больного следует направить в специализированный эндокриноло-

гический центр для дальнейшего обследования и лечения. Наиболее оптимальными тестами для первичного обследования пациентов являются следующие.

- Для подтверждения/исключения гиперпролактинемии: оценка уровня пролактина при условии отсутствия факторов (физиологических, медикаментозных), влияющих на его уровень. При обнаружении гиперпролактинемии следует исключить патологию щитовидной железы (определение тиреотропного гормона), почечную недостаточность и макропролактинемиию.
- С целью подтверждения/исключения акромегалии следует определить уровень ИФР-1 (диагностический тест первой линии). В случае его повышения – провести тест на подавление секреции СТГ при пероральном приеме 75 г глюкозы.

Список использованной литературы

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96 (2): 273-288.
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;17 (Suppl. 4).

Чоловічий фактор безпліддя: сучасні можливості лабораторної діагностики

О.В. Рикова

У статті представлено огляд міжнародних ендокринологічних керівництв з діагностики ендокринних причин порушень з боку репродуктивного здоров'я у чоловіків – гіперпролактинемії, акромегалії. Своєчасна діагностика цих станів можлива завдяки сучасним можливостям лабораторії.

Ключові слова: безпліддя, гіперпролактинемія, акромегалія.

Male factor infertility: modern possibilities of laboratory diagnostics

O.V. Rykova

The article presents an overview of international guidelines for the diagnosis of endocrine causes of the men's reproductive health disorders – hyperprolactinemia and acromegaly. Timely diagnosis of this pathology is possible with a help of modern laboratory methods.

Keywords: infertility, hyperprolactinemia, acromegaly.

Р

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»