

Особенности андрогенного статуса у мужчин с идиопатическими патоспермиями

В.А. Бондаренко, В.А. Кожемяка, А.С. Минухин

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изучены уровни общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, в крови, рассчитаны индекс свободных андрогенов и индекс чувствительности к андрогенам у 66 мужчин с идиопатическими патоспермиями. Установлено, что для мужчин с идиопатическими патоспермиями характерным является снижение уровней свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов на фоне относительного повышения концентраций глобулина, связывающего половые гормоны.

Ключевые слова: индекс свободных андрогенов, глобулин, связывающий половые гормоны, патоспермии, тестостерон общий и свободный.

Лабораторная диагностика андрогенного статуса у мужчин основана на определении в сыворотке крови прежде всего уровней общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) [3]. Когда уровень его превышает 12,0 нмоль/л, констатируют отсутствие андрогенодефицита, а снижение $T_{\text{общ}}$ ниже 8,0 нмоль/л может свидетельствовать о наличии гипогонадизма [2, 9]. Если концентрация гормона в крови находится в пределах 8,0–12,0 нмоль/л, что трактуется как пороговый уровень, требуется измерить уровни свободного тестостерона ($T_{\text{своб}}$) методом равновесного диализа или путем вычисления его исходя из концентраций в крови $T_{\text{общ}}$ и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [7]. При пороговых уровнях $T_{\text{общ}}$ и снижении $T_{\text{своб}}$ требуется дополнительное обследование для выяснения генеза гипогонадного состояния, а в случае нормальных уровней $T_{\text{своб}}$ считается, что андрогенодефицит отсутствует [9].

Иногда, когда определяются клинические признаки андрогенной недостаточности на фоне соответствующего норме уровня $T_{\text{общ}}$ в крови, рекомендуется вычисление Androgen-Sensitivity-Index (ASI) или индекса чувствительности к андрогенам по следующей формуле: уровень $T_{\text{общ}}$ (в нмоль/л) умножают на уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) МЕ/л, которые определяются в крови [8, 9]. Повышение его больше 200 может свидетельствовать о андрогенрезистентности.

Одной из методик выявления андрогенодефицита является определение так называемого индекса свободных андрогенов (ИСА), который рассчитывается посредством деления уровня $T_{\text{общ}}$ на концентрацию ГСПГ в крови и умножения на 100 [1]. У мужчин с возрастным андрогенодефицитом он снижается меньше 50%, а в норме у молодых мужчин, как правило, превышает 70% [5].

В то же время, как соотносятся концентрации $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{своб}}$, ИСА и ASI у мужчин с идиопатическими патоспермиями в настоящее время не изучено. Это и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 66 мужчин в возрасте 22–44 лет, предъявлявших жалобы на отсутствие детей в браке. Клиническое обследование не выявило у них каких-либо очевидных причин, которые могли бы привести к нарушениям сперматогенеза. Это дало основание установить у

них идиопатическую инфертильность. У пациентов были исследованы параметры спермограмм, а также определены уровни $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{своб}}$, ГСПГ и гонадотропных гормонов в крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа, и рассчитаны ИСА и ASI [1, 9].

Анализ параметров спермограмм в соответствии с критериями ВОЗ [6] у 12 человек выявил азооспермию (АЗС), когда в эякуляте отсутствовали сперматозоиды. У 24 мужчин была установлена олигоастенозооспермия (ОЗС) – снижение концентрации сперматозоидов и их подвижности, а у 30 пациентов была астенозооспермия (АстЗС), когда количество сперматозоидов в эякуляте соответствовало критериям ВОЗ, но была снижена их подвижность. В качестве контроля нами был обследован 31 мужчина в возрасте 24–42 лет с нормозооспермией (НЗС), когда все параметры спермограмм соответствовали критериям ВОЗ. При этом изучение андрологического статуса не выявило у них какой-либо патологии половых органов и наличие серьезных сопутствующих заболеваний. У всех мужчин с НЗС были аналогично определены уровни $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{своб}}$ и гонадотропинов, а у 21 из них, кроме этого и концентрации ГСПГ в крови, рассчитаны ИСА и ASI.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., версия 7.0). Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25 и Q75). Использовались также метод χ^2 и ранговой корреляции Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у всех мужчин с НЗС уровни $T_{\text{общ}}$ и гонадотропинов соответствовали значениям нормы, характерной для практически здоровых лиц молодого возраста. При АЗС уровни фолликулостимулирующего гормона в 100% наблюдений были повышены, что дает основание диагностировать у них необструктивный вариант АЗС. Только при ОЗС значения $T_{\text{общ}}$ достоверно не отличались от величин гормона при НЗС (табл. 1). В то же время значения $T_{\text{своб}}$ при всех вариантах патоспермий были существенно ниже, а уровни ГСПГ достоверно больше в сравнении с показателями при НЗС. Значительно при патоспермиях уменьшены и величины ИСА.

При индивидуальном анализе величин $T_{\text{общ}}$ установлено, что у 28,8% мужчин с патоспермиями он был в пределах пограничных величин (8,0–12,0 нмоль/л) и только у 3% пациентов находился на гипогонадном уровне (табл. 2). В то же время уровни ГСПГ только в 7,6% наблюдений превышали значения верхней границы референтных значений нормы для данного метода определения. То есть у большинства обследуемых пациентов уровни ГСПГ были в пределах нормы. Однако ИСА у 63,6% мужчин с патоспермиями не достигал 50%. Это свидетельствует об относительном повышении ГСПГ при патоспермиях.

Таблица 1

Показатели общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и индекса свободных андрогенов у мужчин с идиопатическими патоспермиями

Группа	Количество наблюдений	Ме	Q 25	Q 75	P
Общий тестостерон, нмоль/л					
НЗС	21	21,3	18,0	24,5	
АЗС	12	16,3	10,5	20,0	< 0,05
ОЗС	24	17,3	11,7	25,0	> 0,05
АстЗС	30	15,8	11,4	20,9	< 0,005
Свободный тестостерон, пмоль/л					
НЗС	21	78,8	66,3	114,9	
АЗС	12	24,9	12,2	41,3	< 0,001
ОЗС	24	23,5	17,4	45,6	< 0,001
АстЗС	30	22,4	16,3	34,0	< 0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л					
НЗС	21	19,9	18,4	25,3	
АЗС	12	50,7	40,7	57,7	< 0,001
ОЗС	24	39,4	26,5	58,8	< 0,001
АстЗС	30	45,0	33,8	63,4	< 0,001
Индекс свободных андрогенов, %					
НЗС	21	107,6	78,1	123,4	
АЗС	12	32,0	18,6	52,8	< 0,001
ОЗС	24	50,7	26,5	84,0	< 0,001
АстЗС	30	30,3	25,2	47,6	< 0,001

Наиболее часто (у 25% пациентов) ASI превышал показатели нормы при АЗС, что отмечалось на фоне повышения ЛГ в крови при величинах $T_{\text{общ}}$ больше 12,0 нмоль/л. При АстЗС в большинстве случаев возрастание уровня ЛГ не сопровождается увеличением выше нормы показателя ASI. Это свидетельствует о том, что андрогенорезистентность является признаком, более характерным для выраженных нарушений сперматогенеза.

Референтными значениями нормы для используемой нами методики определения $T_{\text{своб}}$ являются величины гормона, равные 5,5–42,0 пг/мл (19,1–145,7 пмоль/л). Эти

нормативы были установлены при обследовании здоровых мужчин в возрасте от 20–50 лет. Согласно классификации ВОЗ в данную контрольную группу вошли мужчины молодого и среднего возраста [4]. При обследовании 31 практически здорового молодого мужчины с НЗС нами было установлено, что нижняя величина $T_{\text{своб}}$ у них была равна 31,0 пмоль/л, а средняя величина гормона была 92,6 пмоль/л при стандартном отклонении 30,0 пмоль/л. При этом $X-SD$ (стандартное отклонение, умноженное на коэффициент D при $n=31$) равнялось 92,6–61,2=31,4 пмоль/л. Это свидетельствует, что мы правомерно можем принять 31,0 пмоль/л за нижнюю границу нормы уровня $T_{\text{своб}}$ в крови для мужчин молодого возраста, используя данную методику определения гормона. Величина меньше чем 31,0 пмоль/л в определенной мере может свидетельствовать о снижении $T_{\text{своб}}$ у лиц с патоспермиями.

При этом было установлено, что $T_{\text{своб}}$ наиболее часто снижен у мужчин с АстЗС (табл. 2). Всего же снижение уровня $T_{\text{своб}}$ при патоспермиях установлено у 63,6% пациентов, что в два раза чаще, чем несоответствие норме уровней $T_{\text{общ}}$.

Следует отметить, что среди 21 мужчины с НЗС только у двоих (9,5%) ИСА был меньше 70%. Однако он не снижался ниже 50%. Наши данные согласуются с мнением других авторов, что ИСА у мужчин молодого возраста превышает 70% [1, 5]. ИСА меньше 50% можно рассматривать как признак андрогенодефицита не только у лиц с возрастным гипогонадизмом, но и у мужчин молодого возраста с патологией репродуктивной системы. Проведенный анализ методом χ^2 установил, что частота снижения ИСА меньше 50% высокодостоверно возрастает при патоспермиях относительно здоровых мужчин с НЗС ($\chi^2=23,35$; $P<0,001$).

Проведенный корреляционный анализ установил наличие связи между $T_{\text{своб}}$ и ИСА как у мужчин с НЗС ($R=0,594$; $P<0,01$), так и при АстЗС ($R=0,463$; $P<0,05$). Кроме того, при АстЗС существует отрицательная корреляция между $T_{\text{своб}}$ и ГСПГ ($R=-0,448$; $P<0,05$). Это свидетельствует, что ИСА в определенной мере может отражать уровень $T_{\text{своб}}$, а величина последнего зависит от концентрации ГСПГ в крови.

Анализируя частоту несоответствия норме ИСА и $T_{\text{своб}}$ у мужчин с патоспермиями, у которых уровень $T_{\text{общ}}$ был меньше 12,0 нмоль/л, нами было установлено, что у 25% с АЗС, 20,8% с ОЗС и у 26,7% с АстЗС они были снижены. Всего при патоспермиях совместное уменьшение всех показателей андрогенизации отмечалось у 24,2% пациентов. Это дает основание трактовать подобные изменения как явный андрогенодефицит. В то же время у 27,3% мужчин с патоспермиями имеет место снижение величин ИСА и уровней $T_{\text{своб}}$ при соответствующих норме уровнях $T_{\text{общ}}$. Мы рассматриваем данное не-

Таблица 2

Частота изменений показателей андрогенизации у мужчин с идиопатическими патоспермиями, %

Исследуемые показатели	Вариант патоспермии			Всего при патоспермиях
	АЗС, n = 12	ОЗС, n = 24	АстЗС, n = 12	
$T_{\text{общ}}$ 8,0–12,0 нмоль/л	33,3	25	30	28,8
$T_{\text{общ}} < 8,0$ нмоль/л	–	4,2	3,3	3,0
$T_{\text{своб}} < 31,0$ пмоль/л	66,7	54,2	70,0	63,6
ГСПГ > 71,0 нмоль/л	8,3	4,2	10,0	7,6
ИСА < 50%	66,7	50	73,3	63,6
ЛГ > 10,0 МЕ/л	25	12,5	16,7	16,7
ASI > 200 МЕ · нмоль/л	25	16,7	3,3	12,1

соответствие показателей андрогенизации как скрытый андрогенодефицит. И только у 19,7% пациентов с идиопатическими патоспермиями отсутствовали лабораторные признаки андрогенной недостаточности, когда величины $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{своб}}$ и ИСА соответствовали значениям нормы.

ВЫВОДЫ

1. Для мужчин с идиопатическими патоспермиями характерным является снижение уровня свободного тестостерона и величин индекса свободных андрогенов на фоне относительного повышения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови.

2. При идиопатических патоспермиях абсолютный андрогенодефицит, когда снижены относительно референтных значений нормы уровни общего и свободного тестостерона в крови и индекса свободных андрогенов, отмечается у 24,2% пациентов.

3. У мужчин с идиопатическими патоспермиями все показатели андрогенизации находятся в пределах нормы только в 19,7% наблюдений.

Особливості андрогенного статусу у чоловіків з ідіопатичними патосперміями

В.О. Бондаренко, В.А. Кожем'яка, А.С. Мінухін

Досліджено рівні загального та вільного тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, в крові, розраховані індекс вільних андрогенів та індекс чутливості до андрогенів у 66 чоловіків з ідіопатичними патосперміями. Встановлено, що для чоловіків з ідіопатичними патосперміями характерним є зниження рівнів вільного тестостерону та індексу вільних андрогенів на тлі відносного зростання концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Ключові слова: індекс вільних андрогенів, глобулін, що зв'язує статеві гормони, патоспермії, тестостерон загальний та вільний.

Peculiar features of the androgenic status in men with idiopathic pathospermias

V.A. Bondarenko, V.A. Kozhemiaka, A.S. Minukhin

The level of total and free testosterone, sexual hormone-binding globulin in blood have been examined. The free androgen index and the androgen sensitivity index have been estimated in 66 men afflicted with idiopathic pathospermias. They were shown to exhibit a decrease in total testosterone and in the free androgen index with high concentration of sexual hormone-binding globulin.

Key words: free androgen index, sexual hormone-binding globulin, pathospermias, total and free testosterone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. – М.: Литтера, 2006. – 188 с.
2. Бондаренко В.А., Лучицкий Е.В., Караченцев Ю.И. Мужской гипогонадизм: современные подходы к диагностике // Проблемы эндокринной патологии. – 2007. – № 2. – С. 85–97.
3. Горпинченко И.И. Мужской гипогонадизм: клиника и лечение // Здоровье мужчины. – 2005. – № 1. – С. 7–9.
4. Калинин С.Ю. Возрастные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин старшей возрастной группы // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 30–37.
5. Михайличенко В.В., Александров В.П., Назаров Т.Н. Возрастной андрогенодефицит у мужчин // Здоровье мужчины. – 2004. – № 4. – С. 95–96.
6. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью, 4-е изд. – М.: Мед. пресс, 2004. – 144 с.
7. Уонг К. Проблемы правильного отбора пациентов для проведения заместительной терапии тестостероном // Здоровье мужчины. – 2007. – № 4. – С. 14–18.
8. Bouchard P., Wright F., Portois M.C. et al. Androgen insensitivity in oligospermic men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – V. 63, № 5. – P. 1242–1246.
9. Zitzmann M., Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives // J. Reprod. Med. Endocrinol. – 2006. – V. 3, № 2. – P. 109–116.

Важные события

Октябрь 2009:

9-11: Vienna, Austria

Word Congress on Man's Health and Gender (WCMH)

Contact: Mag. Martina Lillie

Phone: +43 1 409 60 10 11

Fax: +43 1 409 60 10 11

E-mail: wcmh09@ismh.org

Website: www.wcmh.info