



ИНДЕКС СВОБОДНОГО ТЕСТОСТЕРОНА ИЛИ ТЕСТОСТЕРОН ОБЩИЙ И СВОБОДНЫЙ: ЧТО ОПТИМАЛЬНО ВЫБРАТЬ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БИОХИМИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ?

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

Резюме

У статті наведено сучасні алгоритми оцінки андрогенного статусу, які включають визначення не тільки тестостерону загального, але й рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, який дозволяє точно виявити біохімічну гіперандрогенію незалежно від результатів рівня тестостерону загального.

Ключові слова

Гіперандрогенія, тестостерон загальний, глобулін, що зв'язує статеві гормони, безпліддя, андрогени.

Одной из самых распространенных причин нарушений в репродуктивной сфере (нарушения менструальной функции и овуляции, бесплодия и невынашивания беременности) является гиперандрогения. По данным разных авторов, данная эндокринопатия наблюдается у 10-20% женщин. Это состояние, клинически проявляющееся сходной клинической картиной различной степени выраженности, патогенетически значительно варьирует в зависимости от этиологической причины: от избыточной продукции андрогенов яичниками

или надпочечниками, повышенной конверсии на периферии, снижения продукции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), до повышенной тканевой чувствительности. Именно поэтому при сходной клинической симптоматике потребуются различная тактика ведения женщины, направленная на конкретную патогенетическую причину. В данном случае лабораторная диагностика позволяет разобраться в этиологии процесса.

Первым этапом обследования женщин с нарушениями в репродуктивной сфере является оценка андрогенного статуса независимо

от того, есть или нет проявления гирсутизма — выявление биохимической гиперандрогении (ГА) и оценка степени повышения уровня андрогенов.

В 2016 г. в Украине вышло Национальное руководство по ведению пациенток с гиперандрогенией, где отмечено, что наиболее информативными показателями в диагностике биохимической гиперандрогении (ГА) является определение уровня тестостерона свободного и индекса свободного тестостерона (ИСТ).

Определение уровня тестостерона свободного (Тсв.) как гормонально активной фракции общего тестостерона (Тобщ.) было бы оптимальным тестом выявления ГА. В целом ряде исследований доказано, что уровень Тсв. достоверно выше коррелирует с клиникой ГА, чем уровни Тобщ. Это связано с тем, что не всегда ГА сопровождается повышением синтеза Тобщ., что позволяет выявлять женщин с биохимической ГА на фоне нормальных уровней Тобщ.

Однако сегодня во всех мировых рекомендациях отмечается, что для точного определения Тсв. необходимо использовать следующие лабораторные методы:

- тандемную масс-спектрометрию: современный метод наиболее точного определения. Дорогой метод, что ограничивает его использование в повседневной практической работе;
- равновесного диализа — трудоемкого и дорогого метода определения Тсв., который дает хорошую корреляцию с уровнями данного гормона, определенными масс-спектрометрией.

Таким образом, есть технические ограничения в точном определении данной фракции Тобщ.

Данный факт определяет целесообразность выявления биохимической гиперандрогении по результатам расчетного показателя — индекса свободного тестостерона (ИСТ). Эта рекомендация есть во всех руководствах по вопросам диагностики заболеваний, сопровождающихся ГА, различных мировых сообществ.

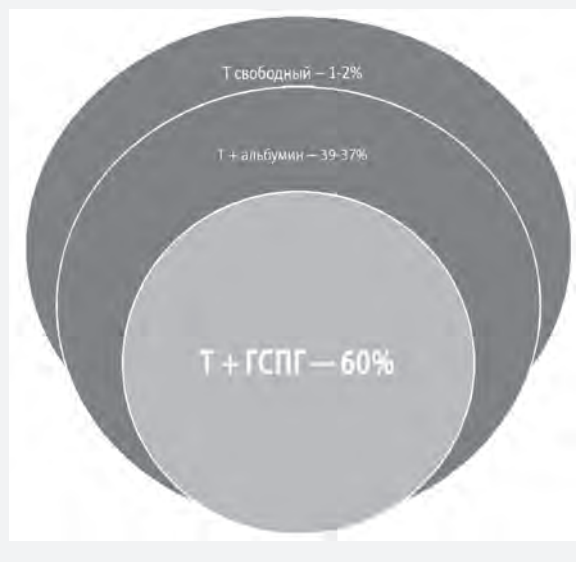
Какие основания данной рекомендации?

Известно, что фракция Тобщ. состоит:

- из фракции Т, связанной с ГСПГ. Это гормонально неактивная фракция, и она в среднем у женщин составляет около 60%. В данном случае ГСПГ обеспечивает своего рода депо андрогенов;

Рисунок 1

Схема структуры тестостерона общего



- фракции Т, связанной с альбумином. Эта фракция в среднем составляет 38-39% и относится к биодоступной фракции тестостерона;
- фракции Тсв. Это гормонально активная фракция, которая у женщины составляет всего 1-2% (рис. 1).

Таким образом, ключевым в определении уровня биодоступного тестостерона является ГСПГ, и сегодня именно он находится в центре внимания многих исследований, посвященных не только вопросам гиперандрогении, но и инсулинорезистентности и метаболического синдрома, оценке рисков сердечно-сосудистых заболеваний и др.

Данный глобулин представляет собой плазменный гликопротеин (90 000 Да), синтез которого происходит в печени. Целый ряд факторов регулируют уровень синтеза данного глобулина. В первую очередь, это уровни гормонов.

Повышают синтез ГСПГ эстрогены, тиреоидные гормоны.

Повышение уровня синтеза ГСПГ приводит к увеличению фракции тестостерона, связанного с данным глобулином и гормонально неактивного. В результате уровни биодоступного тестостерона снижаются, что приводит к возможному компенсаторному незначительному повышению уровня синтеза Тобщ. для обеспечения достаточного для организма уровня активного тестостерона. Данная ситуация может наблюдаться при приеме эстроген-содержащих препаратов (тамокси-



фена или ралоксифена), тиреотоксикозе, заболеваниях печени (особенно при портальной гипертензии на фоне первичного цирроза). Интерпретация повышенных уровней Тобщ. требует обязательного учета возможного наличия факторов, повышающих синтез ГСПГ (медикаментозный анамнез, оценка функции щитовидной железы, печени).

На повышение синтеза ГСПГ для лечения ГА направлено действие эстрогенного компонента препаратов первой линии лечения данного состояния — комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Снижают синтез ГСПГ андрогены, пролактин, инсулин, гормон роста, прогестерон, недостаток уровня тиреоидных гормонов.

Если рассмотреть данный перечень гормонов с точки зрения состояний, которые сопровождаются клиникой ГА, то мы увидим перечень, который необходимо исключить при постановке диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ): гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, акромегалия, гипотиреоз и целый ряд других заболеваний, сопровождающихся ГА (ВДКН, образования в яичниках и надпочечниках).

Снижение синтеза ГСПГ — один из патогенетических механизмов развития клиники ГА при данных заболеваниях и залог эффективности назначения КОК, которые способствуют повышению синтеза данного глобулина. Необходимо учитывать, что не всегда будет увеличиваться синтез Тобщ., достаточно, что снижен уровень ГСПГ, а следовательно, гормонально неактивной фракции. В результате повышен уровень биодоступного тестостерона, приводящий к развитию соответствующей клиники.

Особенности влияния уровня ГСПГ на андрогенный статус учтены в алгоритме постановки диагноза биохимической ГА и полностью описаны в документе Европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению СПКЯ, 2014 г.

На схеме (рис. 2) видно, что диагноз биохимической ГА будет установлен не только в случаях определения повышенных уровней Тобщ. (при условии, что исключены все возможные факторы повышения синтеза ГСПГ, описанные выше), но и на фоне нормальных уровней: низкие уровни ГСПГ и повышенные уровни биодоступного тестостерона.

В ряде исследований последних лет показано, что ГСПГ показал высокую точность

Рисунок 2

Алгоритм диагностики биохимической гиперандрогении



и чувствительность как маркер не только гиперпродукции андрогенов (гиперандрогении у женщин с СПКЯ), но и инсулинорезистентности с прогнозированием развития метаболического синдрома и гестационного диабета.

Это позволяет прогнозировать по результатам определения ИСТ с оценкой уровня ГСПГ инсулинорезистентность, метаболический синдром и возможное развитие гестационного диабета во время беременности.

Клинические ситуации и алгоритм интерпретации ИСТ. Индекс Свободного Тестостерона — это показатель, который рассчитывается по следующей формуле: тестостерон общий/ГСПГ×100%.

Наиболее оптимальным вариантом диагностики биохимической ГА является определение ИСТ на первом этапе обследования, т.к. это позволит оценить все основные показатели — уровень синтеза Тобщ., ГСПГ и сам индекс, который будет отражать уровень Тсв. В бланке результата врач сможет оценить каждый показатель по отдельности и в комплексе и поставить диагноз не только ГА, но

Рисунок 3

Варианты биохимической гиперандрогении на основании определения свободного тестостерона



и прогнозировать развитие метаболического синдрома и гестационного диабета во время беременности в случаях выявления сниженного уровня ГСПГ. Кроме того, данный индекс будет обоснованным диагностическим шагом в случаях, когда уже проведено лабораторное определение уровней Тобщ. и Тсв., но их уровни находятся в пределах референтных значений.

При интерпретации результатов необходимо учитывать не только повышен или нет уровень Тобщ., но и снижен или нет уровень ГСПГ и повышен ли индекс (рис. 3).

Доказательная база использования ИСТ в алгоритме диагностики биохимической ГА. Мировые руководства:

- Azziz R. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility 2009
- Legro R.S. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. Published online October 24, 2013
- Conway G. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 2014
- Национальний консенсус України по веденню жінок з гіперандрогенією, 2016 г.

Надійшла до редакції 11.12.2017 р.

Free testosterone index or testosterone general and free: what should be optimally selected for diagnostics of biochemical hyperandrogenism?

O.V. Rykova

Abstract

Hyperandrogenism is one of the most common causes of reproductive disorders in women. The article presents modern algorithms for assessing androgen status, which include the determination of not only total testosterone, but also the level of globulin that binds sex hormones, which makes it possible to accurately detect biochemical hyperandrogenity, regardless of the results of testosterone levels in general.

Keywords: hyperandrogenia, testosterone common, globulin, binding sex hormones, infertility, androgens.