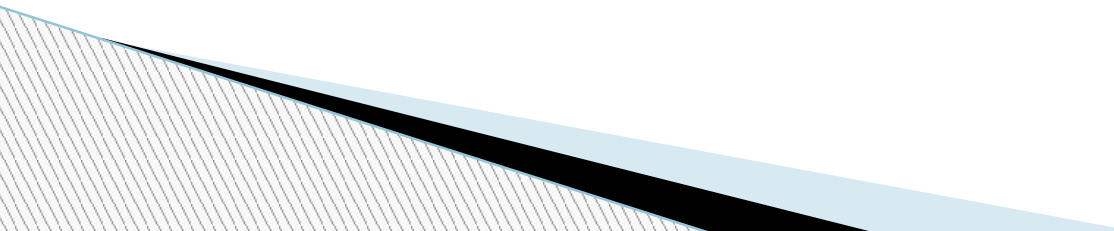


АЦЦП, АФП, инсулин, кортизол

Абдуллаева Г

Жоспар

- АЦЦП
 - АФПП
 - Инсулин
 - Кортизол
- 

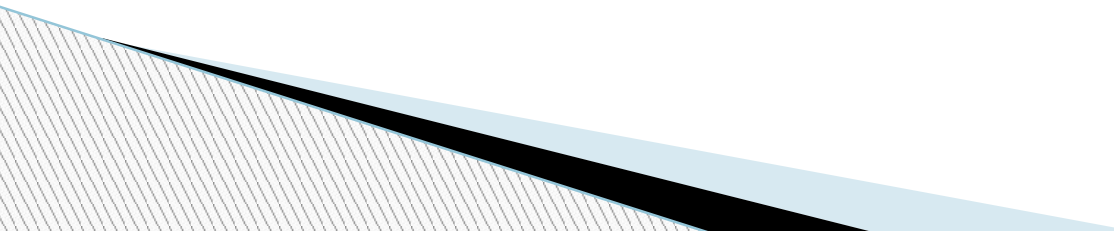
Цитруллинированный пептид

- **Цитруллинированный пептид** – это белок организма. При нарушении работы иммунной системы этот белок начинает «атаковать» собственными защитными силами – антителами. То есть обнаружение этих антител к циклическому цитруллинированному пептиду свидетельствует о наличии у пациента аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита или системной красной волчанки.
- Ревматоидный артрит – тяжелое аутоиммунное заболевание, которое проявляется симметричным воспалением суставов (как мелких, так и крупных). Характерным признаком является чувство скованности по утрам длительностью более одного часа. Суставы начинают болеть, деформироваться, становятся припухлыми.

Анализ имеет ряд преимуществ по сравнению с ревматоидным фактором (см. ревматоидный фактор), который также используется для диагностики данных заболеваний:

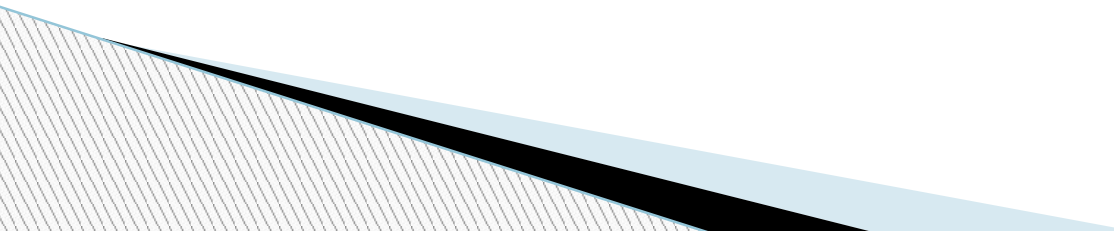
- высокая специфичность (нет прочих факторов, которые могут привести к появлению в крови АЦЦП);
- появление в самом начале заболевания до клинических проявлений;
- положительный результат даже при серонегативном варианте ревматоидного артрита (у таких пациентов отрицательный результат анализа на ревматоидный фактор);
- концентрация АЦЦП дает возможность оценить прогноз и тяжесть заболевания.

Показания

- Ранняя и достоверная диагностика ревматоидного артрита;
 - Наличие суставного синдрома – боли в суставах, не связанные с травмой;
 - Диагностика серонегативной формы ревматоидного артрита.
- 

Интерпретация результатов

Повышение уровня АЦЦП:

- Ревматоидный артрит;
 - Системная красная волчанка;
 - Ювенильный идиопатический артрит;
 - Склеродермия;
 - Аутоиммунный тиреоидит;
 - Синдром Шегрена;
 - Гранулематоз Вегенера.
- 

АФП

- Альфа-фетопротейн (АФП, α -фетопротейн, Alpha-fetoprotein, AFP) - гликопротеин с молекулярной массой 69 кДа, состоит из одной полипептидной цепи. По структуре и физико-химическим свойствам АФП очень близок к главному сывороточному белку - альбумину, эти белки являются двумя основными белками в кровообращении плода. Основные места синтеза АФП это печень и желточный мешок плода. Через 30 дней после зачатия в крови плода уже можно оперделить некоторую концентрацию АФП. Пик выработки АФП приходится на 13 неделю беременности и постепенно снижается до рождения. У детей второго года жизни АФП присутствует в незначительных следовых количествах. У взрослых увеличение уровня АФП наблюдается при беременности и при некоторых злокачественных заболеваниях.

- Определение альфа-фетопротеина как опухолевого маркера было впервые сделано Татариновым в 1964 году. В результате дальнейших исследований повышение концентрации АФП в анализе крови на альфа-фетопротеин было подтверждено при таких злокачественных новообразованиях как гепатокарцинома и опухоли яичка у мужчин, особенно, при несеминозной карциноме яичка. Анализ альфа-фетопротеина и выявление повышенных уровней АФП при несеминозной карциноме яичка облегчает дифференциальный диагноз с другими опухолями половых клеток, например, при чистой семиноме уровень АФП остается в норме.

Определение уровня АФП в сыворотке крови необходимо для диагностики, прогнозирования течения заболевания и наблюдения пациентов с несеминозной карциномой яичка. В частности, АФП в сочетании с хорионическим гонадотропином (ХГЧ) являются важными тестами при прогнозировании срока жизни у пациентов с несеминозной карциномой яичка. Об успешности лечения таких больных свидетельствует снижение уровня АФП, тогда как повышение уровня после терапии говорит о наличии рецидива.

- ▣ Повышенные уровни АФП также наблюдаются при наследственной тирозинемии, атаксии-телеангиэктазии, остром и хроническом гепатите, циррозе, гипербилирубинемии новорожденных, некоторых других злокачественных заболеваниях. Поэтому в качестве скринингового метода при исследовании рака в общей популяции определять только уровень АФП не рекомендуется.

Для оценки состояния плода, наряду с другими маркерами, используют АФП. Такие нарушения развития плода, как открытый дефект нервной трубки, часто сопровождаются повышенным выходом плазмы плода в амниотическую жидкость и соответственно увеличением уровня АФП в крови матери. Снижение уровня АФП наблюдается при хромосомных нарушениях (синдром Дауна). Наличие акушерской патологии у матери часто также сопровождается изменениями уровней АФП. Поэтому для оценки состояния фетоплацентарной системы во второй половине беременности должен проводиться комплекс гормональных исследований, в состав которого входит определение АФП в крови матери, с проведением УЗИ. Этот комплекс позволяет во многих случаях помогает исключить неправильное определение срока беременности, выявить наличие или отсутствие многоплодной беременности, явных пороков развития (например, энцефалии).

Показания к проведению

- Пренатальная диагностика врожденных аномалий плода (дефект нервной трубки, синдром Дауна).
- Диагностика первичного рака печени.
- Мониторинг течения гепатоцеллюлярной карциномы (доклиническая диагностика метастазирования и оценка эффективности проводимой терапии).
- Злокачественные опухоли яичек.
- Трофобластические опухоли.
- Хориоэпителиомы.
- Выявление метастазов в печень.
- Скрининговые обследования групп риска (пациентов с циррозом печени хроническим HBs - положительным гепатитом).

Подготовка к анализу

- Кровь на исследования рекомендуется сдавать натощак, пить можно только воду.
- После последнего приёма пищи должно пройти не менее 8 часов.
- Взятие крови на исследование необходимо проводить до начала приема лекарственных препаратов (если это возможно) или не ранее чем через 1-2 недели после их отмены. При невозможности отмены лекарственных препаратов в направлении на исследование должно быть указано какие лекарственные препараты получает больной и в каких дозах.
- За день до взятия крови ограничить жирную и жареную пищу, не принимать алкоголь, исключить тяжёлые физические нагрузки.

Факторы, влияющие на результаты анализа

Гемолиз, хилёз пробы.

Врач, назначающий исследование

Онколог, терапевт.

Интерпретация результатов исследования "АФП"

При злокачественных опухолях других органов с метастазами в печень повышается не только уровень АФП, но и значительно повышается уровень РЭА, поэтому сочетанное определение этих двух онкомаркёров помогает дифференцировать первичный рак печени с метастатическим её поражением.

— Единица измерения:

МЕ/мл

— Референсные значения:

Возраст, пол	АФП, МЕ/мл
Мужчины	0,5 – 5,5
Женщины не беременные:	0,5 – 5,5
Беременные:	
1 – 13 недель	0,5 – 15,0
14 – 16 недель	15 – 60
17 – 20 недель	15 – 95
21 – 24 недели	27 – 125
25 – 28 недель	52 – 140
29 – 30 недель	67 – 150
31 – 32 недели	100 – 250

— Повышение:

- Первичная гепатоцеллюлярная карцинома (при наличии метастазов чувствительность теста приближается к 100%).
- Тератобластома яичек и яичников (чувствительность 70 – 75%).
- Злокачественные опухоли другой локализации (поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, легких).
- Хронический гепатит, цирроз печени.
- Патология развития плода (открытые дефекты развития нервной трубки, пупочная грыжа, атрезия пищевода или 12-ти перстной кишки, синдром Меккеля, некроз печени плода вследствие вирусной инфекции).

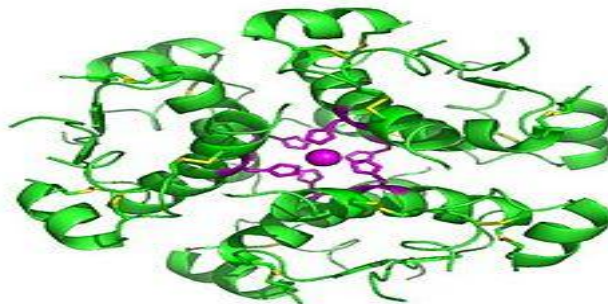
— Снижение:

- Синдром Дауна у плода (на сроке после 10 недель беременности).
- Смерть плода.
- Самопроизвольный выкидыш.
- Пузырный занос.
- Трисомия 18 у плода.

- **Инсулин** (от лат. insula — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови.
- Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом.
- Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток — абсолютная недостаточность инсулина — является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани — относительная инсулиновая недостаточность — имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа.

□ Строение

- Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи.
- Первичная структура инсулина у разных биологических видов несколько различается, как различается и его важность в регуляции обмена углеводов. Наиболее близким к человеческому является инсулин свиньи, который различается с ним всего одним аминокислотным остатком: в 30 положении В-цепи свиного инсулина расположен аланин, а в инсулине человека — треонин; бычий инсулин отличается тремя аминокислотным



Синтез в клетке

Посттрансляционные модификации инсулина. 1) Препроинсулин (L — лидерный пептид, В — участок 1, С — участок 2, А — участок 3) 2) Спонтанный фолдинг 3) Образование дисульфидного мостика между А и В 4) Лидерный пептид и С отрезаются 5) Конечная молекула

Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. Первоначально образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Инсулин вырабатывается в течение всего дня, а не только в ночные часы.

Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, локализуется в коротком плече 11 **хромосомы**.

На **рибосомах** шероховатой эндоплазматической сети синтезируется пептид-предшественник — т. н. *препроинсулин*. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков и включает в себя расположенные последовательно: *L-пептид*, *В-пептид*, *С-пептид* и *А-пептид*.

Почти сразу после синтеза в **ЭПР** от этой молекулы отщепляется *сигнальный (L) пептид* — последовательность из 24 аминокислот, которые необходимы для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную **липидную мембрану** ЭПР.

Образуется **проинсулин**, который транспортируется в **комплекс Гольджи**, далее в цистернах которого происходит так называемое *созревание* инсулина.

Созревание является наиболее длительным этапом образования инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается **С-пептид** — фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий В-цепь и А-цепь. То есть молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток.

В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами **цинка**, образует кристаллические гексамерные агрегаты.

Секреция

Бета-клетки островков Лангерганса чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови; выделение ими инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы реализуется по следующему механизму:

Глюкоза свободно транспортируется в бета-клетки специальным белком-переносчиком GluT 2.

В клетке глюкоза подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием АТФ; интенсивность синтеза АТФ зависит от уровня глюкозы в крови.

АТФ регулирует закрытие ионных калиевых каналов, приводя к деполяризации мембраны.

Деполяризация вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, это приводит к току кальция в клетку.

Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу С, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов — фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат — на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат.

Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПР. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации.

Значительное увеличение концентрации в клетке ионов кальция приводит к высвобождению заранее синтезированного инсулина, хранящегося в секреторных гранулах.

В зрелых секреторных гранулах кроме инсулина и С-пептида находятся ионы цинка, амилин и небольшие количества проинсулина и промежуточных форм.

Выделение инсулина из клетки происходит путём экзоцитоза — зрелая секреторная гранула приближается к плазматической мембране и сливается с ней, и содержимое гранулы выдавливается из клетки. Изменение физических свойств среды приводит к отщеплению цинка и распаду кристаллического неактивного инсулина на отдельные молекулы, которые и обладают биологической активностью.

Регуляция

Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрецию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоныгастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, ГИП, ГПП-1, АКТГ, эстрогены, препараты сульфонилмочевины. Также секрецию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови.

Понижается секреция инсулина под влиянием глюкагона.

Бета-клетки также находятся под влиянием автономной нервной системы:

Парасимпатическая часть (холинергические окончания блуждающего нерва) стимулирует выделение инсулина;

Симпатическая часть (активация $\alpha 2$ -адренорецепторов) подавляет выделение инсулина.

Причём синтез инсулина заново стимулируется глюкозой и холинергическими нервными сигналами.

Физиологические эффекты

Инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие. Многие из эффектов инсулина реализуются через его способность действовать на активность ряда ферментов.,

Инсулин — основной гормон, **снижающий содержание глюкозы в крови** (уровень глюкозы так же снижается и **андрогенами**, которые выделяются сетчатой зоной коры надпочечников), это реализуется через:

усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;

активацию ключевых ферментов гликолиза;

увеличение интенсивности синтеза **гликогена** — инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген;

уменьшение интенсивности **глюконеогенеза** — снижается образование в печени глюкозы из различных веществ

Анаболические эффекты

усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно **лейцина** и **валина**);

усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;

усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;

усиливает синтез **жирных кислот** и последующую их **этерификацию** — в **жировой ткани** и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в **триглицериды**; при недостатке инсулина происходит обратное — мобилизация жиров.

Антикатаболические эффекты

подавляет **гидролиз белков** — уменьшает деградацию белков;

уменьшает **липолиз** — снижает поступление жирных кислот в кровь.

Регуляция уровня глюкозы в крови

Поддержание оптимальной концентрации глюкозы в крови — результат действия множества факторов, сочетание слаженной работы многих систем организма. Ведущая роль в поддержании динамического равновесия между процессами образования и утилизации глюкозы принадлежит гормональной регуляции.

В среднем уровень глюкозы в крови здорового человека, в зависимости от давности употребления пищи, колеблется от 2,7 до 8,3 (норма натощак 3,3 — 5,5) ммоль/л, однако сразу после приёма пищи концентрация резко возрастает на короткое время.

Две группы гормонов противоположно влияют на концентрацию глюкозы в крови:

единственный *гипогликемический* гормон — инсулин

и *гипергликемические* гормоны (такие как глюкагон, гормон роста и гормоны надпочечников), которые повышают содержание глюкозы в крови

Когда уровень глюкозы снижается ниже нормального физиологического значения, секреция инсулина бета-клетками снижается, но в норме **никогда** не прекращается. Если же уровень глюкозы падает до опасного уровня, высвобождаются так называемые контринсулиновые (гипергликемические) гормоны (наиболее известны глюкокортикоиды и глюкагон — продукт секреции альфа-клеток панкреатических островков), которые вызывают высвобождение глюкозы в кровь. Адреналин и другие гормоны стресса сильно подавляют выделение инсулина в кровь.

Точность и эффективность работы этого сложного механизма является непременным условием нормальной работы всего организма, здоровья. Длительное повышенное содержание глюкозы в крови (*гипергликемия*) является главным симптомом и патогенетической сущностью сахарного диабета. *Гипогликемия* — понижение содержания глюкозы в крови — часто имеет ещё более серьёзные последствия. Так, экстремальное падение уровня глюкозы может быть чревато развитием гипогликемической комы и смертью.

Кортизо́л (*гидрокортизон*, **соединение F**) — биологически активный **глюкокортикоидный гормон** стероидной природы, то есть в своей структуре имеет **стерановое** ядро. Кортизол секретируется наружным слоем (корой) **надпочечников** под воздействием **адренокортикотропного гормона** (АКТГ). Секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется соответствующим **рилизинг-фактором гипоталамуса**.

Кортизол является регулятором **углеводного обмена** организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Для кортизола характерен суточный ритм секреции: максимальная концентрация отмечается в утренние, а минимальная концентрация в вечерние часы. Выделившийся в **кровь** кортизол достигает клеток-мишеней (в частности, клеток печени). Благодаря своей **липофильной** природе легко проникает через клеточную мембрану в цитоплазму и ядро, где связывается со специфическими рецепторами. Гормон-рецепторный комплекс является **фактором транскрипции**, — активирует **транскрипцию** определённых участков **ДНК**. В результате синтез глюкозы в **гепатоцитах** усиливается, тогда как в мышцах снижается распад глюкозы. В клетках печени глюкоза запасается в виде **гликогена**. Таким образом, эффект кортизола состоит в сохранении **энергетических ресурсов организма**.

По принципу негативной обратной регуляции повышение уровня кортизола в крови снижает секрецию **кортиколиберина** (а значит, и **АКТГ**).

- **Энергетическая функция.** Благодаря своей молекулярной структуре кортизол легко проникает внутрь клеток. Где связываясь с определенными рецепторами он ускоряет синтез глюкозы. В итоге глюкоза откладывается в печени в виде гликогена. Одновременно кортизол замедляет процессы распада глюкозы, что так же повышает ее уровень в организме. Таким образом, под действием кортизола повышается уровень энергетических запасов организма, мышцы получают прилив энергии для физической активности.
- **Сердечнососудистая функция.** Под действием кортизола активизируется работа сердечной мышцы. Улучшается работа головного мозга, мышление и координация человека. Как следствие – резко повышается работоспособность и активность. Кроме того - кортизол способен регулировать кровяное давление, сужая или расширяя сосуды. Именно кортизол не позволяет «зашкалить» кровяному давлению в периоды эмоциональных и иных стрессов, оперативно реагируя и снижая давление.
- **Биологическая функция.** Кортизол принимает активное участие в огромном числе химических реакций в организме. Более того – многие из них без кортизола невозможны. Кортизол способствует расщеплению жировых молекул, улучшает углеводный обмен. Он повышает уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает работу печени, повышает иммунитет спортсмена.
- **Защитная функция.** Кортизол является мощнейшим натуральным противовоспалительным средством. Он подавляет любую воспалительную реакцию в организме. Именно поэтому его часто используют как лекарство, инъекционно вводя извне, к примеру - при лечении травм. Кортизол используют так же для лечения многих аллергий, астмы и иных заболеваний.

Более кратко:

Влияние кортизола

Энергетическая функция

Сердечнососудистая система

Лечебные функции

Повышение уровня глюкозы в крови
Увеличение запасов гликогена
Повышение уровня подкожного жира

Нормализация кровяного давления
Активизация работы сердца

Улучшение работы мозга
Повышение выносливости
Улучшение концентрации и собранности

Мощное противовоспалительное средство
Антигистаминные свойства
Улучшение работы печени

Вред кортизола

Кортизол часто называют «гормоном старости». Как это часто бывает – его недостатки являются продолжением его достоинств. Улучшая мышечную и мозговую активность, активизируя работу сердца, он ускоряет их износ, способствует скорейшему разрушению. Несмотря на первоначальный физический и эмоциональный подъем с течением времени кортизол вызывает чувство усталости и утомления. Что особенно критично в спорте. Наблюдаемая у многих людей повышенная утомляемость или слабая выносливость может быть вызвана именно нарушениями в работе коры надпочечников, когда кортизола вырабатывается слишком много.

Активное участие кортизола в энергообмене способствует увеличению запасов не только гликогена, но и подкожного жира. Да, кортизол повышает уровень глюкозы в крови. Но что с ней произойдет, если в этот момент вы не заняты интенсивной физической нагрузкой? Правильно – глюкоза по большей части уйдет в жир, который также является одной из форм запаса энергии организмом. Однако в отличие от гликогена подкожный жир является настоящим врагом во многих видах спорта, особенно в бодибилдинге. А учитывая способность кортизола разрушать белки для восстановления уровня глюкозы, то нелюбовь спортсменов к кортизолу становится понятной. Если вы испытываете чувство голода, организму не хватает энергии, вас охватывает чувство гипогликемии - будьте уверены, что кортизол обеспечит организм глюкозой. Прежде всего, за счет белков и аминокислот, так нужных мышцам для восстановления.

- **Главная причина выработки кортизола – это стресс.** Эмоциональный или физический – не важно. Даже простое чувство голода может запустить простейшую цепочку: гипоталамус -> гипофиз -> кора надпочечников. Гипоталамус вырабатывает кортиколиберин, который улавливается рецепторами гипофиза, начиная выработку адренкортикотропного гормона. Который, в свою очередь, и заставляет кору надпочечников вырабатывать кортизол. Попав в кровоток кортизол немедленно берется за работу – активизирует работу сердца, нормализует уровень глюкозы, стабилизирует давление.
- Уровень кортизола в организме непостоянен и меняется в течение суток. Наибольшая его концентрация приходится на утренние часы – на время сразу после сна, а так же первую половину суток. Так же его секрецию увеличивает дополнительный дневной сон. Как не сложно понять – именно эти периоды времени и являются важнейшими для приема пищи, чтобы минимизировать катаболическое влияние кортизола.

Кортизол общий

Кортизол общий — стероидный гормон коры надпочечников, который играет ключевую роль в защитных реакциях организма на стресс и голод и принимает участие в регуляции многих обменных процессов.

Что означает повышение уровня кортизола в анализе крови?

Повышенное содержание кортизола в крови – признак серьезных заболеваний. При беременности уровень кортизола увеличивается в организме в 2—5 раз и это единственный случай, который не указывает на патологию.

В каких случаях назначают анализ крови на общий кортизол?

гирсутизм;

диагностика болезней Аддисона и Иценко-Кушинга;

олигоменорея;

преждевременное половое развитие;

остеопороз;

аномальная пигментация кожи;

мышечная слабость.

Как подготовиться к анализу крови на кортизол?

Накануне гормонального анализа кортизола откажитесь от приема эстрогенов, опиатов, пероральных контрацептивов и других препаратов, предварительно посоветовавшись с врачом-эндокринологом. За день до исследования не занимайтесь спортом и не курите.

Какие сроки исполнения анализа?

1—2 рабочих дня.

Какие нормальные показатели уровня кортизола в крови?

возраст < 16 лет — 83 — 580 нмоль/л

возраст > 16 лет — 138 — 635 нмоль/л

