

# Мужской фактор бесплодия. Современные возможности лабораторной диагностики

**О.В. Рыкова**

Компания «Синэво»

**В статье представлен обзор международных эндокринологических руководств по определению эндокринных причин нарушений со стороны репродуктивного здоровья у мужчин (гиперпролактинемии и акромегалии), своевременная диагностика которых возможна благодаря современным возможностям лаборатории.**

**Ключевые слова:** бесплодие, гиперпролактинемия, акромегалия.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) бесплодным считается брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность после 12 мес совместной половой жизни без использования средств контрацепции. Причиной бесплодия могут быть нарушения репродуктивной системы у одного или обоих супругов. При этом женский и мужской фактор служат причиной бесплодия в браке в приблизительно одинаковом проценте случаев. Это определяет необходимость обязательного комплексного обследования обоих супругов в равной мере для определения объема эффективного лечения. Лабораторная диагностика позволяет выявить основные причины и является необходимым инструментом в решении проблемы бесплодного брака в целом. В данной статье сделан акцент на исключении эндокринных заболеваний, которые могут быть причиной мужского бесплодия: гиперпролактинемии и акромегалии. При подготовке статьи использованы современные руководства по ведению пациентов с указанной выше эндокринной патологией, основанные на принципах доказательной медицины. Объем и спектр диагностических исследований приведен согласно данным документам, при этом основное внимание уделяется скрининговым методам, позволяющим своевременно выделить пациентов с высоким риском наличия данной патологии и направить в специализированные эндокринологические центры для более углубленного обследования и проведения лечения.

## Гиперпролактинемия

Данная патология чаще исключается у женщин при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья, однако, не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями сексуального здоровья и репродукции, потому что при соотношении 1:6-10 (женщины: мужчины) установлено, что частота макроадемом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления диагноза. Современным руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии сегодня является «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (First published in Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96(2): 273–288).

### Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определена, с одной стороны, влиянием высоких уровней пролактина (в первую очередь, на репродуктивную систему), а, с другой стороны, за счет влияния опухолевой массы на окружающие структуры:

- нарушения со стороны репродуктивной системы – снижение либидо и эректильная дисфункция одни из первых клинических проявлений, которые дополняется по мере прогрессирования заболевания клиникой вторичного гипогонадизма, гинекомастией, в 20–25% случаев с лактореей;
- в результате гормональных нарушений развиваются метаболические нарушения – гиперинсулинемия, ожирение, остеопороз;
- головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры;
- психоэмоциональные нарушения.

### Диагностика гиперпролактинемии

Согласно руководству современный алгоритм диагностики гиперпролактинемии включает:

Определение уровня пролактина, рекомендовано однократное определение при условии исключения факторов влияния на его уровень – стресса, чрезмерных физических нагрузок. Необходимо обязательно учитывать лекарственный анамнез, рекомендовано отменить (при возможности) или перейти на препараты, которые не влияют на уровень пролактина на 3 дня.

При выявлении повышенного уровня пролактина и отсутствии характерных симптомов рекомендовано проводить определение уровня макропролактина – ретроспективно установлено, что в 40% случаев гиперпролактинемических состояний отмечалась макропролактинемия.

Исключение почечной недостаточности, гипотиреоза и других параселлярных образований при выявлении гиперпролактинемии для определения тактики ведения пациентов. Особое внимание акцентировано на гипотиреозе, при котором низкий уровень тиреоидных гормонов через усиленный синтез тиреолиберина приводит к повышенному образованию пролактина и нормализация уровня последнего возможна только при эффективной заместительной терапии гипотиреоза.

Учитывая, что у 50% пациентов с гиперсекрецией гормона роста отмечается гиперпролактинемия, необходимо исключение акромегалии.

## Акромегалия

Согласно руководству «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, одними из первых клинических проявлений акромегалии являются нарушения в репродуктивной сфере, что определяет необходимость своевременного исключения данного эндокринного заболевания.

### Клиника акромегалии

Клинические проявления акромегалии являются результатом влияния длительной гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) и, как следствие, повышенных уровней ростовых факторов, прежде всего, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), развивающегося гипопитуитаризма и эффектами воздействия опухолевой массы на окружающие ткани:

- нарушения со стороны репродуктивной системы. В руководстве отмечается, что в большинстве случаев клиника акромегалии начинается с нарушений в данной системе организма в результате развития гипогонадотропного гипогонадизма и гиперпролактинемии – у мужчин в 50% развивается дефицит тестостерона, приводящий к разнообразным клиническим проявлениям – снижению либидо, нарушению потенции, изменению оволосения андрогензависимых зон, вторичному бесплодию. Гиперпролактинемия (обусловленная пролактиноподобным действием самого гормона роста и/или развитием пролактиномы) проявляется развитием гинекомастии, галактореи;

- нарушения углеводного обмена: нарушения толерантности к глюкозе (в 46% случаев), сахарный диабет-2го типа;

- увеличение объема щитовидной железы как одно из проявлений висцеромегалии, узлы щитовидной железы с или без нарушения функции, центральный гипотиреоз с соответствующей клиникой, которая может маскировать клинику акромегалии;

- вторичный гиперпаратиреоз с клиникой нефролитиаза – развивается в 10–12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением мочекаменной болезни, приводящим к необходимости повторных удалений камней;

- астенический синдром – рано появляются усталость и слабость;

- выраженная потливость один из характерных клинических симптомов данного заболевания, наблюдающийся в 60% случаев;

- головная боль отмечается у половины пациентов – боль локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок, имеет разную интенсивность, часто выраженная, изнуряющая;

- снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, атрофия зрительного нерва, могут развиваться офтальмоплегия, птоз, иногда односторонний экзофтальм;

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

- неврологические нарушения – синдром карпального канала (результат отека среднего нерва в запястьи), проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развивается клиника внутричерепной гипертензии, парезов черепно-мозговых нервов. У части пациентов отмечается снижение рефлексов, болевой и тактильной чувствительности;

- артропатии – приблизительно у 75% пациентов присутствует различной интенсивности боль в суставах, развиваются деформации суставов;

- разрастание мягких и костных тканей. Это наиболее известные проявления, однако, возникают они достаточно поздно, лишь в небольшом проценте случаев, как указывается в руководстве, заболевание манифестирует данными признаками. Классические изменения внешности, увеличение размера кистей и стоп, изменения со стороны челюсти с расширением промежутков между зубами, формирование неправильного прикуса. Отмечается макроглоссия, меняется тембр голоса;

- нарушения минеральной плотности костей. Изменения могут быть как в сторону повышения, так и снижения, с соответствующей клиникой – частые патологические переломы (у 58% пациентов), боль в костях, что обусловлено нарушениями со стороны уровня половых гормонов;

- новообразования. Отмечено, что у пациентов с акромегалией часто выявляют полипы толстой кишки;

- синдром апноэ во сне. Присутствует примерно у 70% пациентов с акромегалией и практически у всех, кто храпит

(в более чем 90% случаев), является одной из причин фатальных сердечно-сосудистых событий;

- психологические изменения. У пациентов отмечают нарушения в самооценке, в межличностных отношениях, социальную изоляцию, тревогу.

### Диагностика акромегалии

Основными маркерами, рекомендованными в руководстве для первичного обследования и установления диагноза, являются:

- Определения уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1);

- Определение уровней СТГ;

- Тест подавления секреции СТГ в пероральном тесте нагрузки глюкозой 75 г.

На сегодняшний день наиболее чувствительным тестом является определение уровня ИФР-1. Уровень сывороточного ИФР-1 служит интегрированным маркером состояния секреции СТГ за предыдущие сутки и не имеет выраженных циркадных изменений в уровне по сравнению с ритмом СТГ. Для первичного скрининга рекомендовано определение уровня ИФР-1 в одном образце, в любое время дня – это 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 по возрасту и полу. В общем, уровни СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют друг с другом у пациентов с акромегалией: линейная зависимость между уровнем СТГ и ИФР-1 при СТГ ниже 20 нг/мл, при уровне СТГ выше 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. Наиболее распространенными расхождениями, как указано в руководстве, 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 при интерпретации полученных результатов ИФР-1 необходимо учитывать следующие факторы влияния на его уровень: ложноположительные результаты могут быть при тиреотоксикозе. К снижению уровня, т.е. к ложноотрицательным значениям, приводят системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. Поэтому, у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом, нормальные уровни ИФР-1 следует оценивать с большой осторожностью, повторно их оценивать необходимо после улучшения гликемического профиля.

Определение уровня СТГ для оценки соматотропной функции гипофиза является традиционным и широко применяется. Известно, что секреция данного гормона 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, некоторые 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 и снижению уровня гормона и получению нормальных показателей при наличии патологии. В руководстве рекомендуется определять СТГ в тече-

ние 3 ч каждые 30 мин и при получении, по крайней мере, одного результата менее 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 критичными являются ложноотрицательные результаты, которые могут подтолкнуть к исключению данной патологии.

Подавление секреции СТГ в тесте с пероральной нагрузкой 75 г глюкозы считается «золотым стандартом» для установления диагноза акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин в течение 120 мин после приема 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ менее 1 нг/мл является диагностическим критерием акромегалии. Сегодня обсуждается рекомендация ввести как порог отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki и др.) было показано наличие у 50% пациентов с акромегалией уровня СТГ ниже 1 нг/мл при повышенных уровнях ИФР-1. Диагноз акромегалии, однако, может быть исключен при СТГ менее 1 нг/мл и нормальных уровнях ИФР-1. Но данный тест имеет свои ограничения в применении у пациентов с сахарным диабетом.

**Чоловічий фактор безпліддя.  
Сучасні можливості лабораторної діагностики  
О.В. Рыкова**

У статті представлений огляд міжнародних ендокринологічних керівництв з визначення ендокринних причин порушень з боку репродуктивного здоров'я у чоловіків (гіперпролактинемії, акромегалії), своєчасна діагностика яких можлива завдяки сучасним можливостям лабораторії.

**Ключові слова:** безпліддя, гіперпролактинемія, акромегалія.

**ВЫВОДЫ**

Учитывая, что гиперпролактинемия и акромегалия могут приводить к бесплодию в результате развивающегося вторичного гипогонадизма и каждая из этих патологий требует специфического лечения, своевременное выявление данных эндокринных причин является необходимым в комплексе обследования при бесплодии. При выявлении изменений в лабораторных тестах, характерных для патологии, пациент должен быть направлен в специализированный эндокринологический центр для дальнейшего обследования и лечения. Наиболее оптимальными тестами первичного обследования пациентов являются:

- для исключения гиперпролактинемии – оценка уровня пролактина в условиях исключения факторов, которые могут привести к увеличению уровня гормона (физиологических, медикаментозных). При обнаружении гиперпролактинемии исключение патологии щитовидной железы (ТТГ), почечной недостаточности и макропролактинемии;
- для исключения акромегалии – определение уровня ИФР-1 как теста первой линии и в случае получения повышенных уровней проведение теста подавления секреции СТГ в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы.

**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 which is possible with a help of modern laboratory methods.

**Key words:** infertility, hyperprolactinemia, acromegaly.

**Сведения об авторе**

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

**СПИСОК 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).

Статья поступила в редакцию 25.02.2015

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются  
в Медицинской лаборатории Синэво**