Лабораторная служба
2019, Т. 8, № 2, с. 10–16
https://doi.org/10.17116/labs2019802110

Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba
2019, vol. 8, no2, pp. 10–16
https://doi.org/10.17116/labs2019802110

Тестостерон: диагностический порог, метод-специфические «ожидаемые значения» от производителя, выработка референтных значений в лаборатории

© Е.А. КОНДРАШЕВА, Н.А. ИГОНИНА, Е.М. ХАСЬЯНОВА, А.А. САЛИХОВА, Е.А. ЖУРАВЛЕВА, С.Н. СЫСОЕВА, Т.А. МАКАРОВА, И.Г. ТОРШИНА, Е.В. ЧАЩИХИНА

ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», Технологический департамент, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Стандартизация методов определения тестостерона все еще остается недостаточной, это ограничивает использование единых рекомендаций по пороговым значениям и интерпретации результатов исследования тестостерона при диагностике гипогонадизма.

Цель исследования. Выработка референтных значений общего тестостерона для мужчин локальной российской популяции с применением технологии Architect i2000, «Abbott» в условиях лаборатории ИНВИТРО. Самостоятельный интерес представляло сравнение результатов регламентированных к применению в лабораторной практике процедуры верификации референтных значений стороннего источника (начальная группа 20 обследуемых) и полноценной процедуры выработки референтных значений в собственных условиях лаборатории (группа не менее 120 человек).

Материал и методы. Отбор мужчин-добровольцев в референтную группу проводили на основе результатов анкетирования и определения концентрации ФСГ и ЛГ. Уровень тестостерона у отобранного в группу 121 мужчины российской популяции в возрасте 18—49 лет, без ожирения при взятии проб в утреннее время исследовали с применением технологии Architect i2000, «Abbott». Статистическую обработку полученных данных для расчета 2,5—97,5% пределов референтных значений проводили с применением программы MedCalc непараметрическим методом. В 31 пробе было выполнено параллельное исследование уровня тестостерона с использованием двух разных тест-систем (Architect i2000, «Abbott» и Vitros 3600, «Ortho-Clinical Diagnostics»).

Результаты. Разработанные референтные значения общего тестостерона для взрослых мужчин с применением технологии Architect i2000, «Abbott» составили 8,9—42,0 нмоль/л (что значимо отличалось от «ожидаемых значений», указываемых на момент проведения исследования в материалах производителя). Доверительный 90% интервал для нижнего и верхнего пределов составил 6,79—11,98 и 36,13—45,60 нмоль/л. Сравнение результатов параллельного определения тестостерона с использованием двух разных технологий выявило систематический сдвиг получаемых значений, согласующийся по направленности с разницей «ожидаемых значений» по информации производителей использованных тест-систем.

Вывод. Обсуждаются проблемы метод-зависимых отличий определения тестостерона и надежность регламентированных процедур верификации и валидации референтных значений. Разработанные референтные значения тестостерона у мужчин российской популяции с применением технологии Architect i2000, «Abbott» в ИНВИТРО хорошо согласуются с результатами выработки референтных значений тестостерона, полученными с применением метода масс-спектрометрии в группах североевропейской популяции.

Ключевые слова: *тестостерон, референтные пределы, диагностический порог, диагностика гипогонадизма, метод-зависимые отличия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кондрашева Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-8240-5452
Игонина Н.А. — https://orcid.org/0000-0003-4489-2154
Хасьянова Е.М. — https://orcid.org/0000-0003-2389-6981
Салихова А.А. — https://orcid.org/0000-0002-4112-7054
Журавлева Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-1832-6028
Сысоева С.Н. — https://orcid.org/0000-0001-5128-1277
Макарова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-1928-5726
Торшина И.Г. — https://orcid.org/0000-0003-1832-6028
Чащихина Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-1749-373X

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кондрашева Е.А., Игонина Н.А., Хасьянова Е.М., Салихова А.А., Журавлева Е.А., Сысоева С.Н., Макарова Т.А., Торшина И.Г., Чащихина Е.В. Тестостерон: диагностический порог, метод-специфические «ожидаемые значения» от производителя, выработка референтных значений в лаборатории. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):10-16. https://doi.org/10.17116/labs2019802110

Автор, ответственный за переписку: Игонина Наталья Александровна — e-mail: nigonina@invitro.ru; https://orcid.org/0000-0003-4489-2154

Corresponding author: Igonina N.A. — e-mail: nigonina@invitro.ru; https://orcid.org/0000-0003-4489-2154

Testosterone: diagnostic threshold, method-specific «expected values» from the manufacturer, reference values developed in a laboratory

© E.A. KONDRASHEVA, N.A. IGONINA, E.M. KHASYANOVA, A.A. SALIKHOVA, E.A. ZHURAVLEVA, S.N. SYSOEVA, T.A. MAKAROVA, I.G. TORSHINA, E.V. CHASHCHIKHINA

Independent Laboratory INVITRO Ltd., Technological Department, Moscow, Russia.

ABSTRACT

Introduction. Standardization of testosterone assays is still insufficient. This fact limits the use of the recommended clinical decision limit of testosterone for laboratory confirmation of hypogonadism.

The aim. The aim of the study was to determine the reference limits for the total testosterone using Architect i2000 Abbott in the own laboratory's conditions for men of the local Russian population and compare it with the manufactures «expected values».

Materials and methods. Reference group was selected from volunteers using questionnaire and determination of FSH and LH concentration. Testosterone levels in serum samples of examined male subjects of the Russian population aged 18—49 years without obesity (when sampling in the morning) were determined using the technology Architect i2000, Abbott. Calculation of the 2.5—97.5% reference limits was carried out using MedCalc software, nonparametric method. The testosterone level in 31 samples was tested in parallel, using two different assays (Architect i2000 Abbott and Vitros 3600 Ortho-Clinical Diagnostics).

Results. The calculated 2.5—97.5% reference limits of total testosterone for adult men using Architect i2000 (Abbott) technology were 8.9—42.0 nmol/l which was significantly different from the «expected values» indicated at the time of the study in the manufacturer's materials. The 90% confidence intervals for the lower and upper limits were respectively 6.79—11.98 and 36.13—45.60 nmol/l. Comparison of the results of the parallel determination of testosterone by two different technologies revealed systematic differences, consistent with the differences of the «expected values» indicated in the information of the manufacturers of the used assays.

Conclusions. The problems of method-dependent differences in testosterone determination and the reliability of procedures for local verification and validation of reference values are discussed. The developed reference values of testosterone in men of the Russian population using Architect i2000 Abbott are in good agreement with the reference values of testosterone obtained by mass spectrometry in the groups of the North European male population.

Keywords: *testosterone, reference limits, diagnostic threshold, hypogonadism, method-dependent differences.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kondrasheva E.A. — https://orcid.org/0000-0002-8240-5452
Igonina N.A. — https://orcid.org/0000-0003-4489-2154
Khasyanova E.M. — https://orcid.org/0000-0003-2389-6981
Salikhova A.A. — https://orcid.org/0000-0002-4112-7054
Zhuravleva E.A. — https://orcid.org/0000-0003-1832-6028
Sysoeva S.N. — https://orcid.org/0000-0001-5128-1277
Makarova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-1928-5726
Torshina I.G. — https://orcid.org/0000-0003-1832-6028
Chashchikhina E.V. — https://orcid.org/0000-0003-1749-373X

TO CITE THIS ARTICLE:
Kondrasheva EA, Igonina NA, Khasyanova EM, Salikhova AA, Zhuravleva EA, Sysoeva SN, Makarova TA, Torshina IG, Chashchikhina EV. Testosterone: diagnostic threshold, method-specific «expected values» from the manufacturer, reference values developed in a laboratory. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(2):10-16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs2019802110

Введение

В практической работе Независимой лаборатории ИНВИТРО мы нередко сталкивались с вопросами, касающимися референтных значений тестостерона для мужчин, указанных на бланке результатов. Нижний предел ожидаемых значений тестостерона у здоровых взрослых мужчин, приводимый в материалах фирмы-производителя используемой технологии иммуноанализа, отличался от порога, указываемого в рекомендациях по диагностике гипогонадизма.

Расхождения объективно объяснялись тем, что произошла смена технологий исследования тестостерона (переход от радиоиммунного иммуноанализа (РИА) к разновидностям иммуноферментного иммуноанализа), и существованием определенных отличий результатов, получаемых разными методами [1]. Тексты прежних клинических рекомендаций основывались на результатах исследований прошлых лет (с применением РИА). В то же время производители новых поколений реагентов предоставляли информацию по ожидаемым значениям тестостерона среди практически здоровых лиц при условии использования сво-

ей технологии. Консенсус экспертов ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male, 2008) применительно к проблеме межлабораторного разброса в оценке уровня тестостерона состоял в следующем. Утренний уровень общего тестостерона выше 12 нмоль/л предлагалось считать обычно достаточным (не требующим заместительной терапии), концентрацию тестостерона ниже 8 нмоль/л рассматривать как недостаточную, при которой заместительная терапия обычно приносит пользу. Значения 8—12 нмоль/л рекомендовалось рассматривать как сомнительный диапазон, возможно, требующий дополнительных исследований (ГСПГ, расчет уровня свободного тестостерона) [2]. Аналогичные рекомендации представлены в российском проекте рекомендаций по диагностике и лечению гипогонадизма [3]. В рекомендациях ISSAM 2015 г. по диагностике, лечению и контролю гипогонадизма у мужчин сведения по ориентировочным референтным пределам тестостерона приведены уже со ссылкой на исследования с использованием пока редко применяемого в рутинной практике метода масс-спектрометрии. При этом по-прежнему констатирован факт отсутствия консенсуса относительно четкого порога тестостерона для диагностики его дефицита [4].

С учетом этой ситуации на бланках результатов ИНВИТРО мы приводили и метод-зависимые референтные пределы общего тестостерона от производителя, и информацию по рекомендуемой интерпретации от ISSAM. Метод-специфические «ожидаемые значения» общего тестостерона у здоровых взрослых мужчин по информации к наборам используемых в ИНВИТРО реагентов (Architect i2000, «Abbott», США) на момент проведения исследований составляли 5,76—30,43 нмоль/л [5]. Стандартная процедура верификации референтных значений, предоставленных производителем, в собственных условиях лаборатории (на 20 пробах практически здоровых мужчин, при условии выпадения не более 2 результатов) формально позволяла нам использовать предоставленные производителем данные.

Однако, понимая трудности клиницистов при работе с пациентами, а одновременно и значимость метод-зависимых отличий, мы приняли решение о проведении полноценной процедуры выработки референтных значений тестостерона в условиях лаборатории ИНВИТРО. Дополнительным стимулом послужило то, что нам не удалось получить полных сведений от производителя реагентов по всем условиям обследования референтной группы при определении ожидаемых метод-специфических границ распределения значений тестостерона у здоровых мужчин (в частности, по соблюдению условий взятия проб для исследования тестостерона в утренние часы).

В рамках той же темы представлялось интересным провести прямое межлабораторное сравнение результатов исследований тестостерона в пробах пациентов с использованием разных тест-систем (Architect i2000, «Abbott» и Vitros 3600, «Ortho-Clinical Diagnostics»). «Ожидаемые значения» тестостерона у здоровых мужчин, по информации производителей соответствующих тест-систем, составляли для Vitros 3600 4,56—28,20 нмоль/л, для Architect i2000 5,76—30,43 нмоль/л.

Материал и методы

Отбор добровольцев-мужчин в возрасте от 18 до 49 лет для участия в проводимом исследовании с целью выработки референтных значений тестостерона проводили на основании информированного согласия на обследование и необходимую обработку полученных индивидуальных данных, последующего анкетирования **(рисунок 1)** и результатов проверки уровня ФСГ и ЛГ. Пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м^2 не включали в референтную группу, поскольку к настоящему времени установлено наличие двунаправленной связи между уровнем тестостерона и ожирением [6]. Аналогично не подлежали включению в эту группу лица с возможным воздействием интерферирующих факторов (потенциально затрагивающие репродуктивную систему заболевания, прием гормональных препаратов, биоактивных добавок, чрезмерные физические нагрузки и пр.). Взятие проб крови у обследуемых проводили утром с 7.30 до 10.00, натощак (после 8—12 ч ночного периода голодания), с учетом суточных ритмов концентрации этого гормона и рекомендаций ISSAM по условиям взятия проб для этого теста [4], используемых в рутинной практике ИНВИТРО. Из 121 анкетированного участника 1 был исключен по причине выявления повышенных ФСГ и ЛГ.

Определение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови проводили с использованием анализатора Architect i2000 и реагентов 2nd Generation Testosterone (lot 10286UP00), «Abbott».

Полученные результаты определения тестостерона при обследовании референтной группы были обработаны с помощью программы MedCalc (Version 16.8.4). Оценка коэффициентов асимметрии и эксцесса показала наличие асимметрии распределения, поэтому расчет референтных значений проводили рекомендуемым к использованию при таком характере распределения непараметрическим методом.

Наряду с этим в 31 образце сыворотки крови мужчин из рутинного потока исследований были проведены по 3 параллельных измерения уровня тестостерона: с использованием технологии Architect i2000, «Abbott» реагентами 1-го и 2-го поколения, а также с применением технологии Vitros 3600, «Ortho-Clinical Diagnostics».

Результаты

Рассчитанные на основе результатов проведенных исследований референтные пределы общего те-

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРОЙ В МЕДИЦИНСКОМ ОФИСЕ:

Дата взятия биоматериала _____ /_____ / _____ **Время взятия** ____:___ **Рост** _____ **см Вес** _____ **кг;**

Артериальное давление _____/_____ **мм рт.ст., пульс** _____ **/мин**

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕМ:

ФИО _____

вы можете участвовать в программе, указав свою фамилию или анонимно

дата рождения _____/_____/_____ **пол:** муж.**; рост** ____ **см вес** ____ **кг**

Принимаете ли вы постоянно какие-либо медикаменты: нет ☐ **да** ☐

если да, укажите какие_____

Принимаете ли вы витамины/БАД: нет ☐ **да** ☐

если да, укажите какие_____

Имеете ли вы какие-либо особенности питания: нет ☐ **да** ☐

придерживаетесь специальной диеты, укажите какой если да, укажите какие_____

Отмечаете ли вы в последнее время снижение (повышение) веса: нет ☐ **да** ☐

Страдаете ли вы аллергическими реакциями/пищевой непереносимостью нет ☐ **да** ☐

если да, укажите на что

Курите ли вы: нет ☐ **да** ☐

если да, укажите как часто: _____ сигарет/пачек в день

Ваше отношение к алкоголю: не употребляю ☐ употребляю изредка ☐ употребляю регулярно ☐

Физическая активность: да, занимаюсь регулярно физкультурой ☐; **нет**, не занимаюсь физическими упражнениями ☐

, **изредка** посещаю тренажерный зал/играю в футбол (волейбол и т.д.) ☐

Если употребляли в последние 3 дня спиртные напитки, укажите количество: **нет** ☐

☐ **пиво** _____ мл ☐ **вино** _____ мл ☐ **крепостью выше 30°**_____ мл

Подвергались ли вы за прошедшие дни непривычным физическим нагрузкам: нет ☐ **да** ☐

если да, укажите каким _____

Ощущали ли вы за прошедшие дни недомогание нет ☐ **да** ☐

если да, укажите когда _____ и в какой форме_____

Принимали ли вы в прошедшие 3 дня какие-либо медикаменты: нет ☐ **да** ☐

если да, укажите название _____, дозу _____ и дату приема _____

Перенесенные инфекционные болезни _____

Наличие хронических заболеваний (патология мочеполовой системы, хронические инфекции, сахарный диабет, ИБС, гипертензия, онкология, эпилепсия, и пр.) _____

Перенесенные операции за последние 3 года _____

Наследственные заболевания в семье (сахарный диабет, онкология, эпилепсия, ИБС, гипертензия)_____

_____

Профессиональные вредности на работе _____

Я ознакомлен с условиями проведения и согласен участвовать в программе «Валидация новых тест-систем и референтных диапазонов к ним».

Дата _____/_____/_____ Подпись участника программы _____

Рис.1. **Пример анкеты для отбора добровольцев в референтную группу**

стостерона для взрослых мужчин с использованием технологии Architect i2000, «Abbott» составили 8,9—42,0 нмоль/л (2,5—97,5% пределы распределения). Доверительный интервал (90%) для нижнего и верхнего пределов: 6,79—11,98 и 36,13—45,60 нмоль/л.

Разработанные в ИНВИТРО референтные пределы тестостерона для практически здоровых взрослых мужчин оказались выше «ожидаемых значений», указываемых на тот момент в информационных материалах к реагентам Testosterone Total, Architect i2000, «Abbott». Вероятным объяснением этого, на наш взгляд, является более дифференцированный отбор референтной группы (отсутствие ожирения) и ограничение времени взятия крови для исследования тестостерона утренними часами. После получения разработанных в собственных лабораторных условиях референтных значений общего тестостерона для мужчин лаборатория ИНВИТРО в 2015 г. перешла в своей практике на применение указанных референтных пределов.

По результатам сравнения параллельных исследований тестостерона с использованием разных технологий был выявлен систематический сдвиг Vitros 3600 относительно Architect i2000 — все результаты, полученные на Vitros 3600, были несколько ниже, чем на Architect i2000. Корреляция между приборами Vitros 3600 и Architect i2000 (2-я генерация реагента) описывалась уравнением $Y=1,07\cdot X+2,33$. Это соответствовало различию диапазонов ожидаемых значений тестостерона у мужчин по данным, предоставленным производителями используемых реагентов. Результаты, полученные на реагентах для исследования тестостерона 2-й генерации (Architect), не показали значимых различий с результатами, полученными на реагентах 1-го поколения (Architect).

Обсуждение

Эндокринологи нередко сталкиваются в своей практике с проблемой расхождения результатов гормональных исследований и предоставляемых референтных значений при обследовании пациентов в разных лабораториях. Существование метод-специфических различий отражает все еще недостаточный уровень стандартизации применяемых в настоящее время для определения гормонов методов иммуноанализа. Действительно, методы, основанные на иммунологическом принципе распознавания веществ, могут отличаться по участкам распознавания молекул гормона, источникам получения применяемых антител, референтному материалу, используемому для калибровки, иметь разную аналитическую чувствительность и специфичность. При сравнении результатов измерения концентрации какого-либо гормона с использованием разных технологий можно наблюдать существенный систематический сдвиг значений, что обычно отражается и в отличающихся метод-специфических референтных пределах для показателя, указываемых разными производителями тест-систем.

Проблема усложняется тем, что, помимо референтных пределов (соотносятся с понятием «нормы» и рассчитываются как диапазон, в который укладывается 95% значений обследованных достаточной по объему референтной группы практически здоровых лиц соответствующей популяции), для ряда показателей есть также понятие диагностического порога, рекомендуемого для применения в диагностике того или иного заболевания. Порог принятия решений может не совпадать с границей референтных значений. Диагностические пороги разрабатывают в ходе клинических исследований как оптимальную точку условного разделения лиц с повышенной вероятностью наличия исследуемой патологии относительно тех, у кого она, вероятнее всего, отсутствует.

Так как в таких исследованиях используется конкретный лабораторный метод, диагностические пороги показателей обычно следует применять с учетом технологии исполнения. Если на бланке результатов разных лабораторий для интерпретации будет приведено только значение единого рекомендуемого для диагностики гипогонадизма порога тестостерона (без указания технологии выполнения теста и представления соответствующих методу референтных значений), метод-зависимые особенности могут приводить к ошибочным выводам при диагностике или динамическом наблюдении за состоянием пациента. Это демонстрируют и приведенные нами результаты сравнения двух технологий определения общего тестостерона в лабораториях.

Несмотря на то что обычно считается целесообразным приводить на бланке результата либо референтные значения, либо диагностический порог, при отсутствии достаточной стандартизации методов лаборатория обязана предоставлять информацию о верифицированных в собственных условиях референтных значениях показателей. Клиницисты должны иметь представление об особенностях используемых ими лабораторных методов обследования пациента.

Еще одной проблемой является то, что производители тест-систем нередко указывают лишь «ожидаемые значения» показателя для здоровых лиц (но не референтные значения, валидированные соответственно регламенту валидации референтных значений) и не всегда приводят точные характеристики отобранной референтной группы и условия взятия проб. Например, исключали ли лиц с избыточной массой тела, соблюдалось ли условие взятия пробы в утренние часы и прочие характеристики, существенные при исследовании многих гормонов. Информация производителя по «ожидаемым значениям» показателя сопровождается рекомендацией для лаборатории разработать референтные значения показателя в собственных условиях. Текущие правила

верификации референтных значений из стороннего источника по 20 пробам здоровых испытуемых (допустимы к применению при выявлении не более 2 выбросов) в некоторых ситуациях оказываются слишком упрощенными и не всегда позволяют корректно оценить адекватность предлагаемых референтных значений. Процедура разработки и валидации собственных референтных значений (обычно требующая отбора и обследования не менее 120 лиц по каждой референтной группе, целесообразной для выделения по полу или возрасту) для лабораторий значительно сложнее процедуры верификации референтных значений, полученных из стороннего источника, и на практике применяется редко. Но, как показывает наш опыт работы с некоторыми тестами (в том числе опыт валидации референтных значений тестостерона), иногда это оказывается необходимым и оправданным.

Следует отметить, что примерно в это же время, очевидно, откликаясь на запросы лабораторий (в том числе лаборатории ИНВИТРО), компания «Abbott» предоставила уточняющую дополнительную информацию относительно референтных пределов общего тестостерона к наборам реагентов Architect 2nd Generation Testosterone. Интервал референтных пределов тестостерона для практически здоровых мужчин 21 года—49 лет по обновленной информации составил 8,33—30,19 нмоль/л. Нижний предел референтных значений общего тестостерона для взрослых мужчин по этим уточненным данным оказался близок к полученному значению в нашем исследовании. Верхняя граница, однако, значимо отличалась (такие детали, как индекс массы тела лиц, включенных в референтную группу, и время взятия крови в информации «Abbott» не приводились).

В недавно опубликованных результатах европейского исследования, посвященного выработке референтных значений общего тестостерона с использованием 4 распространенных методов иммуноанализа и референтного метода жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), описаны результаты выработки референтных значений общего тестостерона для здоровых нетучных (индекс массы тела 18,5—29,9 кг/м^2) мужчин-европейцев 18—39 лет при условии взятия проб в утренние часы. Рассчитанные референтные пределы составили 8,40—38,45 нмоль/л при использовании референтного метода ВЭЖХ-МС, что не отличалось статистически достоверно, по выводам авторов, от результатов расчетов для технологии Architect, «Abbott» в отличие от других примененных в этом исследовании технологий иммуноанализа [7]. Это подтверждает и информацию производителя к наборам реагентов для определения тестостерона (2nd Generation Testosterone Architect i2000, «Abbott») о высокой корреляции получаемых результатов с референтным методом [5].

Установленные границы нормы тестостерона для референтного метода в цитированной статье показывают замечательное сходство с установленными нами в условиях лаборатории ИНВИТРО со сходными деталями отбора референтного материала (пробы здоровых мужчин 18—49 лет без ожирения, взятые в утренние часы) референтными пределами общего тестостерона при использовании технологии Architect i2000, «Abbott» (2nd Generation Testosterone).

Выводы

Выработка лабораторией ИНВИТРО референтных значений тестостерона для взрослых мужчин при условии отсутствия ожирения и соблюдения преаналитических требований (в том числе взятии проб в утренние часы) позволила значимо уточнить «ожидаемые значения», предоставляемые в информации производителя.

Выработанные ИНВИТРО на референтной группе локальной популяции российских мужчин 18—49 лет при использовании технологии Architect i2000, «Abbott» референтные пределы общего тестостерона 8,9—42,0 нмоль/л близки к опубликованным результатам оценки нормальных пределов тестостерона при использовании референтного метода ВЭЖХ-МС (с применением аналогичных условий отбора референтной группы и времени взятия проб) [7].

Можно констатировать, что представление о зоне неопределенности нижнего предела общего тестостерона при использовании исследований общего тестостерона для лабораторного подтверждения гипогонадизма с применением разных технологий остается актуальным. Эта неопределенность повышается различием подходов к отбору референтной группы и организации преаналитического этапа при разработке референтных значений, в том числе приводимых производителями в материалах к реагентам. Регламентированная в настоящее время процедура верификации сторонних референтных значений по 20 пробам практически здоровых лиц не всегда надежна.

Лабораториям следует предоставлять клиницистам информацию по метод-специфическим референтным значениям тестостерона для реагентов, используемых в лаборатории, с которой они сотрудничают, и валидации этих значений в условиях лаборатории. При необходимости динамического контроля при ведении пациента исследования тестостерона целесообразно выполнять с применением одинаковой тест-системы, предпочтительно в одной лаборатории.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of Total Serum Testosterone in Adult Men: Comparison of Current Laboratory Methods Versus Liquid hromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):534-543. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031287
2. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R.S., Behre H., Hellstrom W.J., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J-J., Lunenfeld B., Morales A., Morley J.E., Schulman C., Thompson I.M., Weidner W., Wu F.C.W. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2009;12(1):5-12. https://doi.org/10.1080/13685530802389628
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. *Проблемы эндокринологии*. 2015;5:60-71.
   Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. *Problemi endocrinologii*. 2015;5:60-71. https://doi.org/10.14341/probl201561560-71
4. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y., Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15. https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049
5. Материалы к реагентам Architect System Testosterone, Architect System 2nd Generation Testosterone, «Abbott».
6. Lopez D.S., Qiu X., Advani S., Tsilidis K.K., Khera M., Kim J., Morgentaler A., Wang R., Canfield S. Double trouble: Co-occurrence of testosterone deficiency and body fatness associated with all-cause mortality in US men. *Clinical Endocrinology*. 2018;88:58-65. https://doi.org/10.1111/cen.13501
7. Montagna, G., Balestra, S., D'Aurizio, F., Romanelli F., Benagli C., Tozzoli R., Risch L., Giovanella L., Imperiali M.. Establishing normal values of total testoster.one in adult healthy men by the use of four immunometric methods and liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2018. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1201

Поступила в редакцию 02.10.18
Received 02.10.18
Принята к печати 08.11.18
Accepted 08.11.18