***WADA* tehniskais dokuments – TD2019CG/LH**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dokumenta numurs: | TD2019CG/LH | Versijas numurs: | 1.0 |
| Sarakstījusi: | *WADA* laboratoriju ekspertu grupa | Apstiprinājusi: | *WADA* izpildkomiteja |
| Apstiprināšanas datums: | 2018. gada 14. novembris | Spēkā stāšanās diena: | 2019. gada 1. marts |

# ZIŅOŠANA PAR CILVĒKA HORIONU GONADOTROPĪNA (*hCG*) UN LUTEINIZĒJOŠĀ HORMONA (LH) ATRADĒM VĪRIEŠU DZIMUMA SPORTISTU URĪNĀ UN TO PĀRVALDĪBA

Šis tehniskais dokuments ir izstrādāts, lai nodrošinātu saskaņotu pieeju ziņošanai par paaugstinātu cilvēka horionu gonadotropīna (*hCG*) un luteinizējošā hormona (LH) koncentrāciju urīnā un to pārvaldībai.

*hCG*[[1]](#footnote-1) α/β heterodimēra atrade vīriešu dzimuma *sportistu* urīnā koncentrācijā, kas ir augstāka par noteikto izšķiršanas robežu (*DL*), var norādīt, ka *hCG* ir *lietots* dopingam. Tomēr, tā kā paaugstinātu *hCG* koncentrāciju urīnā saista ar patoloģiju, piemēram, sēklinieku vēzi, ir jāapsver citi iespējamie cēloņi, kas nav saistīti ar dopingu un var izraisīt paaugstinātu *hCG* koncentrāciju vīriešu dzimuma *sportistu* urīna *paraugos*.

Paaugstināts kopējā LH[[2]](#footnote-2) daudzums vīriešu dzimuma *sportistu* urīnā var arī norādīt, ka šī *aizliegtā viela* ir ievadīta dopingam vai ka ir *lietotas* citas *aizliegtās vielas*, kas palīdz atbrīvot endogēno LH, piemēram, gonadotropīna atbrīvotājfaktori (*t. i.*, gonadotropīna atbrīvotājhormons (*GnRH*) un tā sintētiskie analogi) vai estrogēna blokatori (antiestrogēni, aromatāzes inhibitori). Turpretim pazemināta LH koncentrācija vīriešu dzimuma *sportistu* urīnā var norādīt uz androgēnu *lietošanu* vai pierādīt šādu lietošanu.

Šis tehniskais dokuments ir izstrādāts, lai palīdzētu laboratorijām ziņot par *hCG* un LH analīžu rezultātiem un *antidopinga organizācijām* (*ADO*) noteikt, vai ir noticis antidopinga noteikumu pārkāpums (*ADRV*).

**1.0. Ievads**

* + - *hCG* un LH ir aizliegti tikai vīriešu dzimuma *sportistiem*.
    - Gan *hCG*, gan LH ir heterodimēriski proteīni, kas veido divas polipeptīdu ķēdes, kopēju α frakciju un unikālu β frakciju (*hCGβ*, LH*β*). Bioloģiski aktīvs ir tikai α/β heterodimērs, ko raksturo hormonam raksturīgā β frakcija.
    - Urīnā ir sastopamas dažādas *hCG* un LH molekulārās formas, tostarp nešķeltie un šķeltie α/β heterodimēri, kā arī atdalītas α un β frakcijas un to noārdīšanās produkti (*piemēram*, β pamatfragmenti, šķeltie produkti *utt.*).
    - Vīriešu organismā *hCG* un LH stimulē testosterona veidošanos, ko izraisa Leidiga šūnas, piesaistoties *CG/*LH receptoriem un tos aktivizējot.
    - Veselu vīriešu, kuri nelieto dopingu, urīnā heterodimēriskais *hCG* vai nu nav atrodams, vai ir atrodams tikai ļoti zemā līmenī (parasti zem 2 IU/l). Tomēr paaugstinātu heterodimēriskā *hCG*, brīvā *hCGβ*, *hCGβ*-pamatfragmentu līmeni izraisa daži ļaundabīgi audzēji,jo īpaši sēklinieku vēža gadījumos. Heterodimērisko *hCG* var veidot arī dzimumšūnu audzēji ārpus sēkliniekiem. Turklāt *hCGβ* var veidot dažādi vēža veidi, kas nav trofoblastiski.
    - Endogēno LH parasti var atrast veselu vīriešu urīnā. LH ir īsāks cirkulācijas puslaiks nekā *hCG*. Cirkulējošs LH izraisa negatīvu reakciju, veidojot endogēno testosteronu vai ievadot androgēnus.

# 2.0. Pirmsanalītiskā procedūra

* + - Pirms sadalīšanas alikvotās, lai veiktu analīzi, *parauga* pudelē ir jāveic urīna *parauga* homogenizācija.
    - Analīzei paņemtās alikvotas ir jāanalizē nekavējoties. Tomēr vajadzības gadījumā alikvotas var uzglabāt atdzesētā veidā septiņas (7) dienas līdz analīzei. Alikvotas nedrīkst sasaldēt.
    - Ja alikvotas uzglabā atdzesētā veidā, pēc izņemšanas no glabātavas atkārtoti jāveic to suspendēšana (*piemēram*, izmantojot pipeti, samaisot vai sakratot). Pirms ievietošanas instrumentā analīzes veikšanai, ir jānogaida, līdz alikvotas sasilst līdz istabas temperatūrai.
    - Varbūtēja nelabvēlīga analīžu rezultāta gadījumā “A” *paraugiem*, ko glabā -20 oC, iespējami īsā laikā ir jāveic apstiprināšanas procedūra.
    - “B” *paraugiem*, kas saistīti ar *nelabvēlīgu analīžu rezultātu*, kas konstatēts “A” *paraugā*, jāveic apstiprināšanas procedūra vai tas iespējami īsā laikā jānogādā uz saldētavu (-70 oC vai zemākā temperatūrā).

# 3.0. Pārbaudes metodei piemērojamās prasības

3.1. *hCG* pārbaudes metode

* + - Lai urīnā izmērītu *hCG* daudzumu, laboratorijas piemēro pārbaudes metodes, kas paredzētas ***hCG* α/β** **heterodimēra** noteikšanai.**1, [[3]](#footnote-3)**
    - Nav ieteicams izmantot pārbaudes metodes, kas paredzētas kopējā *hCG* noteikšanai, *t. i.*, pārbaudes metodes, ar kurām līdztekus *hCG* α/β heterodimēram mēra citas molekulārās formas (*piemēram*, brīvās β frakcijas vai noārdīšanās fragmentus). Tomēr laboratorija var izvēlēties mērīt kopējo *hCG* daudzumu, tikai veicot sākotnējo priekšatlases pārbaudi (*piemēram*, ja nav automatizētas pārbaudes metodes heterodimēriskā *hCG* noteikšanai).
    - Laboratorija validē α/β heterodimēriskā *hCG* kvantitatīvās pārbaudes metodes veiktspējas parametrus.

## Pieļaujamās vērtības šādiem α/β heterodimēriskā *hCG* pārbaudes metodes veiktspējas parametriem ir norādītas tabulā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Validācijas parametrs** | **Apstiprinājuma kritērijs** | |
|  | **Imūntesti** | ***LC-MS/MS*** |
| ***sr***  (pārbaudes metodes iekšējā relatīvā standartnovirze, *RSD*%*)* | ≤ 10 %  (pie 5,0 IU/l) | ≤ 10 %  (pie 2,0 IU/l) |
| ***sw***  (pārbaudes metožu savstarpējā *RSD*%*)* | ≤ 15 %  (pie 5,0 IU/l) | ≤ 15 %  (pie 2,0 IU/l) |
| ***LOQ [[4]](#footnote-4)***  (IU/l) | ≤ 3,0 IU/l) | ≤ 0,5 IU/l) |
| ***uc\_Max*** (%) | 20 %  (pie 5,0 IU/l) | 20 %  (pie 2,0 IU/l) |

3.2. LH pārbaudes metodes

* + - Lai urīnā noteiktu LH daudzumu, laboratorijas piemēro tādas pārbaudes metodes **kopējā LH** noteikšanai, kuras spēj izmērīt LH imunoloģiskās reaktivitātes kopējo saturu.

# 4.0. Analītiskās pārbaudes stratēģija

4.1. *hCG* analītiskā pārbaude

4.1.1. Sākotnējās pārbaudes procedūra

* + - * Laboratorijas piemēro pārbaudes metodi, kas validēta kā nolūkam atbilstīga tieši *hCG* α/β heterodimēra noteikšanai (imūntests vai hromatogrāfijas masas spektrometrijas pārbaudes metode [1]).
      * Ja, sākotnējai priekšatlases pārbaudei izmantojot kopējā *hCG* imūntestu, ir iegūts aizdomīgs rezultāts (augstāks par 5,0 IU/l), *paraugam* veic sākotnējās pārbaudes procedūru, izmantojot pārbaudes metodi, ko piemēro heterodimēriskā *hCG* noteikšanai.
      * Laboratorija izmanto vismaz vienu kvalitātes kontroles (*QC*) paraugu līmenī, kas ir tuvu 5 IU/l (imūntesti) vai 2 IU/l (hromatogrāfijas masas spektrometrijas pārbaudes metodes).[[5]](#footnote-5) *QC* veikto *hCG* mērījumu konsekvenci uzrauga, izmantojot *QC* tabulas.

4.1.2. Apstiprināšanas procedūra

* + - * Laboratorijas piemēro pārbaudes metodi, kas validēta kā nolūkam atbilstīga tieši *hCG* α/β heterodimēra noteikšanai (imūntests vai hromatogrāfijas masas spektrometrijas pārbaudes metode [1]).
      * Ja laboratorijas gan sākotnējās pārbaudes procedūrā, gan apstiprināšanas procedūrā izmanto imūntestus, apstiprināšanai nedrīkst izmantot to pašu imūntesta metodi, ko piemēro sākotnējās pārbaudes procedūrā.[[6]](#footnote-6) Ja izmanto hromatogrāfijas masas spektrometrijas metodi, to var apvienot ar imūntestiem vai izmantot gan sākotnējās pārbaudes procedūrā, gan apstiprināšanas procedūrā.
      * Laboratorija izmanto negatīvu (kur koncentrācija ir zemāka par attiecīgo *DL*) un pozitīvu (6–15 IU/l) urīna *QC* paraugu.5 *QCP* veikto *hCG* mērījumu konsekvenci uzrauga, izmantojot *QC* tabulas.
      * *Paraugiem*, no kuriem attiecībā uz *hCG* α/β heterodimēru ir iegūts varbūtējs nelabvēlīgs analīžu rezultāts, iespējami īsā laikā ir jāveic “A” *parauga* apstiprināšanas procedūra. Alternatīva iespēja – “A” *parauga* un “B” *parauga* atlikumu līdz analīzei var arī nekavējoties sasaldēt (-70 oC vai zemākā temperatūrā).
      * Lai veiktu “A” un “B” apstiprināšanas procedūru, izmēra trīs (3) *paraugu* alikvotas, izņemot gadījumus, kad *parauga* tilpums nav pietiekams; šādos gadījumos var izmantot zemāku maksimālo atkārtojumu skaitu.

4.2. LH analītiskā pārbaude

* + - Laboratorijām kopējā LH2 koncentrācija urīnā ir jānosaka sākotnējās pārbaudes procedūrā, piemērojot pārbaudes metodi, ar kuru var noteikt α/β heterodimēru, kā arī brīvo β ķēdi un β pamatfragmentu (*piemēram*, *Siemens Immulite*, *Delfia*).
    - Laboratorija izmanto vismaz vienu *QC* paraugu, kurā kopējā koncentrācija ir 5–50 IU/l robežās.**5** *QC* veikto LH kopējā daudzuma mērījumu konsekvenci uzrauga, izmantojot *QC* tabulas.
    - Ja, veicot sākotnējās pārbaudes procedūru, attiecībā uz LH ir iegūts varbūtējs nelabvēlīgs analīžu rezultāts, laboratorija *paraugā* pārbauda gonadotropīna atbrīvotājfaktoru (*piemēram*, buserelīna, gonadorelīna, leiprorelīna), antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru klātbūtni.[[7]](#footnote-7)

**5.0. Rezultātu interpretācija un ziņošana**

5.1. *hCG* rezultāti

* + - Laboratorija ziņo par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu* attiecībā uz *hCG*, ja apstiprināšanas procedūrā ir apstiprināta *hCG*-α/β heterodimēra klātbūtne koncentrācijā, kas augstāka par 5,0 IU/l *DL* (imūntesti) vai 2,0 IU/l (hromatogrāfijas masas spektrometrijas pārbaudes metodes).

Urīna *paraugiem*, kuru izmērītās īpatnējā svara vērtības (*SGParaugs*) ir **augstākas par (>) 1,018**, *DL* pielāgo, kā norādīts *TD DL* [2].[[8]](#footnote-8)

* + - Ziņojot par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu* attiecībā uz *hCG*, laboratorija pārbaudes ziņojumā iekļauj *hCG* α/β heterodimēra vidējo koncentrāciju (izsakot starptautiskajās vienībās uz litru (IU/l) līdz vienai decimāldaļai aiz komata), kas iegūta, apstiprināšanas procedūrā veicot atkārtojumus, kā arī relatīvo *uc* (%), kura vērtības ir tuvu *DL*, kā noteikusi laboratorija, veicot metodes validāciju.
    - Ja iegūts *nelabvēlīgs analīžu rezultāts* attiecībā uz *hCG*, pārbaudes ziņojumam pievieno piezīmi ar ieteikumu *ADO* paziņot *sportistam*, ka viņam ir jāveic klīniski izmeklējumi, lai izslēgtu visus patoloģiskos cēloņus, kas izraisa paaugstinātu *hCG* koncentrāciju urīnā (skat. 1. papildinājumu).
    - Gadījumos, kad priekšatlases pārbaudē, izmantojot kopējā *hCG* pārbaudes metodi, aizdomīgu rezultātu neapstiprina paaugstināta heterodimēriskā *hCG* koncentrācija (augstāka par piemērojamo *DL*), laboratorija rezultātu paziņo, norādot, ka “netika konstatēta *aizliegtā(-ās) viela(-as)* vai *aizliegtās(-o) metodes(-žu)* *metabolīts(-i)* vai *marķieris(-i)*”. Tomēr laboratorija pārbaudes ziņojumam pievieno piezīmi ar ieteikumu *ADO* paziņot *sportistam*, ka viņam ir jāveic klīniski izmeklējumi, lai izslēgtu patoloģiskos cēloņus, kas izraisa paaugstinātu *hCG* koncentrāciju urīnā (skat. 1. papildinājumu).

5.2. LH rezultāti

* + - Urīna *paraugiem*, kuru *SGParaugs*> 1,018, LH koncentrāciju pielīdzina atbilstīgi *SG* = 1,020.[[9]](#footnote-9)
    - Laboratorija ziņo par izmērīto kopējo LH koncentrāciju, ja sākotnējās pārbaudes procedūrā ir iegūts varbūtējs nelabvēlīgs analīžu rezultāts, *t. i.*, ja kopējā LH koncentrācija (pēc pielīdzināšanas, ja urīna *SG* ir lielāks par 1,018) ir augstāka par 60 IU/l, izmantojot *Immulite* pārbaudes metodi, vai augstāka par 40 IU/l, izmantojot *Delfia* pārbaudes metodi.
    - Gadījumos, kad *paraugā* LH nav iespējams noteikt, laboratorija rezultātu paziņo, norādot, ka “LH koncentrācija bija zemāka par noteikšanas robežu (*LOD*)”, kā arī norādot piemērojamo *LOD*.
    - Ja attiecībā uz LH iegūts varbūtējs nelabvēlīgs analīžu rezultāts un ir veiktas pārbaudes, lai noteiktu gonadotropīna atbrīvotājfaktoru, antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru klātbūtni, laboratorija ziņo par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu*, ja *paraugā* ir apstiprināta kāda no šīm *aizliegtajām vielām* (saskaņā ar *TD IDCR* [3]). Tāpat arī laboratorija ziņo par aplēsto LH koncentrāciju.
    - Ja attiecībā uz LH iegūts varbūtējs nelabvēlīgs analīžu rezultāts un pārbaudēs, lai noteiktu gonadotropīna atbrīvotājfaktoru, antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru klātbūtni, ir iegūti negatīvi rezultāti, laboratorija ziņo par rezultātu kā par *netipisku atradi* attiecībā uz LH.

# 6.0. Rezultātu pārvaldība

6.1. *hCG* rezultāti

* + - Ja par *paraugu* ir ziņots kā par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu* attiecībā uz *hCG*, *ADO* ir jābrīdina *sportists* un jāiesaka viņam veikt klīniskus izmeklējumus pieņemamā laikposmā, lai izslēgtu visus patoloģiskos cēloņus, kas izraisa paaugstinātu *hCG* koncentrāciju urīnā (skat. 1. papildinājumu). **Klīnisko izmeklējumu laikā *sportistam* nepiemēro pagaidu aizliegumu piedalīties sacensībās**. Ja *sportistam* veic klīniskos izmeklējumus, *ADO* par to paziņo *WADA*.[[10]](#footnote-10)
    - Ir ieteicams, ka pieņemamā laikposmā (*piemēram*, 2 nedēļās) pēc sākotnējo rezultātu iegūšanas *ADO* veic vismaz vienu (1) iepriekš nepaziņotu papildu pārbaudi. Ja iespējams, *paraugs*, kuram veic papildu pārbaudi, būtu jāanalizē tajā pašā laboratorijā, izmantojot tās pašas pārbaudes metodes, kuras piemērojot, tika iegūts sākotnējais *nelabvēlīgais analīžu rezultāts*. Ja ir jāizmanto dažādas laboratorijas, piemēro to pašu pārbaudes metodi, ar kuru tika apstiprināts *hCG*.
    - Ja nav iesniegti klīniskie pierādījumi vai klīniskajos izmeklējumos ir noteikts, ka paaugstinātu *hCG* koncentrāciju nav izraisījis patoloģisks stāvoklis, piemēro tādu pašu rezultātu pārvaldības procedūru, kādu piemēro citu *aizliegtu vielu* vai *aizliegtu metožu* *lietošanas* gadījumā. Novērtējot sākotnējo *nelabvēlīgo analīžu rezultātu* un klīnisko informāciju,[[11]](#footnote-11) ir jāņem vērā *parauga* papildu pārbaudes rezultāti.
    - Ja *sportists* iesniedz medicīnisku informāciju, kas apstiprina apgalvojumu, ka attiecīgo rezultātu ir izraisījis fizioloģisks vai patoloģisks stāvoklis, šādu informāciju ņem vērā, un, pamatojoties uz to, *ADO* beidz pārvaldīt rezultātu, it kā tas būtu *ADRV* gadījums.

6.2. LH rezultāti

* + - Ja par gonadotropīna atbrīvotājfaktoru, antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru klātbūtni ir ziņots kā par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu*, īsteno tādu pašu rezultātu pārvaldības procedūru, kādu piemēro jebkuras(-u) citas(-u) *aizliegtās(-o) vielas(-u)* vai *aizliegtās(-o) metodes(-žu)* *lietošanas* gadījumā.
    - Ja ir ziņots par *netipisku atradi* attiecībā uz LH (paaugstināta kopējā LH koncentrācija un negatīvi gonadotropīna atbrīvotājfaktoru, antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru rezultāti), pēc sākotnējo rezultātu iegūšanas *ADO* *sportistam* veic vismaz vienu (1) iepriekš nepaziņotu papildu pārbaudi pieņemamā laikposmā (*piemēram*, 2 nedēļās), izņemot gadījumus, kad *ADO* rīcībā par *sportistu* ir garengriezuma dati, kas norāda, ka papildu pārbaudei nav pamatota iemesla.
    - Papildu pārbaudes *paraugu* būtu vēlams analizēt laboratorijā, kas kopējā LH noteikšanai izmanto to pašu pārbaudes metodi, kas izmantota pirmajam *paraugam*.
    - *ADO* garengriezuma pārbaužu rezultāti ir jāņem vērā, veicot *sportista* “steroīdu garenprofila” novērtējumu. Šis novērtējums jāveic, apspriežoties ar sportista bioloģiskās pases pārvaldības struktūrvienību (*APMU*).

# 7.0. Atsauces

1. Woldemariam GA and AW Butch. Immunoextraction-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Intact Human Chorionic Gonadotropin, Free β-Subunit, and β-Subunit Core Fragment in Urine. *Clin Chem* **60**: 1089–1097, 2014.

2. WADA Technical Document TD DL (current version). Decision Limits for the Confirmatory Quantification of Threshold Substances.

## https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

3. WADA Technical Document TD IDCR (current version). Minimum Criteria for Chromatographic-Mass Spectrometric Confirmation of the Identity of Analytes for Doping Control Purposes

## https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

### Pateicības

*WADA* laboratoriju ekspertu grupa vēlas pateikties *WADA* *hCG/*LH darba grupas ekspertiem par viņu ieguldījumu šā tehniskā dokumenta sagatavošanā.

# 1. papildinājums

**Medicīnisks atzinums apstiprināta pozitīva *hCG* pārbaudes rezultāta gadījumā**

Ja vīriešu dzimuma *sportistam* attiecībā uz *hCG* ir konstatēts *nelabvēlīgs analīžu rezultāts*, pirms antidopinga noteikumu pārkāpuma apstiprināšanas saistībā ar *hCG* dopingu ir jāveic ar dopinga lietošanu nesaistīta cēloņa izmeklēšana. (Piezīme: *hCG* nav aizliegts *sportistēm*.)

***hCG* *pārbaude***

Hormons *hCG* ir heterodimērisks glikoproteīns, kas sastāv no divām frakcijām – α (*hCGα*) un β (*hCGβ*). Urīnā ir sastopamas dažādas *hCG* molekulārās formas, tostarp nešķeltie un šķeltie α/β heterodimēri, kā arī atdalītas α un β frakcijas un to noārdīšanās produkti (*piemēram*, β pamatfragmenti, šķeltie produkti utt.).

Abus *hCG*, tā frakcijas un to fragmentus urīnā var noteikt, veicot *hCG* imūntestus, kuriem ir plaša specifika (“kopējā *hCG*” pārbaudes metodes). Tomēr antidopinga pārbaudes veic, lai noteiktu tikai *hCG* α/β heterodimēru (*t. i.*, piemērojot tā dēvētās “nešķeltā *hCG*” pārbaudes metodes, kurās papildus nešķeltajiem α/β heterodimēriem var noteikt arī šķeltos α/β heterodimērus). No pieejamo komerciālo *hCG* imūntestu daudzveidības šim nolūkam ir validētas tikai noteiktas pārbaudes metodes.

Veselu vīriešu urīnā heterodimēriskais *hCG* vai nu nav atrodams, vai ir atrodams ļoti zemā līmenī (parasti zem 2 IU/l). Tomēr heterodimērisko *hCG* var veidot arī sēklinieku vēzis vai dzimumšūnu audzēji ārpus sēkliniekiem. Ja var izslēgt šādu audzēju iespējamību, citādā veidā neizskaidrojama heterodimēriskā *hCG* klātbūtne serumā vai urīnā palielinātā koncentrācijā ir pierādījums *hCG* farmakoloģiskai ievadīšanai.

Pozitīvu nešķeltā *hCG* pārbaudes rezultātu sportistam varētu būt izraisījis nediagnosticēts sēklinieku audzējs, kas satur trofoblastiskus elementus, kuri sintezē *hCG*. Retos gadījumos ektopisku *hCG* sekrēciju var izraisīt dzimumšūnu audzēji ārpus sēkliniekiem, kas parasti atrodas videnes viduslīnijā, retroperitoneālajā telpā vai epifīzē. Šiem audzējiem, kas atrodas ārpus sēkliniekiem, ir ievērojami sliktākas ārstēšanas prognozes nekā sēklinieku dzimumšūnu audzējiem.

### Medicīniskais atzinums

Ja *hCG* pārbaudē ir iegūts *AAF*, vispirms ar medicīnisku atzinumu ir jāizslēdz patoloģiskais cēlonis. Šādas pārbaudes nozīme ir jāpaskaidro *sportistam*, kam tālāk jāvēršas pie ārsta pārbaudes veikšanai (vislabāk pie urologa vai endokrinologa).

Pozitīva *hCG* pārbaudes rezultāta iespējamā patoloģiskā cēloņa medicīniskajā atzinumā jāiekļauj šādi elementi:

1. vēsture (ieskaitot kriptorhismu, ģimenes vēsturi);

2. fiziska izmeklēšana (ieskaitot sēklinieku palpāciju, sēklinieku apjomu, ginekomastiju);

3. laboratoriskie izmeklējumi – seruma *hCG* (nešķelts), alfa fetoproteīns (*AFP*), *LDH* kā audzēja marķieris un seruma LH, *FSH*, testosterons, *SHBG* (lai noteiktu *hCG* bioloģisko aktivitāti);

4. attēldiagnostika:

a) sēklinieku ultrasonogrāfija (hipoehogēni bojājumi, mikrolitiāze);

b) ja seruma *hCG* (nešķelts) pārbaudē joprojām ir iegūts pozitīvs rezultāts UN nav sataustāmi palielināti sēklinieki, vai ultrasonogrāfijā un attēldiagnostikā nav atklāts varbūtējs audzējs, lai izslēgtu varbūtību par dzimumšūnu audzēju ārpus sēkliniekiem, norīko veikt krūškurvja, vēdera dobuma un smadzeņu datortomogrāfiju (vai magnētisko rezonansi, vai pozitronu emisijas tomogrāfiju).

Ja ir sataustāmi palielināti sēklinieki, sportists ir jānosūta pie urologa vai onkologa varbūtējā sēklinieku audzēja tālākai novērtēšanai un ārstēšanai.

Ja seruma *hCG* (nešķelts) koncentrācija joprojām ir paaugstināta un sākotnējā izmeklējumā nav atklāts ne sēklinieku audzējs, ne arī audzējs ārpus sēkliniekiem, pēc 3 mēnešiem *sportistam* ir jāveic klīniska papildu pārbaude, izmantojot to pašu seruma *hCG* (nešķelts) imūntestu, kā arī jāveic atkārtota sēklinieku ultrasonogrāfija (lai pārbaudītu, vai nav jaunu vai izmainītu hipoehogēnu sēklinieku bojājumu). Tā kā daži no šiem audzējiem var attīstīties lēni, lai izslēgtu sēklinieku audzēja varbūtību, papildu pārbaužu termiņš ir jāpagarina (līdz 2 gadiem).

Lai gan izmeklējums sēklinieku audzēju/vēžu noteikšanai ir jāveic nekavējoties, situācijas precizēšanai izmeklēšanas laikposmā bieži vien ir jāveic papildu antidopinga *pārbaudes*.

1. *hCG* α/β heterodimērs ietver nešķeltu α/β heterodimēru un šķeltu α/β heterodimēru, kurā β-frakcija (parasti) ir sadalīta starp 47. un 48. atliekvielu. Lai gan α un β frakcijas ir sadalītas, tās sašķeltajā *hCG* kopā satur nekovalentās saites. Imūntestos, kas izstrādāti atbilstīgi nešķeltajam *hCG*, parasti mēra divas α/β heterodimēriskā *hCG* molekulas. [↑](#footnote-ref-1)
2. Kopējais LH ietver α/β LH heterodimēru, kā arī atdalītas β frakcijas un to noārdīšanās produktus. [↑](#footnote-ref-2)
3. Vīriešiem, kuriem ir “pārmantots *hCG*” – *hCG* sekrēcijas anomālija, kas ir acīmredzami fizioloģiska un nav patoloģiska –, serumā un urīnā pastāvīgi ir paaugstināta *hCGβ* koncentrācija. Tas var izraisīt pozitīvu rezultātu, ja izmanto pārbaudes metodi, kas paredzēta kopējā *hCG* noteikšanai. Tāpēc šādas pārbaudes metodes neiesaka izmantot *dopinga kontrolei*. [↑](#footnote-ref-3)
4. *LOQ* ir zemākā *hCG* koncentrācija urīnā, kura atbilst kritērijam, kas noteikts *uc* (≤ 20 %)*.* [↑](#footnote-ref-4)
5. *QC* paraugus ieteicams sagatavot analīzes matricē (urīnā), sadalīt alikvotās un līdz lietošanai uzglabāt sasaldētus (-70 oC vai zemākā temperatūrā). [↑](#footnote-ref-5)
6. Laboratorijas, kurām nav analītisko spēju apstiprināšanas procedūras veikšanai, izmantojot otru pārbaudes metodi, kas paredzēta *hCG* α/β heterodimēra noteikšanai, pēc apspriešanās ar atbildīgo pārbaudes iestādi nosūta *paraugu* analīzei uz citu laboratoriju, kurai ir šādas analītiskās spējas. Papildu norādījumus skatiet *WADA* pamatnostādnēs “Conducting and Reporting Subcontracted Analysis and Further Analysis for *Doping Control*” [*Dopinga kontroles* analīzes, ko uzticēts veikt saskaņā ar apakšlīgumu, un papildu analīžu veikšana un ziņošana par tām]. [↑](#footnote-ref-6)
7. Antiestrogēnisku vielu un aromatāzes inhibitoru analīzei ir jābūt iekļautai laboratorijas standarta analītiskās pārbaudes izvēlnē. Gonadotropīna atbrīvotājfaktoru analīze var nebūt iekļauta laboratorijas kārtējās analītiskās pārbaudes izvēlnē; tomēr laboratorijām jābūt tādai analītiskajai spējai, lai šo metodi piemērotu paaugstinātu LH rezultātu apstiprināšanas procedūrā. [↑](#footnote-ref-7)
8. ## Urīna *paraugiem*, kuriem *SGParaugs* > 1,018, *hCG* *DL* pielāgo pēc formulas:

   

   ## kur *DL* = 5,0 IU/l imūntestos un 2,0 IU/l *LC-MS/MS*.

   [Norādījumus par *SGParaugs\_*Max aprēķināšanu skatiet spēkā esošajā *TD DL*].

   ## DLadj izsaka, nenoapaļojot un saīsinot līdz tādam pašam zīmju skaitam aiz komata kā *DL* (*piemēram*, DLadj 5,326 izsaka kā 5,3).

   [↑](#footnote-ref-8)
9. ## Urīna *paraugiem*, kuru vērtības ir *SGParaugs* > 1,018, *LH* koncentrāciju *paraugā* pielīdzina pēc formulas:

   

   [Norādījumus par *SGParaugs\_*Max aprēķināšanu skatiet spēkā esošajā *TD DL*]. [↑](#footnote-ref-9)
10. *Nelabvēlīgs analīžu rezultāts* attiecībā uz α/β heterodimērisko *hCG* neizslēdz patoloģiska cēloņa iespējamību. Vairākumu sēklinieku vēža gadījumu saista ar paaugstinātu heterodimēriskā *hCG* koncentrāciju serumā un urīnā, kā arī ar brīvo *hCGβ* un *hCGβ* pamatfragmentu klātbūtni urīnā. Šādos gadījumos *sportists* atbild par medicīniskās informācijas vai klīnisko pierādījumu iesniegšanu, kas pierāda, ka heterodimēriskā *hCG* atrades cēlonis ir patoloģisks stāvoklis. [↑](#footnote-ref-10)
11. Piemēram, negatīvs *parauga* papildu pārbaudes rezultāts drīzāk norāda uz *hCG* iepriekšēju *lietošanu* un patoloģiska stāvokļa neesību. [↑](#footnote-ref-11)