

Современные лабораторные возможности обследования мужчин с эректильной дисфункцией

О.В. Рыкова

Компания «Синэво», г. Киев

В статье представлен обзор международных эндокринологических руководств по диагностике эндокринных заболеваний, одним из клинических проявлений которых является эректильная дисфункция. Своевременная диагностика и проведение специфического лечения данных заболеваний позволит достичь эффективности лечения данного расстройства, которое значительно снижает качество жизни мужчины.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, андрогенный дефицит, бесплодие, гиперпролактинемия, акромегалия, синдром Кушинга.

Актуальность проблемы диагностики и лечения эректильной дисфункции у мужчин с каждым годом увеличивается, несмотря на успехи современной андрологии. По данным литературы, практически каждый второй мужчина (53–55%) в возрасте старше 45 лет имеет данное расстройство. При такой распространенности можно говорить об эректильной дисфункции как одной из эпидемий XXI века. Эффективность оказания помощи мужчинам с эректильной дисфункцией определяется как своевременным выявлением данного расстройства, так и установлением причин его развития. Что касается эндокринных причин, то в первую очередь исключение данных заболеваний, которые требуют специфического лечения, а в некоторых ситуациях – хирургического, позволит не только изменить качество жизни мужчины, но и предотвратить более серьезные последствия для здоровья, связанные с основным заболеванием.

Заболеваний, сопровождающихся эректильной дисфункцией, на сегодня известно достаточно много. Это в первую очередь сахарный диабет, атеросклероз и артериальная гипертензия, однако одним из важных факторов, приводящих к данному нарушению, является развивающийся андрогенный дефицит, возможно связанный как с возрастными изменениями, так и являющийся результатом наличия эндокринных заболеваний (при которых развивается вторичный гипогонадизм), в частности таких, как гиперпролактинемия, синдром Кушинга, акромегалия, патология щитовидной железы и другие. Именно лабораторные методы позволяют своевременно выявлять данные эндокринопатии и устанавливать биохимический диагноз, который определяет необходимость проведения инструментальных методов топической диагностики. При подготовке данной статьи использованы последние актуальные руководства, основанные на принципах доказательной медицины, и освещены вопросы диагностики акромегалии, синдрома Кушинга и гиперпролактинемии. И объемы, и спектры диагностических исследований приводятся согласно данным документам, при этом основной акцент направлен на скрининговые методы, позволяющие своевременно выделить пациентов с высоким риском наличия данных патологий. Задача каждого специалиста, который ведет пациента с эректильной дисфункцией, провести данное скрининговое обследование, позволяющее выявить тех мужчин, у которых высокая вероятность того или иного эндокринного

заболевания, и направить в специализированный эндокринологический центр для дальнейшего обследования и проведения соответствующего лечения.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

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 со стороны сексуального здоровья и репродукции, потому что при соотношении 1:6–10 (женщины: мужчины) установлено, что частота макроаденом 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.

1. 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.

2. Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.

3. 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% случаях гиперпролактинемических состояний отмечалась макропролактинемия.

- Рекомендовано 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.

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

АКРОМЕГАЛИЯ

Традиционно считается, что акромегалия является редким эндокринным заболеванием, о диагностике которого клиницисты задумываются при появлении костных признаков (в первую очередь изменений со стороны костей лицевого черепа и конечностей), а обследование пациентов, как правило, начинается с определения уровня соматотропного гормона (СТГ). Достаточно ли этого?

Согласно принятому в мировом эндокринологическом обществе на сегодня руководству по диагностике и лечению акромегалии «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, распространенность акромегалии составляет от 40 до 125 случаев, а заболеваемость от 3 до 4 новых случаев на миллион населения, средний возраст установления диагноза 40 лет, мужчины и женщины приблизительно одинаково часто болеют. Однако результаты целого ряда исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о более высокой распространенности: в исследовании по определению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) распространенность составила 1034 случая на миллион населения. Это является свидетельством существующей проблемы гиподиагностики данного заболевания, связанной с традиционным скрининговым определением случайного уровня СТГ и низкой настороженностью клиницистов в отношении наличия у пациентов данного заболевания. Критическими проблемами являются позднее установление диагноза и высокая смертность пациентов: в среднем проходит 7–10 лет после появления первых симптомов до установления диагноза, а смертность в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, при этом около половины больных умирают в возрасте до 50 лет и приблизительно в половине случаев от сердечно-сосудистых событий. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют на сегодняшний день сократить смертность в 2–5 раз.

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:

1. 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 как результата сдавливания гипофиза опухолевой массой 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.

2. Эндокринопатии:

- **нарушения углеводного обмена** – от нарушения толерантности к глюкозе (в 46% случаев) до сахарного диабета 2-го типа (56% пациентов с акромегалией);
- **патология щитовидной железы:** увеличение объема как одно из проявлений висцеромегалии, узлы с нарушением функции и без таковой (до 87%), центральный гипотиреоз с соответствующей клиникой;
- **вторичный гиперпаратиреоз с клиникой нефролитиаза** – развивается в 10–12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением мочекаменной болезни, приводящим к необходимости повторных удалений камней.

3. Астенический синдром. Рано появляются усталость и слабость, которые расцениваются как результат либо возрастных изменений, либо связываются с другими причинами.

4. Выраженная потливость и неприятный запах. Один из характерных клинических симптомов данного заболевания, наблюдающийся в 60% случаев.

5. Головная боль. Отмечается у половины пациентов, до конца не ясен механизм развития, частично обусловлен эффектом воздействия опухолевой массы на окружающие ткани. Боль локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок, имеет разную интенсивность, часто выраженная, изнуряющая.

6. Патология со стороны зрения. Появляется снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, атрофия зрительного нерва.

7. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. В первую очередь артериальная гипертензия (в 40% случаев), различные кардиомиопатии (в 50%) – кардиомиопатия и бивентрикулярная гипертрофия миокарда, нарушения сердечного ритма, ИБС.

8. Неврологические нарушения. Синдром карпального канала (результат отека среднего нерва в запястье, описывается у 64% пациентов и является одной из частых причин инвалидности и дискомфорта) и проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развивается клиника внутрочерепной гипертензии, парезов черепно-мозговых нервов. У части пациентов отмечается снижение рефлексов, болевой и тактильной чувствительности;

9. Артропатии. Приблизительно у 75% пациентов присутствует различной интенсивности боль в суставах, развиваются деформации суставов.

10. Разрастание мягких и костных тканей. Это наиболее известные проявления, однако, появляются они достаточно поздно, лишь в небольшом проценте случаев, как отмечено 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.

11. 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.

12. Новообразования. Отмечено, что у пациентов с акромегалией часто выявляют полипы толстой кишки.

13. 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 синдрома внезапной смерти.

14. Психологические изменения. У пациентов отмечают нарушения в самооценке, в межличностных отношениях, социальная изоляция, тревога.

Диагностика акромегалии

Согласно руководству современный алгоритм диагностики акромегалии включает:

- На первом этапе обследования при подозрении на наличие акромегалии наиболее чувствительным тестом признана оценка уровня инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1, соматомедин – С), который является показателем секреции СТГ за предыдущие сутки и не имеет выраженных циркадных изменений по сравнению с ритмом гормона роста. Дискордантные значения (нормальные уровни СТГ и повышение ИФР-1) могут наблюдаться в 30% случаев на ранних стадиях заболевания.
- Определение уровня СТГ в течение 3 ч каждые 30 мин и при получении, по крайней мере, одного результата менее 1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза.
- «Золотым стандартом» для установления диагноза акромегалии признана оценка степени подавления секреции СТГ в тесте с оральной нагрузкой 75 г глюкозы: 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 более низкий уровень в 0,4 нг/мл для повышения диагностической чувствительности пробы. Но данный тест имеет ограничения в применении у пациентов с сахарным диабетом.

**СИНДРОМ КУШИНГА
(синдром гиперкортицизма)**

Несмотря на то что проявления гиперкортицизма встречаются чаще, чем акромегалия, практические врачи вспоминают о нем только при развитии развернутой клинической картины и проблема своевременного выявления с ранних стадий актуальна, как и для акромегалии. С другой стороны, существуют проблемы гипердиагностики синдрома Кушинга при таких широко распространенных заболеваниях, сопровождающиеся функциональным гиперкортицизмом, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, алкоголизм. Распространенная практика применения глюкокортикоидов (до 1% населения) приводит к возможности развития экзогенного (ятрогенного) синдрома Кушинга с соответствующей клинической картиной, однако не требующей специфического лечения. Использование недостаточно специфичных методов диагностики (прежде всего, лабораторных) может приводить к ложному диагнозу синдрома Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

Основные современные принципы диагностики синдрома Кушинга отражены в руководстве Американского общества эндокринологов «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540). В руководстве указывается, что эндогенный синдром Кушинга является достаточно редким заболеванием – для европейской популяции всего 2–3 случая на 1 млн населения в год, но, учитывая, что пациенты с данной патологией подвержены высокому риску смертности (в 5 раз больше, чем в общей популяции), в первую очередь, в результате развития инфаркта, инсульта или сепсиса, следует ответственно подходить к формированию контингента пациентов для исключения данного заболевания – неустановленный диагноз опасен для пациента летальными исходами, а ложный диагноз – ненужными обследованиями, вмешательствами и неадекватным лечением. В сред-

нем проходит около 4 лет от начала заболевания до установления диагноза.

Клиника синдрома Кушинга

Клиническая картина гиперкортицизма разнообразна благодаря многогранности влияния глюкокортикоидов на различные органы и системы организма:

1. **Центральный тип ожирения.** Отмечается у 95% пациентов.
2. **Характерное округление лица («лунообразное»), багрового цвета.**
3. **Изменения со стороны кожных покровов.** Классические багровые стрии на коже туловища и бедер, участки гиперпигментации, истончения кожи.
4. **Нарушения со стороны репродуктивной системы.** Одни из самых ранних и часто встречаемых (до 80% случаев) проявлений данного заболевания: у мужчин это клиника гипогонадизма в результате подавления продукции тестискулярных андрогенов: эректильная дисфункция, снижение либидо, вторичное бесплодие.
5. **Эндокринопатии – нарушения углеводного обмена,** от нарушения толерантности к углеводам до явного сахарного диабета, резистентного к проводимой адекватной терапии, встречаются практически у всех пациентов.
6. **Поражения сердечно-сосудистой системы.** Классическим спутником заболевания является артериальная гипертензия, которая встречается у 75% пациентов и отличается резистентностью к проводимой терапии.
7. **Нарушения минерального обмена.** Развитие остеопенического синдрома с болевым синдромом, частыми переломами, в том числе патологическими.
8. **Клиника вторичного иммунодефицита.** Обусловлена иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов, проявляется склонностью к частым, затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением. Одной из причин смертности при синдроме гиперкортицизма является развитие сепсиса.
9. **Неврологические проявления –** проксимальная миопатия, мышечная слабость.
10. **Нарушения в системе гемостаза,** проявляющиеся легким образованием кровоподтеков, развитием инсультов и инфарктов. Один из характерных, но не всегда известных проявлений, который определяет высокую смертность пациентов с данной патологией;

Диагностика синдрома Кушинга

Согласно руководству современный алгоритм диагностики синдрома Кушинга включает:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (не менее 2 исследований);
- определение уровня свободного кортизола в слюне в 23.00 (не менее 2 исследований);
- малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона на ночь (в 23.00) и последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00–9.00.

В руководстве указано, что не рекомендуется использовать на первом этапе обследования пациентов определение случайных уровней кортизола в утренние часы, АКТГ – это связано с изменениями циркадного ритма продукции глюкокортикоидов при данной патологии (сдвиг пика к полночи вместо максимальной секреции в утренние часы), 17-кетостероидов в моче, теста толерантности к инсулину и теста подавления с 8 мг дексаметазона.

Диагноз синдрома Кушинга может быть исключен если получены не менее двух результатов исследований в пределах нормы при условии, что клиническая вероятность данной патологии низкая. Если вероятность невелика, но есть клинические симптомы, которые прогрессируют, тестирова-

ние необходимо повторить через 6 мес. При наличии инциденталомы надпочечника или подозрении на циклический синдром Кушинга пациента следует направить в специализированный эндокринологический центр или повторить тестирование через 6 мес. Если один из тестов аномальный, пациент нуждается в обследовании в специализированном эндокринологическом центре.

ВЫВОДЫ

Нарушения со стороны репродуктивного здоровья у мужчин (снижение либидо, нарушения потенции, вторичное бесплодие, гинекомастия, галакторея и др.), сочетающиеся с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, остеопеническим синдромом и другими вышеперечисленными для каждого заболевания симптомами является по-

водом заподозрить гиперпролактинемия, акромегалию или синдром Кушинга как причину и провести первичное обследование путем лабораторного тестирования уровня следующих гормонов:

Для исключения гиперпролактинемии – пролактин, при необходимости – макропролактин.

При подозрении на акромегалию – ИФР-1 – тест первой линии, серия определения уровня СТГ и тест подавления секреции СТГ в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы;

При подозрении на синдром Кушинга – определение свободного кортизола в суточной моче или кортизола в слюне, взятых в 23.00, или малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона в 23.00 с последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00.

Сучасні лабораторні можливості дослідження чоловіків з еректильною дисфункцією

О.В. Рыкова

У статті представлений огляд міжнародних ендокринологічних керівництв з діагностики ендокринних захворювань, одним з клінічних проявів яких є еректильна дисфункція. Своєчасна діагностика та проведення специфічного лікування цих захворювань дозволить досягнути ефективності лікування цього розладу, яке значно погіршує якість життя чоловіка.

Ключові слова: еректильна дисфункція, андрогенний дефіцит, безпліддя, гіперпролактинемія, акромегалія, синдром Кушінга.

Modern laboratory facilities survey of men with erectile dysfunction

O. V. Rykova

The article presents an overview of international endocrine guidelines for the diagnosis of endocrine diseases, one of the clinical manifestations of which is erectile dysfunction. Timely diagnosis and specific treatment of these diseases will reach the effectiveness of treatment of this disorder, which significantly reduces the quality of life of men.

Key words: erectile dysfunction, androgen deficiency, infertility, hyperprolactinemia, acromegaly, Cushing's syndrome.

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, Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540.
3. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society

Статья поступила в редакцию 07.03.2014

Указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво