

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА: ПОЗИЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

По материалам Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (2): 405—413. Epub 2006 Nov 7

Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement*.

* Перевод подготовлен П.С. Богдановой, Г.Н. Давыдовой
Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Суть проблемы

В современном медицинском мире определение уровня тестостерона является необходимым элементом как в ежедневной практике клинициста при диагностическом поиске, контроле эффективности проводимой терапии, так и в научных целях. Существует широкий спектр заболеваний, включающий изменение уровня, активности и метаболизма тестостерона — от мужского гипогонадизма до синдрома поликистозных яичников у женщин и нарушений полового развития у детей. В США зарегистрировано более 1000 лабораторий, которые предлагают услуги по определению общего и свободного тестостерона на коммерческой основе. Однако в связи с отсутствием общепринятых универсальных стандартов диагностики, как правило, в разных лабораториях получают различные результаты. Ошибочный анализ в лучшем случае может оказаться бесполезным, а в худшем привести к терапевтическим ошибкам, сказывающимся на здоровье пациента.

По мнению Уильяма Рознера (William Rosner), доктора медицинских наук, эксперта по изучению стероидных гормонов Колумбийского Университета и Госпиталя св. Люка/Рузвельта в Нью-Йорке, сложившаяся картина напоминает сказку, в которой все придворные расхваливали наряды, но никто не замечал, что Король в действительности голый. Он говорит: «Все прекрасно знают, что результат не дает нам возможности прояснить то, что мы хотели знать, но никто не хочет говорить об этом вслух».

Начало перемен

Для того чтобы сформулировать суть проблемы и наметить первые шаги к ее решению, Эн-

докринологическое общество утвердило проект по сбору и изучению всей информации об имеющихся клинических методах определения тестостерона. В результате был издан документ, направляющий дальнейшую деятельность практических эндокринологов, врачей-лаборантов и исследователей в сторону создания единых стандартов диагностики тестостерона. В настоящее время Эндокринологическое общество (США) ведет разработки по созданию единых национальных стандартов определения тестостерона совместно с центрами по контролю и профилактике заболеваний. Перед началом работы проекта Совет Эндокринологического общества избрал группу из 5 экспертов, возглавляемую доктором Уильямом Рознером, обязанностью которой являлась оценка опубликованных работ по этой теме. Список, содержащий ссылки на 47 работ, был тщательно изучен группой экспертов, пересмотрен и одобрен Советом эндокринологического общества, а в конечном итоге журнал The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCE&M) опубликовал обзор литературы по результатам проведенной дискуссии. Этот обзор вышел в февральском номере JCE&M за 2007 г. под названием: «Рекомендации Эндокринологического общества: использование, ограничения и погрешности определения уровня тестостерона». В заключении обзора говорится: «Профессиональное проведение анализа должно обеспечивать получение одинаковых результатов при исследовании образцов с известным содержанием тестостерона в различных лабораториях, а не на всеобщей договоренности об использовании одного и того же метода». И только после достижения такой стандартизации можно будет установить фиксированные нормы для общего и свободного тестостерона у обоих полов, детей, с учетом многообразия факторов, влияющих на концентрацию данного гормона».



Сложности диагностики, обусловленные свойствами тестостерона

Определение тестостерона оказывается более сложным, чем определение многих других гормонов в организме человека. Разброс концентраций в плазме, сыворотке и моче очень широк и зависит от возраста, пола пациента, течения заболевания, времени суток, в которое была получена проба. Кроме того, некоторые из используемых методов могут улавливать присутствие находящихся в образце других стероидов с похожей структурой. Очень сложно однозначно сказать, что является наиболее важным клиническим показателем — содержание общего тестостерона или его свободной фракции. Сложность состоит в том, что в свободном состоянии, не связанном с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС) и альбумином, находится от 1—3% всего тестостерона. По утверждению авторов публикации, именно уровень свободной фракции, как правило, более тесно коррелирует с андрогенным статусом пациента. Отдельно было отмечено, что в настоящий момент не существует единого утвержденного стандарта калибровки приборов для определения тестостерона. Кроме того, используемые половые и возрастные нормы являются неправомерными при применении одних и тех же образцов сравнения.

Методы определения

В целом, существующие тесты для определения тестостерона у мужчин считаются достаточно чувствительными для использования на практике, хотя и не всегда достигают необходимого уровня точности. Эти тесты не позволяют точно определить концентрацию тестостерона у женщин и детей, поскольку уровень тестостерона у них в несколько раз ниже, чем у мужчин. Ранее используемый метод обеспечивал воспроизводимую чувствительность и специфичность результатов. Он заключался в выделении тестостерона из сыворотки или плазмы с помощью хроматографии и дальнейшей постановке иммуноанализа. Однако этот метод оказался слишком сложным и дорогим для широкого применения в коммерческих лабораториях. На смену пришли относительно недорогие и высокопродуктивные методы, несмотря на их меньшую чувствительность и точность. В статье высказывается довольно оптимистичная точка зрения, согласно которой решение проблемы уже практически найдено. Авторы предлагают введение «золотого стандарта» диагностики, который наиболее вероятно будет построен на экстракции и хроматографии

с дальнейшим масс-спектрометрическим анализом (или тандемной масс-спектрометрией), в котором «будет определяться химическая структура исследуемой молекулы».

Потенциальная выгода

Улучшение и стандартизация методов позволят сравнивать результаты разных лабораторий, полученные в любых временных промежутках. Описывая недалекое будущее, доктор Уильям Рознер отметил: «Любая терапия у пациентов с изменением уровня тестостерона будет основана на достоверных значениях, когда бы вы ни сделали анализ — сегодня, на следующей неделе, в другой лаборатории или другом городе — результаты можно будет сравнивать». Кроме того, он добавил, что для исследователей, изучающих структуру заболеваний в больших популяциях, таких как рак молочной железы или простаты, «ретроспективные данные будут сравнимы в различных центрах, даже если анализ был повторен через несколько лет». В заключение доктор Уильям Рознер высказал надежду на то, что эта публикация даст сильный толчок к решению многолетней проблемы путем стандартизации и улучшения методов диагностики. «Существующие ныне методики формировались шаг за шагом и, даже если они являются неверными, поменять устоявшиеся правила очень сложно. Я надеюсь, что позиция, сформулированная в этой работе, заставит как врачей, так и лаборантов быть более сознательными в этом вопросе, побудит их желание и способности к решению назревшей проблемы».

Ключевые позиции и рекомендации

В результате нашей работы мы пришли к выводу о том, что большинство используемых методов оценки общего и свободного тестостерона не дают удовлетворительных результатов. Целью использования технологий в медицине является получение точного, тщательного и воспроизводимого результата, и мы должны работать над тем, чтобы это было основой всех применяемых методов.

Наиболее важные рекомендации приведены ниже:

- профессиональное проведение анализа должно обеспечивать получение одинаковых результатов при исследовании образцов с известным содержанием тестостерона в различных лабораториях, а не на всеобщей договоренности об исполь-

зовании одного и того же метода. Только после достижения такой стандартизации можно будет установить фиксированные нормы для общего и свободного тестостерона с учетом многообразия влияющих на концентрацию данного гормона факторов, таких как пол, раса, стадия полового созревания, время суток и т.д. Мы верим в то, что эта цель будет достигнута. Аналогичным образом это уже было сделано для холестерина.

На тот момент, пока стандарты еще не разработаны, мы предлагаем клиницистам, работающим с результатами определения тестостерона, следующие рекомендации:

- уточняйте метод, с помощью которого проводилось определение, уровень его исполнения, проверяйте соответствие приведенных норм и метода исследования. Эталонные значения должны быть приняты в каждой лаборатории в сотрудничестве с эндокринологами для каждой конкретной популяции
- в отсутствие иной информации имеющиеся результаты прямой оценки тестостерона (в цельной сыворотке крови) дают значительную погрешность измерения при низкой концентрации гормона в крови (например, у женщин, детей и мужчин с гипогонадизмом), поэтому их следует избегать. Методы, включающие экстракцию или хроматографию с дальнейшим проведением масс-спектрометрии или иммуноанализа, обеспечивают более точные значения и чаще используются на практике
- различные методы определения тестостерона могут давать неожиданные результаты у пациентов с нарушениями гормональной секреции по сравнению со здоровыми индивидами, что, возможно, обусловлено эндокринным статусом больного.
- большинство методов позволяет выявить различия в концентрации тестостерона при классическом гипогонадизме и у здорового человека. В качестве предпочтительного метода скрининга гипогонадизма рекомендуется использовать определение общего тестостерона сыворотки крови, взятого в нескольких образцах в утренние часы
- в качестве первого этапа диагностики андроген-продуцирующих опухолей у женщин следует использовать высокотехнологичные методы с четко определенными нормами для оценки общего тестостерона сыворотки, при этом исследование должно проводиться в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла
- в клинической практике наиболее ценным и чувствительным исследованием для выявления гиперандрогении у женщин является вычисление уровня свободного тестостерона исходя из концентрации общего тестостерона и ГСПС с точными эталонными значениями, полученными высокочувствительными способами. Тем не менее, полученный результат может быть расценен только в совокупности с клинической картиной и сопоставлении с анамнезом пациента
- на данный момент нет достоверных опубликованных данных о ценности определения уровня тестостерона при нарушении половой функции и истощении у взрослых женщин в отсутствие гипофизарной патологии
- до того, как будут приняты универсальные стандарты, необходимо определить эталонные интервалы для уровней тестостерона у детей с учетом пола, возраста, стадии пубертатного периода для каждого из способов оценки тестостерона
- существует весьма ограниченный перечень показаний к оценке уровня тестостерона у детей. У девочек концентрация тестостерона определяется при наличии клинических проявлений гиперандрогении, вирилизации, промежуточном типе формирования половых признаков. Показаниями к определению тестостерона у мальчиков являются дисфункция гонад, патология полового развития, а также оценка эффективности терапии.

Литература

1. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. JCE&M 2005; 90 (7): 3847—3853.
2. Morgentaler A. Guideline for Male Testosterone Therapy: A Clinician's Perspective. JCE&M 2007; 92 (2): 416—417.
3. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. JCE&M 2007; 92 (2): 405—413.
4. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. JCE&M 2006; 80: 1429—1430.

Поступила 21.04.07