

ФЕНОМЕН МАКРОТИРОТРОПИНИИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Ю. Сорокин

МБУЗ г. Новосибирска ГКБ № 1

Сорокин М.Ю. — врач-эндокринолог диабетологического центра, МБУЗ г. Новосибирска ГКБ № 1.

Makro-thyrotropinemia in clinical practice

M. Yu. Sorokin

Clinical hospital N1, Novosibirsk

В последние годы в литературе активно обсуждается феномен макропролактинемии в ряду причин гипердиагностики гиперпролактинемии, и определение мономерного биологически активного пролактина широко внедрилось в клиническую практику [1, 2, 3, 4]. Уже не вызывает сомнений, что высокомолекулярные изоформы пролактина не проявляют биологической активности, а следовательно, даже значимые их концентрации не приводят к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма. Выявление умеренной гиперпролактинемии без определения фракции макропролактина может привести к ошибочной постановке диагноза и назначению необоснованного лечения. В практике лабораторной диагностики наибольшее распространение для исследования уровня макропролактина получил тест преципитации с полиэтиленгликолем (ПЭГ-тест).

По аналогии с макропролактинемией описаны случаи циркуляции в крови макроизоформ других гормонов, в частности гонадотропинов [5, 6, 7]. В этой связи возникает вопрос, может ли в виде высокомолекулярных биологически неактивных фракций циркулировать ТТГ?

ТТГ на сегодняшний день является наиболее часто определяемым гормональным показателем. В подавляющем большинстве случаев повышение его уровня обусловлено первичным манифестным или субклиническим гипотиреозом. В казуистически редких случаях повышение ТТГ обусловлено ТТГ-секретирующими опухолями, резистентностью к ТТГ или циркуляцией гетерофильных антител.

Куда менее известным и реже встречающимся феноменом является макротиротропинемия (макро-ТТГ-емия). При анализе результатов определения уровня ТТГ следует иметь в виду, что наиболее часто

оно проводится с использованием иммунометрических методов, которые в силу методологии не лишены определенной погрешности [8, 9]. Например, как уже указывалось, наличие специфических антител к исследуемому показателю в образце сыворотки крови может значительно исказить результаты его определения.

Феномен макротиротропинемии был впервые описан в 1983 г. группой J. Lazarus [10], когда в рамках скрининговой программы на неонатальный гипотиреоз было описано обнаружение макро-ТТГ у новорожденной девочки и ее матери. Было высказано предположение, что появление макро-ТТГ обусловлено переносом специфических IgG через плаценту. Позднее последовал ряд описаний случаев обнаружения макро-ТТГ у новорожденных и их матерей [11, 12, 13].

Существенно позже появились публикации, описывающие случаи макро-ТТГ-емии у взрослых [5, 14]. В одном из обсервационных исследований [5] из 5310 образцов крови, взятых для анализа уровней ТТГ и гонадотропинов, было отобрано 59 подозрительных на несоответствие действительным значениям, а в 28 из них это несоответствие было подтверждено при помощи трех дополнительных методов (тестирование после двойного разведения образцов, использование блокирующих агентов, повторный анализ с использованием альтернативных лабораторных наборов). При этом в двух случаях удалось верифицировать феномен макро-ТТГ-емии.

В одной из работ при обследовании 60-летней пациентки с подозрением на наличие феномена макро-ТТГ проводились ПЭГ-тест и гель-фильтрационная хроматография с последовательным добавлением протеина G. Было установлено, что молеку-

ла псевдо-ТТГ представляла из себя иммунный комплекс, состоящий из ТТГ и IgG либо Ig других классов, но в меньшем количестве [14]. Авторы предлагают широкое использование приведенных методик для исключения феномена макротиротропинемии в рутинной практике.

Возникает вопрос: когда мы вправе заподозрить феномен макротиротропинемии и каковы его характерные особенности, позволяющие отличить его с высокой долей вероятности от субклинического гипотиреоза, который также сопровождается повышением уровня ТТГ при сохраняющемся в пределах референсных интервалов св. Т₄? Отвечая на этот вопрос, хотелось бы в первую очередь обратить внимание на несоответствие указанных показателей друг другу. Так, в описанных клинических случаях для макро-ТТГ характерны уровни выше 10 мЕд/л, а чаще более 20 и даже 100 мЕд/л при уровне св. Т₄ в пределах референсного диапазона. Кроме того, важное значение имеет отсутствие признаков заболевания, которое привело к развитию гипотиреоза, чаще всего АИТ. Следует исходить из того, что макро-ТТГ-емия встречается очень редко и о ней скорее стоит задумываться лишь в качестве одной из последних возможных диагностических гипотез.

Верификация макро-ТТГ-емии может быть осуществлена при помощи относительно доступных тестов, включающих преципитацию с ПЭГ и гелефильтрационную хроматографию. Вопрос о внедрении этой методики в рутинную клиническую практику, как это произошло с определением уровня макропролактина, на сегодняшний день скорее решается отрицательно, в силу редкости обсуждаемого феномена и неясности его клинического значения.

Список литературы

1. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocr. Metab. 2011; 96: 273–288.
2. Gibney J., Smith P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J. Clin. Endocr. Metab. 2005; 90: 3927–3932.
3. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. All the studies on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. Eur. J. Endocr. 2004; 150: 93–94.
4. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. J. Pharmacol. Sci. 2003; 92: 171–177.
5. Ismail A.A., Walker P.L., Barth J.H. et al. Wrong Biochemistry Results: Two Case Reports and Observational Study in 5310 Patients on Potentially Misleading Thyroid-stimulating Hormone and Gonadotropin Immunoassay Results. Clin. Chem. 2002; 48: 2023–2029.
6. Vieira J.G., Nishida S.K., Faria de Camargo M.T. et al. “MacroLH”: anomalous molecular form that behaves as a complex of luteinizing hormone (LH) and IgG in a patient with unexpectedly high LH values. Clin. Chem. 2003; 49: 2104–2105.
7. Halsall D.J., Barker P., Prentice A. et al. MacroFSH: elevated serum follicular stimulating hormone (FSH) due to an FSH-IgG complex. Clin. Chim. Acta. 2005; 355: 272.
8. Kricka L.J. Interference in immunoassays - still a threat. Clin. Chem. 2000; 46: 1037–1038.
9. Ismail A., Barth J.H. Wrong biochemistry results. Br. Med. J. 2001; 323: 705–706.
10. Lazarus J.H., John R., Ginsberg J. et al. Transient neonatal hyperthyrotrophinaemia: a serum abnormality due to transplacentally acquired antibody to thyroid stimulating hormone. Br. Med. J. 1983; 286: 592–594.
11. Tamaki H., Takeoka K., Nishi I. et al. Novel thyrotropin (TSH)-TSH antibody complex in a healthy woman and her neonates. Thyroid. 1995; 5: 299–303.
12. Newman J.D., Bergman P.B., Doery J.C., Balazs N.D. Factitious increase in thyrotropin in a neonate caused by a maternally transmitted interfering substance. Clin. Chem. 2006; 52: 541–542.
13. Halsall D.J., Fahie-Wilson M.N., Hall S.K. et al. Macro thyrotropin-IgG complex causes factitious increases in thyroid-stimulating hormone screening tests in a neonate and mother. Clin. Chem. 2006; 52: 1968–1969.
14. Sakai H., Fukuda G., Suzuki N. et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. Endocr. J. 2009; 56: 435–440.