

ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМАТИВНОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ ОЦЕНКИ БИОМАРКЕРОВ, ВХОДЯЩИХ В ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТА

УДК 612.11

Фетисова Н.В.

ООО «АртМедия», клиника антивозрастной медицины, Санкт-Петербург, Россия

PROBLEMS OF THE INFORMATIVE AND THE RELIABILITY OF THE ASSESSMENT OF BIOMARKERS INCLUDED IN THE HORMONAL PROFILE OF THE PATIENT

Fetisova N.V.

ООО «ArtMediYA», clinic anti-aging treatment, Saint-Peterburg, Russia

Мы живем в эпоху бурного развития лабораторной диагностики. Оценка различных параметров крови становится все более доступной и популярной. Это приводит к самостоятельному обращению людей в лаборатории с целью узнать, каков уровень тех или иных показателей здоровья. Данная статья посвящена правилам забора крови для определения уровня гормонов. Многие сегодня хотят самостоятельно узнать свой «гормональный фон», но особенность гормонов в их неодинаковости, в их абсолютно разной структуре, в их очень низкой концентрации в крови, в их зависимости от различных условий (состояния обследуемого, условий забора, времени суток и т.д.). Все эти особенности, как правило, неизвестны ни желающему обследоваться, ни медперсоналу лабораторных пунктов. Даже проходя обследование по назначению врача, пациенты часто или не получают четких инструкций от врача, или забывают их.

Целью настоящей статьи служит уменьшение количества неинформативных и напрасных анализов.

Как правило при первичном обследовании оценивается уровень гормонов именно в крови. Некоторые гормоны оцениваются в моче или в слюне. Некоторые гормоны оцениваются не сами по себе, а их метаболиты (например, метаболиты катехоламинов) или оцениваются вещества, синтезируемые под действием гормона (например, соматомедин). Более того, для уточнения диагноза часто необходимы специальные стимуляционные пробы (при выявлении дефицита гормона, например при оценке соматотропного гормона) или супрессивные тесты (при выявлении избытка гормона, например кортизола) с использованием тех или иных гормонов или биологически связанных с исследуемым гормоном веществ (1, 2). Эти пробы проводятся по определенным показаниям и, часто, в условиях стационара под наблюдением медперсонала. Т.о. хочу обратить внимание, что «случайный» анализ крови на некий «гормональный фон» без учета особенностей физиологии эндокринной системы чаще будет абсолютно неинформативным или требовать

дополнительного обследования. Так исследователи показали 12% выполненных анализов не по показаниям за один месяц в одном только медицинском учреждении, где анализы сдавались только по направлению врачей (3). В нашей же практике доступность анализов без направления делает эту проблему особенно острой.

В настоящей статье разберем наиболее часто исследуемые гормоны.

Лидерами лабораторной диагностики выступают тиреоидные гормоны. В центральном госпитале Сингапура оценка ТТГ составляет 60% всех гормональных тестов. В США за 2013 год выполнено 59 миллионов тестов оценки ТТГ (4)

ТТГ (тиреостимулирующий гормон, TSH) – оценивается в крови. Пик высвобождения гормона приходится на ночные часы – от 00 до 04 часов с относительным спадом в дневное время, но, по сравнению с другими гормонами гипофиза (АКТГ, СТГ), эти колебания менее выражены, поэтому оценка ТТГ может проводиться в любое время, но при повторной оценке забор крови следует проводить в это же время суток (1,4,5). Несмотря на то что общепринято достаточным определением ТТГ для скрининговой оценки функции щитовидной железы, все же только ТТГ недостаточно. Гормоны гипофиза как правило необходимо оценивать совместно с гормонами мишенями, в данном случае с тироксином (Т4) и трийодтиронином (Т3). Не всегда связь Т3, Т4 и ТТГ однозначна. Уровень ТТГ зависит от концентрации Т3 в гипофизе и от активности дейодиназы 2 типа. Показана роль генетических полиморфизмов гена фермента дейодиназы в модуляции уровня конверсии тироксина в трийодтиронин и соответствующего изменения уровня ТТГ (6,7). Часто периферическая конверсия Т4 в Т3 отличается от гипофизарной, что приводит к несоответствию ТТГ и уровню Т4 и Т3 в кровотоке (1). Кроме того, активность тиреоидных гормонов зависит от их транспорта внутрь клеток, на что влияют множество факторов, которые мы не будем рассматривать в данной статье. Т.о. оценка показателей должна проводиться не-

разрывно с оценкой клинической картины. Иначе нас ожидает неверная интерпретация лабораторных тестов и соответственно неверное лечение.

Тироксин (Т4) имеет большой период полувыведения и поэтому концентрация гормона в крови достаточно стабильна и оценка может проводиться в любое время суток. Большая часть тироксина и трийодиронина (Т3) циркулирует в крови в связи с белками (альбумин, преальбумин, глобулин), доля свободного гормона менее 0,05% для Т4 и менее 0,3% для Т3, но т.к. уровень связанного гормона может значительно колебаться от различных влияний, то определение общего Т4 и Т3 малоинформативно и требует тщательной оценки факторов, влияющих на степень связывания гормона (беременность, прием лекарственных препаратов – эстрогенов, тамоксифена, опиатов, глюкокортикоидов, генетические детерминанты, заболевания печени, заболевания крови, липемия, гемолиз в пробирке). В настоящее время общепризнано определение свободных фракций Т4 и Т3. В США 90% тестов тиреоидных гормонов приходится именно на свободные фракции Т4 и Т3 (4). Еще большую картину понимания тиреоидного статуса нам дает оценка Т3 реверсивного – неактивной формы Т3. Редкость этого анализа затрудняет работу со сложными пациентами (5).

Забор крови для оценки тиреоидных гормонов проводится через более чем 12 часов (лучше через 24 часа) после последнего приема тиреостатических препаратов и самих гормонов щитовидной железы (если таковые принимает обследуемый), в противном случае будет измерено непосредственно пиковое действие фармпрепарата (5).

Кортизол – важнейший гормон, обеспечивающий стабильность гомеостаза. Максимальный уровень кортизола в крови рано утром перед пробуждением, минимальный вечером (на 80–90% ниже утреннего уровня) (1, 5). Оценка суточного ритма выделения кортизола является важнейшим диагностическим приемом. Случайный по времени забор крови на кортизол не имеет никакого диагностического значения. Кроме того, даже небольшой стресс – поездка в лабораторию, забор крови, особенно если доступ к венам пациента плохой, могут вызывать существенные колебания уровня кортизола в крови. Быстрые изменения кортизола в крови приводят к частым ложноположительным результатам анализов. С конца прошлого века – более 20 лет назад разработана методика оценки кортизола в слюне. Уровень кортизола в слюне отражает суммарный уровень в крови за последние 2–3 часа, к тому же забор слюны в домашних условиях исключает случайный стресс, так же это метод выбора для детей. Для такой оценки показана 100% специфичность и чувствительность, что позволяет использовать тест в дифференциальной диагностике (8). Сегодня большинство крупных лабораторий работают со слюной, что делает этот метод доступным для всех слоев населения. Важно отметить, что оценка суточного профиля кортизола – забор 3–4 раза за сутки делает оценку максимально информативной и эффективной (1,5).

АКТГ – очень короткоживущий пептидный гормон – период полужизни 10 мин (5). При первичной диагностике редко используется, должен назначаться в случае дифференциального диагностического поиска и с сопровождением пояснений об условиях забора – немедленное центрифугирование с охлаждением и максимально быстрая доставка в лабораторию, т.е. забор лучше осуществлять непосредственно в лаборатории, и оценка должна проводиться методами иммуноанализа. Оцени-

вается только в совокупности с одновременной оценкой кортизола. Максимум выброса АКТГ – 8–10 часов утра, поэтому забор крови должен выполняться в эти часы.

Катехоламины, гормоны мозгового слоя надпочечников – норадреналин и адреналин, редко используются в первичной диагностике. Длительность полураспада этих гормонов менее 1 минуты, поэтому их уровень традиционно оценивается по их метаболитам – метанефрин, норметанефрин и ванилинминдальная кислота (1, 5, 9). Разовые оценки этих метаболитов мало информативны, поэтому оцениваются, в зависимости от задач диагностики, в суточной моче или в образцах мочи, полученных в послепривступный период (при диагностике феохромоцитом).

Инсулин – пептидный гормон, концентрация его резко колеблется в зависимости от приема пищи, поэтому оценивается строго натощак, после 12-ти часового голодания (1, 9). Для углубленного изучения углеводного обмена, может оцениваться и в ходе нагрузочных тестов с глюкозой, и на фоне длительного голодания. Все это является специфическими диагностическими тестами, не выполняющимися рутинно при первичной диагностике.

Пролактин – полипептидный гормон. Существует в различных изоформах, для правильности диагноза крайне важно разделять в ходе анализа высокомолекулярный пролактин (макропролактин) и низкомолекулярный (биологически активный) (1,5,9). На выработку пролактина резкое влияние оказывают различные факторы – нарушение сна, физическая нагрузка, половой акт, стресс. В исследованиях показано 3-х кратное различие в уровне пролактина в двух заборах крови с разницей в 60 мин (10)!!! То есть сам забор крови, внутривенный укол является стрессором, при повторном заборе из уже установленного катетера уровень пролактина совсем иной. Поэтому исследование пролактина следует проводить в максимально спокойной обстановке, необходимо выспаться, накануне исключить тяжелые физические нагрузки, спокойно прийти в лабораторию, отдохнуть 15 мин, потом сдавать кровь. Имеет смысл пересдать анализ через 2–3 дня для более объективной картины. Разумно проводить забор крови на дому с максимальным исключением лишних волнений. Женщинам репродуктивного возраста следует сдавать кровь на 5 – 7 день цикла и/или на 21–23 день менструального цикла (данные временные рамки могут сдвигаться в зависимости от продолжительности менструального цикла).

Гормон роста или соматотропный гормон полипептид содержится в крови в очень малой концентрации близкой к нижнему порогу чувствительности метода определения (1). В ранние ночные часы уровень ГР значительно повышается. Уровень ГР значительно меняется от различных воздействий, как и пролактин, поэтому рекомендуется трех кратное определение с выведением средней величины. Оценка ГР в разовом заборе крови малоинформативна. Общепризнана целесообразность оценки первичной ГР по ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста или соматомедин), который выступает интегральным показателем секреции ГР за последние 24 часа (1,9). Для детальной оценки ГР используются стимуляционные пробы, однако в рамках данной статьи мы их рассматривать не будем.

Эстрадиол – стероидный гормон, чаще оценивается у женщин. В репродуктивный период уровень его зависит от фазы менструального цикла – минимальный в первые 3–4 дня цикла с последующим предовуляторным повышением и максимумом в период овуляции. Поэто-

му оценка проводится в первые 5–7 дней и/или на 21–23 день цикла в зависимости от целей обследования (1,9).

Прогестерон – гормон второй фазы менструально-го цикла с максимумом выработки на 21–23 день цикла. Уровень прогестерона подвержен значительным колебаниям, поэтому однократная его оценка может быть малоинформативна. Целесообразна одновременная оценка уровней ФСГ, ЛГ, Эстрадиола и Прогестерона как взаимосвязанных гормонов (1,9).

Фоликуллостимулирующий гормон (ФСГ) и Лютеинизирующий гормон (ЛГ). Пик секреции – ночные часы, забор крови проводится утром. Оценка у женщин зависит от фазы менструального цикла. В период нарушенного менструального цикла или у женщин в период менопаузы – уровень гормонов оценивается в любой удобный день.

Тестостерон – стероидный гормон с максимумом секреции в ранние утренние часы, рекомендуется и у мужчин и у женщин оценивать утром. Для женщин – не следует его измерять в период овуляции. Оценка тестостерона должна проводиться в совокупности с оценкой стероид связывающего глобулина (ССГ или глобулина связывающего половые стероиды, ГСПГ) с последующим расчетом уровня свободного тестостерона. Первичное лабораторное измерение свободной фракции тестостерона мало дает для понимания синтеза общего пула тестостерона и его распределения в кровотоке (1, 11, 12). Кроме того оценка ССГ важна и для оценки активности эстрадиола, так этот глобулин связывает и эстрадиол и при этом подвержен значительным колебаниям концентраций (12).

Забор крови на все половые гормоны проводится в утренние часы, натощак. При контрольных исследованиях следует придерживаться одинаковых временных рамок забора крови.

У мужчин эстрадиол, ЛГ и ФСГ оцениваются обязательно в комплексе с оценкой тестостерона.

Для эстрадиола и тестостерона, как и для кортизола, разработана методика оценки в слюне. Что является неинвазивным и информативным методом (5).

Более того исследователи продолжают поиск наиболее информативных и вместе с тем неинвазивных методик – так показана высокая информативность определения стероидных гормонов в волосах и ногтях (13, 14).

Лабораторная диагностика стероидных веществ всегда представляла трудности из-за их малой концентрации и схожести структуры. Сегодня метод масс-спектрометрии позволил преодолеть эти трудности, данная методика позволяет быстро, экономично и со 100% специфичностью определять всевозможные стероидные гормоны (5). Так же данный метод выступает методом выбора и других гормонов с иной химической структурой.

Что еще важно при лабораторных исследованиях?!

- Забор крови проводится натощак, но необходимо выпить за 15–60 мин до забора 1–2 ст воды, чтобы исключить явления гемоконцентрации после длительного безводного периода.
- Не следует сдавать анализы после бессонной ночи, после вечеринки со спиртными напитками.
- Не следует сдавать анализы после тяжелой физической нагрузки, интенсивной спортивной тренировки.
- Не следует сдавать анализы на фоне простудного заболевания, повышения температуры, на фоне курса приема антибиотиков.

Оценка гормонов никогда не проводится по одному показателю и по попаданию результата в рамки референсных значений. Концентрация любых гормонов следует сопоставлять с веществами, метаболитами, регулирующих его секрецию. Вся оценка проводится только в совокупности с метаболитами и клинической картиной.

Таким образом, важно помнить об особенностях синтеза, транспорта и метаболизма различных гормонов при выборе метода обследования пациента.

Надеюсь, что представленный материал поможет в планировании обследования пациентов и оценке результатов анализов.

Список литературы:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство.– М.: Изд. «Медицина»; 2002.
2. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патология эндокринной системы. Пер с англ.– СПб.: Изд. «БИНОМ», 2001
3. Kasonga F1, Cassinari K1, Brunel V1, Fraissinet F1, Ziegler F2. The suitable prescription of the thyroid blood test in the diagnosis of dysthyroidism: a retrospective study in Rouen University Hospital. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018; Aug 1;76(4):421–428
4. Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*; 2019 Jan;39(1):3–14
5. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения.– М.: Изд. «Адамант», 2014
6. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, Marzocchi C, Garbi C, Pacini F, Salvatore D. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 2017 May 1;102(5):1623–1630
7. Zevenbergen C, Groeneweg S, Swagemakers SMA, de Jong A, Medici-Van den Herik E, Rispens M, Klootwijk W, Medici M, de Rijke YB, Meima ME, Larsen PR, Chavatte L, Venter D, Peeters RP, Van der Spek PJ, Visser WE. Functional Analysis of Genetic Variation In The Secis Element Of Thyroid Hormone Activating Type 2 Deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 13
8. Harrison RF, Debono M, Whitaker MJ, Keevil BG, Newell-Price J, Ross RJ. Salivary cortisone to estimate cortisol exposure and sampling frequency required based on serum cortisol measurements. *J Clin Endocrinol Metab*; 2018 Oct 3
9. Лавин Н. (ред.) Эндокринология.– М.: Изд. «Практика»; 1999.

References:

1. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Differencial'naya diagnostika i lechenie ehndokrinnyh zabolevanij: Rukovodstvo*. – М.: Изд. «Medicina», 2002.
2. Kehttajl V.M., Arki R.A. *Patofiziologiya ehndokrinnoj sistemy*. Per s angl.– SPb.: Izd. «BINOM», 2001
3. Kasonga F1, Cassinari K1, Brunel V1, Fraissinet F1, Ziegler F2. The suitable prescription of the thyroid blood test in the diagnosis of dysthyroidism: a retrospective study in Rouen University Hospital. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018; Aug 1;76(4):421–428
4. Soh SB, Aw TC. *Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility*. *Ann Lab Med*; 2019 Jan;39(1):3–14
5. Goncharov N.P., Kaciya G.V. Kolesnikova G.S. *Klyuchevye gormony v ehndokrinologii i metody ih opredeleniya*.– М.: Изд. «Adamant», 2014.
6. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, Marzocchi C, Garbi C, Pacini F, Salvatore D. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 2017 May 1;102(5):1623–1630
7. Zevenbergen C, Groeneweg S, Swagemakers SMA, de Jong A, Medici-Van den Herik E, Rispens M, Klootwijk W, Medici M, de Rijke YB, Meima ME, Larsen PR, Chavatte L, Venter D, Peeters RP, Van der Spek PJ, Visser WE. Functional Analysis of Genetic Variation In The Secis Element Of Thyroid Hormone Activating Type 2 Deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 13
8. Harrison RF, Debono M, Whitaker MJ, Keevil BG, Newell-Price J, Ross RJ. Salivary cortisone to estimate cortisol exposure and sampling frequency required based on serum cortisol measurements. *J Clin Endocrinol Metab*; 2018 Oct 3
9. Lavin N. (ed.) *Manual of Endocrinology and Metabolism*. М.: Изд. «Praktika»; 1999.

10. Robles Rodriguez J.L., Castano Lopes M.A. Use of new protocol for prolactin extraction and reduction of false hyperprolactinemia. *Endocrinal.Nutr.* 2010; Aug-Sep;57(7): 296–300
11. Hertoghe T. *The Hormone Handbook Lux: Int. Med. Books*; 2010.
12. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. Репродуктивная эндокринология. Пер с англ.– М.: Изд. «Рид Элсивер», 2011
13. Wang W, Moody SN, Kiesner J, Tonon Appiani A, Robertson OC, Shirtcliff EA. Assay validation of hair androgens across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Oct 28;101:175–181
14. Voegel CD1, La Marca-Ghaemmaghami P2, Ehlert U2, Baumgartner MR1, Kraemer T3, Binz TM. Steroid profiling in nails using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*; 2018 Dec;140:144–150
10. Robles Rodriguez J.L., Castano Lopes M.A. Use of new protocol for prolactin extraction and reduction of false hyperprolactinemia. *Endocrinal.Nutr.* 2010; Aug-Sep;57(7): 296–300
11. Hertoghe T. *The Hormone Handbook Lux: Int. Med. Books*; 2010.
12. Kronenberg G.M., Melmed SH., Polonski K.S. *Reproduktivnaya ehndokrinologiya. Per s angl.– M.: Izd. «Rid Elsevier»*, 2011
13. Wang W, Moody SN, Kiesner J, Tonon Appiani A, Robertson OC, Shirtcliff EA. Assay validation of hair androgens across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Oct 28;101:175–181
14. Voegel CD1, La Marca-Ghaemmaghami P2, Ehlert U2, Baumgartner MR1, Kraemer T3, Binz TM. Steroid profiling in nails using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*; 2018 Dec;140:144–150

РЕЗЮМЕ

Доступность лабораторной диагностики и распространение знаний о важности гормонов для регуляции здоровья приводит к массовому увеличению количества выполняемых исследований гормонального профиля. Чаще всего исследуются гормоны щитовидной железы и половые гормоны. Часто пациенты самостоятельно «назначают» себе обследование и сами его оценивают. Незнание правил забора крови, мочи, слюны для оценки уровня тех или иных гормонов приводит к увеличению количества неинформативных анализов, неправильной диагностике и неадекватному лечению. В настоящей статье рассмотрены правила и особенности сдачи анализов для оценки основных гормонов.

Ключевые слова: анализы крови, гормоны, гормональный скрининг.

ABSTRACT

The accessible lab diagnostic and expansion of knowledge about the important role of hormones in health regulation lead to the increase of the quantity of lab hormonal tests. Often patients prescribe diagnostic by themselves. Incorrect blood, saliva and urine sampling results in the incorrect diagnostic and treatment. The following article is focused on the rules of sampling for hormonal diagnostic.

Keywords: blood sampling, hormonal diagnostic, hormones, lab hormonal test.

Контакты:

Фетисова Надежда Викторовна. E-mail: nadia.fet@mail.ru