

Лабораторный алгоритм в диагностике заболеваний щитовидной железы

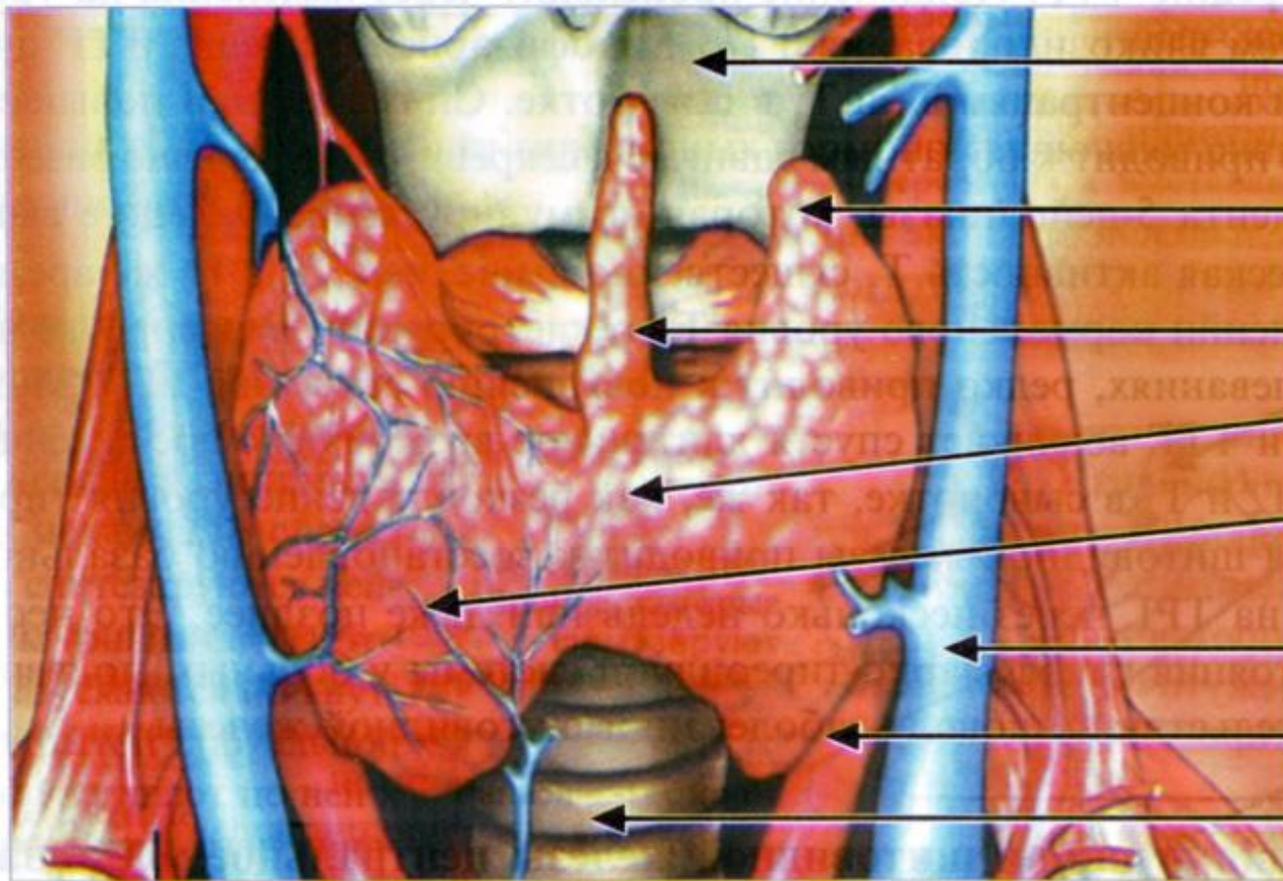


*Профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с
курсом клинической лабораторной диагностики, доктор мед.
наук Радзивил Т.Т.*



По данным ВОЗ патологией ЩЖ страдает более 200 млн. человек

- За последние 5 лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых странах составил 51,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин**
- Увеличивается число больных не только доброкачественными узловыми образованиями или нарушениями функции ЩЖ, но и злокачественными опухолями**



Щитовидный хрящ

Левая доля ЩЖ

Пирамидальная доля

Перешеек ЩЖ

Правая доля ЩЖ

Яремная вена

Сонная артерия

Трахея

Расположение щитовидной железы. Она находится на шее чуть ниже гортани.

Щитовидная железа – уникальный орган внутренней секреции

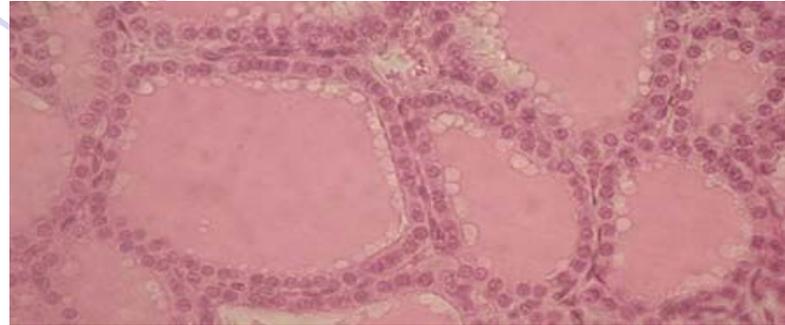
- **Её основная функция – продукция тиреоидных гормонов, необходимых для удовлетворения потребности в них периферических тканей организма**
- **Она способна хранить большое количество готовых гормонов, медленно высвобождая их в кровь**
- **За сутки высвобождается 1% запаса T3 и T4**

Структурной единицей ЩЖ является Фолликул

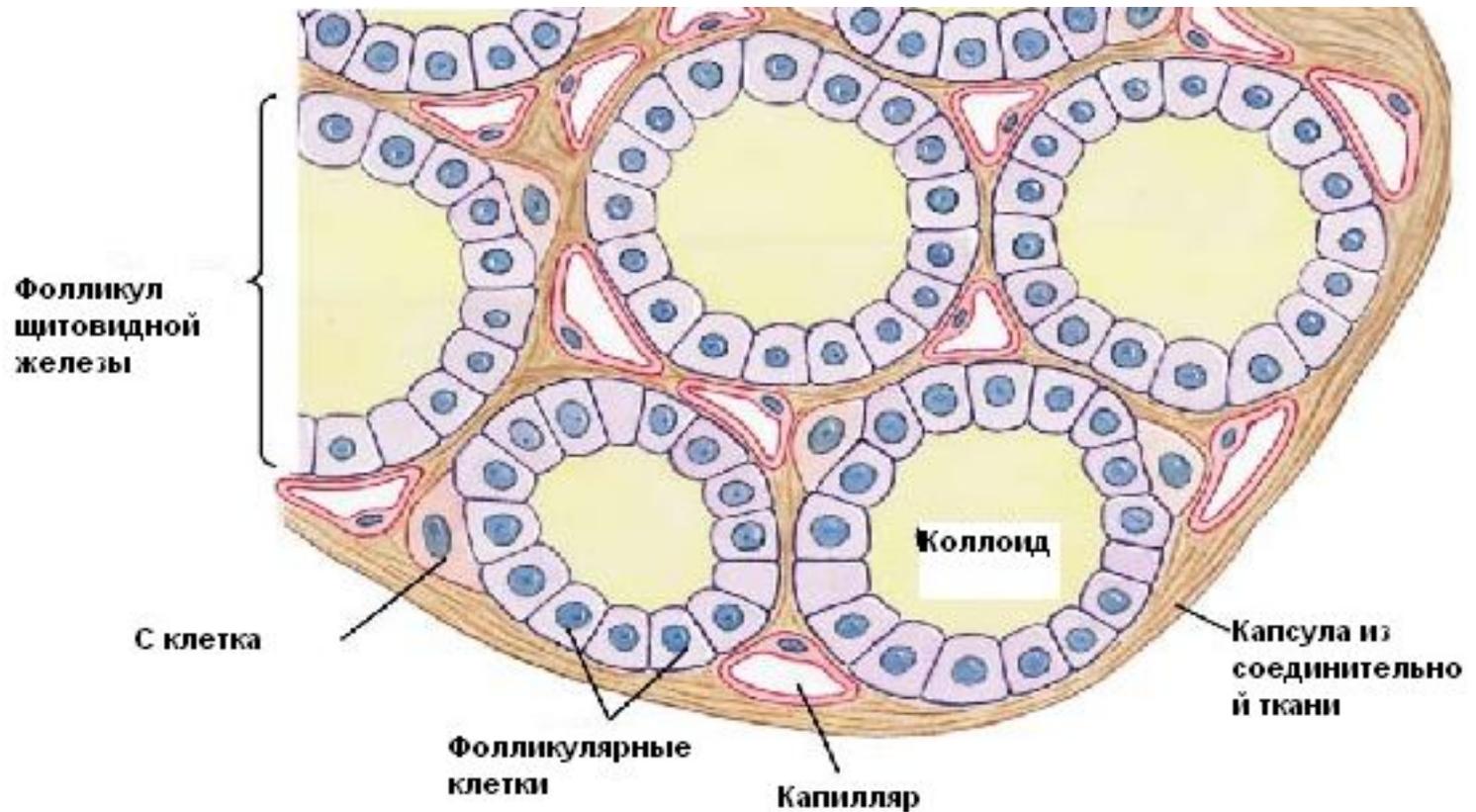
- **В полости фолликула находится коллоид, продуцируемый А-клетками (тиреоцитами)**
- **Основным компонентом коллоида является тиреоглобулин (ТГ). Он используется для транспорта йода**
- **ТГ – основа для синтеза тироксина и трийодтиронина**
- **Парафолликулярные клетки (С-клетки) вырабатывают кальцитонин**

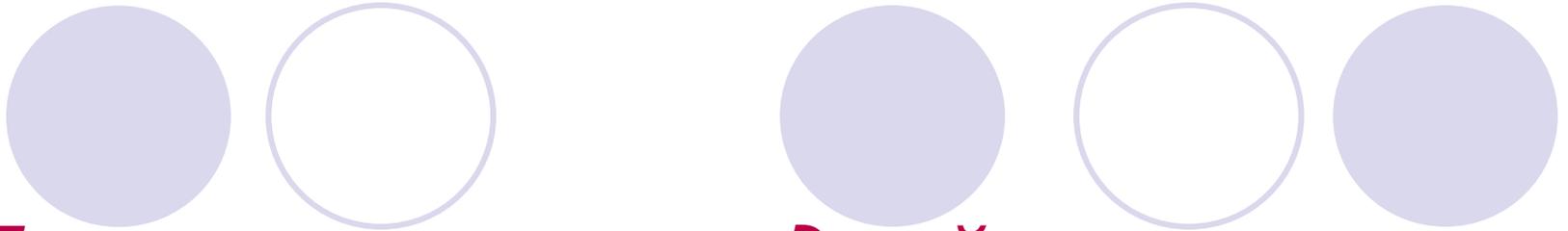
Фолликулы: функциональные единицы ЩЖ

ТПО (в мембранах тиреоцитов)



Коллоид (содержит тиреоглобулин)





Гормоны щитовидной железы

- **Тироксин (T_4)**, секретируется **90 мкг**
- **Трийодтиронин (T_3)**, секретируется **10 мкг**
- **Кальцитонин**
- **Тиреоглобулин (ТГ)**

- **Период полувыведения T_4 из плазмы 7 дней, T_3 – 8-10 часов**



Биосинтез тиреоидных гормонов

Процесс образования T_4 и T_3 происходит в **тиреоците** на **молекуле ТГ**, затем T_4 и T_3 перемещаются в просвет фолликула, где и **накапливаются**

Количество тиреоидных гормонов, депонированных в ЩЖ, таково, что их хватит для поддержания состояния эутиреоза более 1 месяца

Биологически активными являются лишь L-формы

(L-изомеры) гормонов ЩЖ



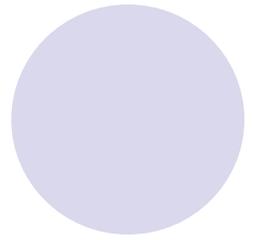
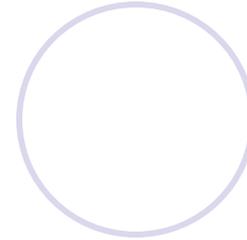
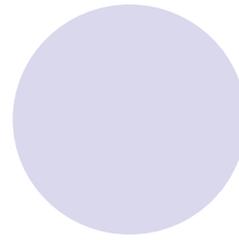
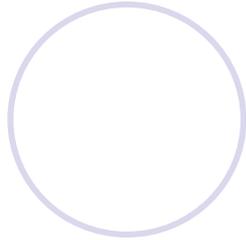
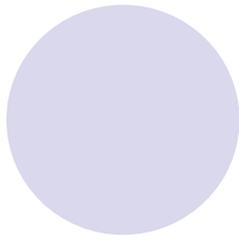
Основным действующим гормоном является Т3

- **Т4 является предшественником – прогормоном, который обеспечивает постоянный запас гормона в малоактивной форме**
- **В сутки образуется 42 нмоль трийодтиронина (Т3)**
- **5% образуется непосредственно в щитовидной железе**
- **95% Т3 образуется из Т4**

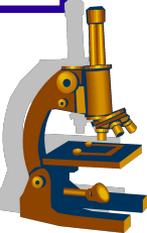
Концепция свободного гормона

Только несвязанный (свободный) гормон имеет метаболическую активность

- *Более 99% циркулирующих T_4 и T_3 связаны с белками-носителями плазмы, синтезируемыми в печени*
- *Концентрация белков-носителей определяет общую концентрацию гормонов, при этом уровень свободного гормона поддерживается постоянным*



- **Свободная фракция Т4 (сТ4) составляет $0,03 - 0,04\%$ от общего тироксина (Т4)**
- **Свободная фракция Т3 (сТ3) составляет $0,3 - 0,4\%$ от общего трийодтиронина (Т3)**

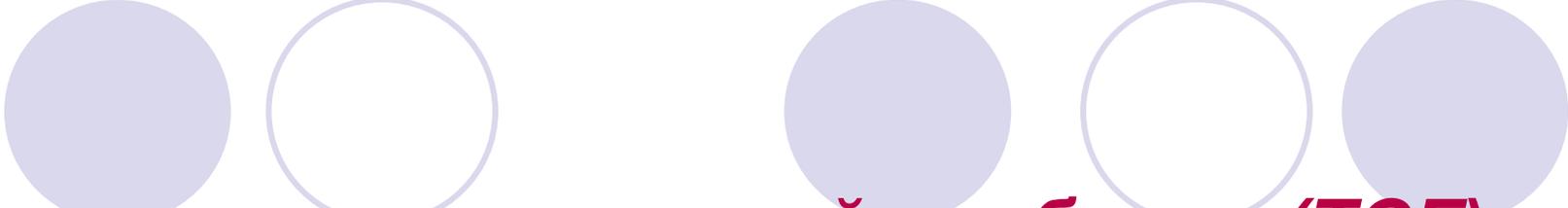




Гормонсвязывающие белки

(менее 1% гормонов находятся в свободном состоянии)

- **тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)**
- **тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА)**
- **Альбумин**
- **Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)**



Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)

- **ТСГ связывает и транспортирует 75% T_4 и 85% T_3**
- **T_4 связывается более прочно**
- **Связи T_3 с белком гораздо слабее, что объясняет высокую скорость оборота T_3 в организме (период его биологической полужизни равен 1-2 дням)**



Тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) - транстиретин

- **ТСПА связывает 15% Т4 и 5% Т3**
- **ТСПА связывает витамин А**
- **Тяжёлые нетиреοидные заболевания, голодание сопровождаются значительным падением ▼ ТСПА в сыворотке**



***Тироксинсвязывающий преальбумин
(ТСПА) - транстиретин***

- ***ТСПА используется для высокочувствительного измерения качества питания – он быстрее реагирует на изменения, чем трансферрин или альбумин из-за короткого периода полураспада в 1-2 дня***



Белки-носители тиреоидных гормонов

- **Альбумин** связывает около 7% гормонов
- **Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)** связывают примерно 3% гормонов
- На белки-носители могут оказывать влияние физиологические и патологические изменения, лекарственные средства

Факторы, влияющие на уровень белков-носителей

Повышение

Снижение

Беременность

Нефротический синдром

Максимальный уровень на первом году жизни

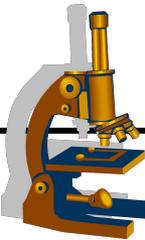
Большие дозы ГКС

Вирусный гепатит, цирроз

Акромегалия

Наследственно обусловленное усиление биосинтеза белков

Прием андрогенов, интоксикации, лихорадка



Факторы, меняющие уровень T_4 и T_3 через ТСГ

Лекарства увеличивающие ТСГ в плазме

Пероральные контрацептивные средства и другие источники эстрогена

- Метадон
- Клофибрат
- 5-фторурацил
- Героин
- Тамоксифен

Заболевания/состояния увеличивающие ТСГ в плазме

- Острый гепатит
- Беременность
- Инфекционный/хронический активный гепатит
- Интермиттирующая порфирия
- Генетические факторы

Лекарства снижающие ТСГ в плазме

- Глюкокортикоиды
 - L-аспарагиназа
 - Салицилаты
 - Мефенамовая кислота
 - Противозепилептические препараты (фенитоин, карбамазепин)
 - Фуросемид
-
- **Заболевания/ состояния снижающие ТСГ в плазме**
 - Акромегалия
 - Нефротический синдром
 - Цирроз печени
 - Гипопротеинемия
 - Генетические факторы



Функции гормонов щитовидной железы T_3 и T_4

- повышение потребления кислорода тканями**
- стимулирование синтеза белка**
- воздействие на рост и дифференцировку клеток**
- влияние на метаболизм углеводов, липидов, витаминов**
- влияние на процессы в ЦНС**

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов

- Рост, развитие **костной ткани, развитие мозга**
- Энергетический обмен веществ: **потребление O_2 , клеточный обмен, основной обмен**
- Обмен протеинов и углеводов: **синтез гликогена, синтез протеинов,**
Жировой обмен: **разложение холестерина и жиров**
- Психика: **повышенная возбудимость, апатия**
- Сердце/кровообращение: **минутный объем, частота ударов**

• **Повышают** захват и утилизацию глюкозы клетками, повышая активность ключевых ферментов гликолиза

• **Повышают** уровень бодрствования, психическую энергию и активность, ускоряет течение мыслительных ассоциаций, повышает двигательную активность

• **Повышают** температуру тела и уровень основного обмена

• **Повышают** уровень глюкозы в крови, усиливают глюконеогенез в печени, тормозят синтез гликогена в печени и скелетных мышцах

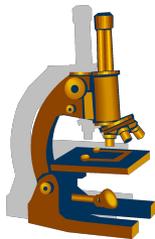
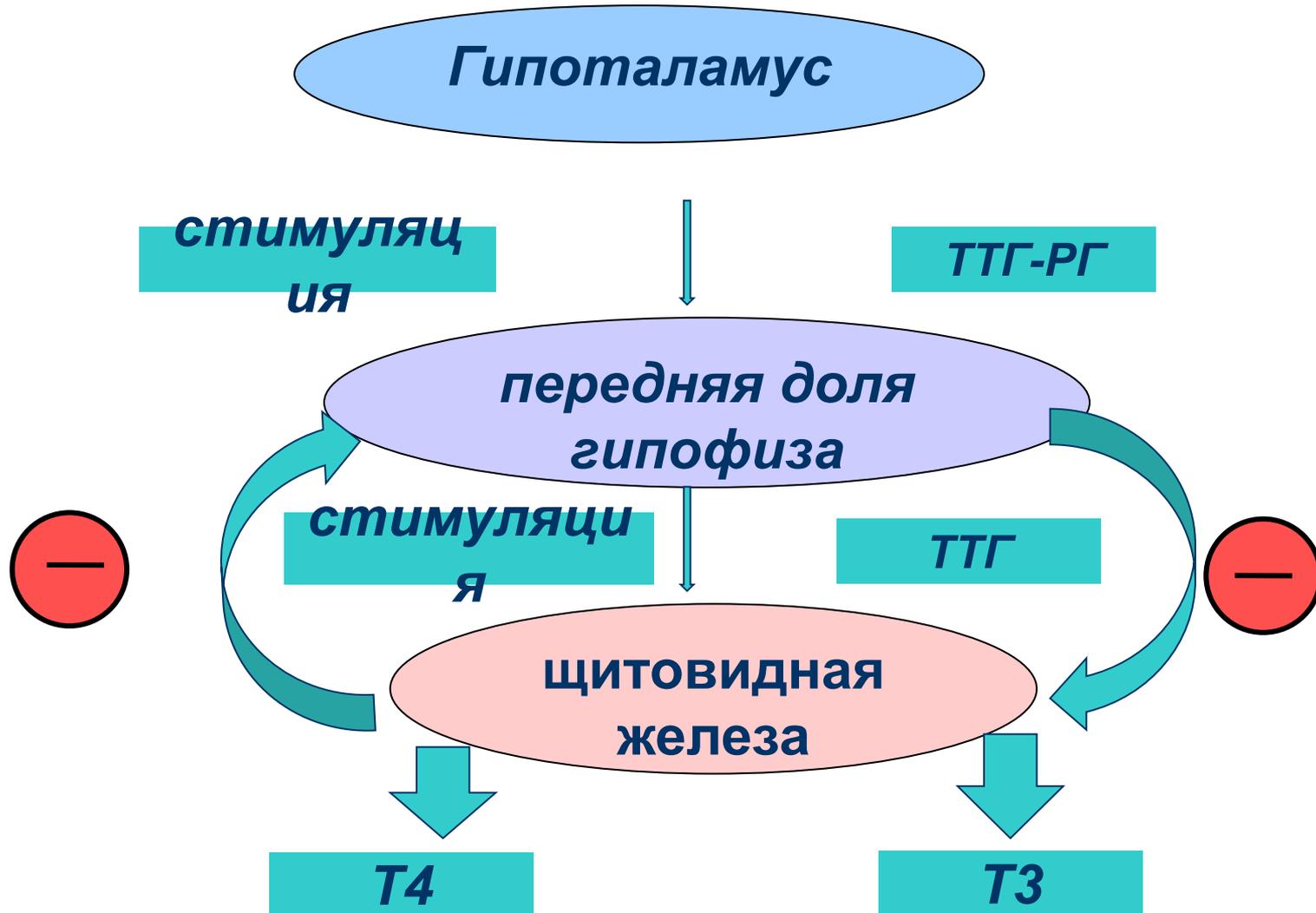
• **Усиливают липолиз (распад жира) и тормозят образование и отложение жира**

• **Действие тиреоидных гормонов на обмен белков зависит от концентрации гормонов:**

• **В малых концентрациях они оказывают анаболическое действие на обмен белков, повышают синтез белков и тормозят их распад, вызывая положительный азотистый баланс**

• **В больших же концентрациях тиреоидные гормоны оказывают сильное катаболическое действие на белковый обмен, вызывая усиленный распад белков и торможение их синтеза, и как следствие — отрицательный азотистый баланс**

Схема регуляции гормонов щитовидной железы

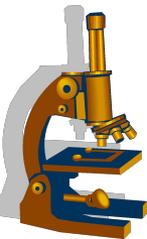


1. Определение тиреотропного
гормона – ТТГ
Алгоритм определения функции ЩЖ

2. Определение свободной фракции
тироксина – FT_4

3. Определение свободной фракции
трийодтиронина – FT_3

**Исследование проводится
высокочувствительным методом**





Алгоритм определения функции ЩЖ

- 1. Определение тиреотропного гормона – *тест первого уровня* – необходим для диффдиагностики эутиреоза от гипо- и гипертиреоза**
- 2. Определение свободной фракции тироксина – *тест второго уровня* – для подтверждения гипо- и гипертиреоза**
- 3. Определение свободной фракции трийодтиронина – *тест третьего уровня* – для диагностики относительно редкого Т3 тиреотоксикоза**



Функции тиреотропного гормона

- 1. Воздействие на транспорт йода в ЩЖ**
- 2. Синтез тиреоглобулина**
- 3. Синтез тиреоидных гормонов**
- 4. Высвобождение T4 и T3 из ЩЖ**

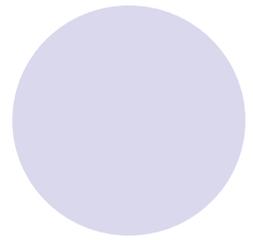
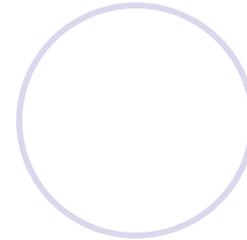
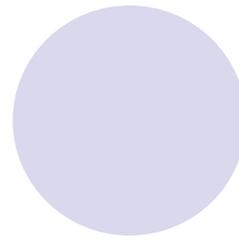
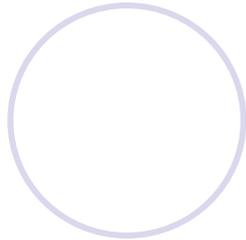
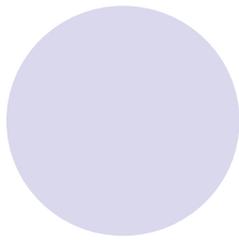
Основная функция ТТГ – поддержание структуры и функциональной активности ЩЖ

Тиреотропный гормон (ТТГ)



ТТГ – главный регуляторный гормон щитовидной железы

- **ТТГ** синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза
- Уровень ТТГ контролируется тиролиберином
- **Двукратное увеличение концентрации тироксина в крови вызывает 100-кратное изменение уровня ТТГ в крови**
- T_3 является главным регулятором секреции ТТГ на гипофизарном уровне



- Секреция ТТГ происходит в **пульсирующем** режиме с частотой менее 2 часов и амплитудой, равной приблизительно **0,6 мЕд/л**
- Ритм секреции **ТТГ** в значительной степени синхронизирован с ритмом секреции **пролактина**
- Частота и амплитуда пульсации увеличиваются в вечернее время, достигая своего пика к началу сна, что соответствует **циркадным** изменениям базального уровня ТТГ в сыворотке крови
- Пиковый уровень приходится на временной промежуток между **21:00 и 02:00 часами**
- Разница между дневным снижением концентрации ТТГ и пиковым значением составляет **1–3 мЕд/л**
- Сон предотвращает дальнейшее повышение концентрации ТТГ, что было доказано опытным путем, когда на фоне лишения сна уровень ТТГ повышался до **5–10 мЕд/л**



Тиреотропный гормон

На секрецию ТТГ оказывают влияние другие гормоны и биологически активные вещества, а также некоторые лекарственные препараты

- *Угнетают секрецию ТТГ кортизол, соматотропный гормон, соматостатин*
- *Снижение продукции ТТГ возможно при лечении глюкокортикоидами, допамином, парлоделом, соматостатином*
- *Повышению концентрации ТТГ могут способствовать антагонисты дофаминовых рецепторов, циметидин, кломифен, амиодарон, карбонат лития и другие препараты*

Показания к исследованию тиреоидных гормонов и ТТГ

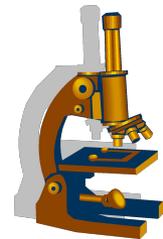
- **диагностика отклонений функции щитовидной железы у пациентов с подозрением на гипогипертиреоз**
 - **контроль проводимого лечения (оценка эффективности и контроль дозировки препаратов)**
- **состояние после операции на щитовидной железе**
 - **диагностика врожденного гипотиреоза у новорожденных**
 - **с профилактической целью у беременных, у жителей эндемичных районов с дефицитом йода**
 - **при использовании контрацептивов**
 - **обследование женщин с бесплодием**

Показания к определению тиреоидных гормонов

- Образцы крови на анализ берутся через 24 часа** после последнего введения (приема) препарата
- Кратность обследования 6-8 недель**
- Определение ТТГ в сыворотке – наиболее надёжный тест для диагностики всех форм первичного гипо- и гипертиреоза**
- Американская тиреологическая ассоциация рекомендует определение уровня ТТГ с целью оценки функции ЩЖ каждые 5 лет, начиная с возраста 35 лет** (в первую очередь эта рекомендация относится к женщинам, распространённость нарушения функции ЩЖ у которых встречаются почти в 10 раз чаще, чем у мужчин)

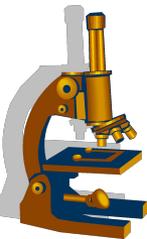
Классификация

- **1. Синдром гипертиреоза (повышенная функция)**
- * **повышенная продукция гормонов ЩЖ (ДТЗ, АИТ, гиперпродукция ТТГ, резистентность тиреотрофов к ТТГ).**
- * **продукция гормонов вне ЩЖ (метастазы рака ЩЖ, struma ovarii)**
- * **отсутствие гиперпродукции гормонов ЩЖ (передозировка препаратов гормонов ЩЖ, гиперчувствительность тканей к гормонам ЩЖ)**



Классификация (продолжение)

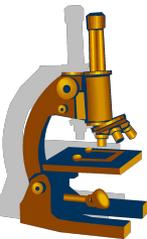
- **2. Синдром гипотиреоза (сниженная активность)**
- * **первичный гипотиреоз** – тиреогенный-(врождённый, уменьшение количества функционирующей ткани ЩЖ, нарушение синтеза гормонов)
- * **гипотиреоз центрального генеза** (гипофизарный – вторичный, гипоталамический - третичный)
- * **периферический гипотиреоз-тканевой, транспортный-** (нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов)





Классификация (продолжение)

- **3. Заболевания без нарушения функции ЩЖ**
 - * **эутиреодный зоб**
 - * **тиреодная неоплазия**
 - * **тиреоидиты**



ГИПОТИРЕОЗ

- **Гипотиреоз** – клинический синдром обусловленный длительным, стойким недостатком гормонов ЩЖ
- Гипотиреоз может быть врождённым или приобретённым
Различается по уровню поражения ЩЖ:

первичный (поражение самой ЩЖ -99% всех случаев гипотиреоза)

ПРИЧИНЫ:

- врождённые дефекты (недоразвитие или отсутствие ЩЖ или дефект биосинтеза тиреоидных гормонов);
- воспалительные или нагноительные процессы в железе (тиреоидиты различной этиологии);
- оперативные вмешательства на ЩЖ (тиреоидэктомия);
- облучение железы рентгеновскими лучами и лечение радиоактивным йодом;
- недостаток йода в эндемичной по зубу местности;
- плохо контролируемое лечение тиреостатическими средствами (мерказолил, тиамазол, литий);
- **NB! наиболее распространённая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунные заболевания ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит).**

вторичный (поражение гипофиза или гипоталамуса).

ПРИЧИНЫ:

- воспалительные, деструктивные или травматических поражениях гипофиза и (или) гипоталамуса (опухоль, кровоизлияние, некроз, хирургическая или лучевая гипофизэктомия).

Симптомы гипотиреоза

**Усталость,
забывчивость,
заторможенность,
депрессия**

**Капризность,
раздражительность**

Запоры

**Постоянная сухость и
боль в горле, трудность
при глотании**

**Сухая пигментированная
кожа**

**Зябкость, мышечная
слабость, судороги**



Опухшие глаза

Увеличенная ЩЖ (зоб)

Хрипота, низкий голос

**Замедленное
сердцебиение,
брадикардия**

**Расстройства
менструации,
(обильные), бесплодие**

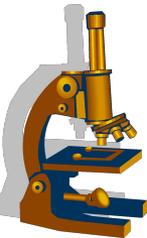
Повышение веса

**Семейный анамнез:
заболевания ЩЖ или
диабетом**



Первичный гипотиреоз

- **1. Субклинический** - \uparrow ТТГ, св. Т4 в норме, симптомов нет. Диагноз ставится лабораторно.
- **2. Манифестный** - \uparrow ТТГ, св. Т4 \downarrow , симптомы гипотиреоза
 - А) компенсированный
 - Б) декомпенсированный
- **3. Осложнённый** – клиника гипотиреоза, осложнения: полисерозит, кретинизм, микседематозная кома и др.



ГИПОТИРЕОЗ

МАНИФЕСТНЫЙ

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ

ТТГ ↑
T₄ св. ↓
T₃ св. N или ↓

ТТГ ↑
T₄ св. N
T₃ св. N

Скрининг гипотиреоза

American Thyroid Association Ladenson P. W., et al, 2000

Скрининг показан у всех лиц старше 35 лет с интервалом каждые 5 лет

American Association of Clinical Endocrinologist
AAACE, *Endocrine Practice* – 1995

Скрининг показан у пожилых людей, особенно у пожилых женщин

Royal college of physicians (UK) Vanderpump M., et al, 1996

Скрининг всей популяции необоснован, показан при наличии факторов высокого риска гипотиреоза; является предметом дискуссии для беременных

American college of physicians ACP, *Ann. Interm. Med.* – 1998

Скрининг у всех женщин старше 50 лет независимо от наличия или отсутствия симптомов

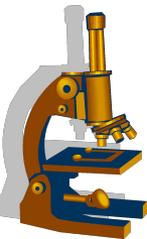
Контроль уровня ТТГ в процессе лечения

- **Уровень гормона ТТГ нормализуется не ранее, чем через **2 месяца** после восполнения дефицита T_4**
 - **При достижении клинического и лабораторного эутиреоза, дальнейший лабораторный контроль (по уровню ТТГ) целесообразно проводить с интервалом 1 раз в 6-12 месяцев **пожизненно** при гипотиреозе и 1 раз в 1-3 месяца (в зависимости от клиники) на протяжении **1,5-2-х летнего** периода лечения диффузного токсического зоба**

Тироксин

Показания к назначению определения в крови

- ***Диагностика гипер- или гипofункции ЩЖ***
- ***Наблюдение за состоянием больного во время лечения***



Тироксин

Особенности подготовки пациента

- **За 1 мес. до исследования необходимо исключить прием гормонов щитовидной железы**
-
- **За 2-3 дня до проведения исследования исключается прием препаратов, содержащих йод**
-
- **Накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки и стрессы**
- **Непосредственно перед взятием крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 мин**

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня тироксина крови

- У здоровых новорожденных концентрация свТ4 и общего Т4 выше, чем у взрослых
- У взрослых уровень Т4 и свТ4 после 40 лет снижается с возрастом
- У женщин концентрация тироксина ниже, чем у мужчин
- Во время беременности концентрация тироксина нарастает, достигая максимальных величин в III триместре
- Максимальная концентрация тироксина определяется с 8 до 12 ч, минимальная - с 23 до 3 ч

The slide features five decorative circles at the top. From left to right, they are: a solid light purple circle, a white circle with a light purple outline, a solid light purple circle, a white circle with a light purple outline, and a solid light purple circle.

Уровень Т4 в крови

Снижается при приеме препаратов:

- **Ацетилсалициловой кислоты**
- **Холестирамина**
- **Кортикостероидов**
- **Даназола**
- **Препаратов лития**
- **Иодида калия**
- **Резерпина, сульфаниламидов, трийодтиронина**

Заболевания и состояния, приводящие к изменению уровня трийодтиронина крови

Снижается:

- **После абортов**
- **При острых заболеваниях**
- **Гипертермии**
- **Плазмоферезе**
- **У недоношенных новорождённых**
- **Тяжёлых заболеваниях**
- **При приеме андрогенов, даназола, дексаметазона, салицилатов**
- **Повышается:** при приеме героина, эстрогенов, пероральных контрацептивов, прерывании приёма героина, при гемодиализе



Причины гипертиреоза

- Токсический диффузный зоб (болезнь Грейвса)***
- Токсический узловой и многоузловой зоб***
- Болезненный подострый тиреоидит***
- Прием экзогенных тиреоидных гормонов***
- Йод, йодсодержащие лекарства и радиографические контрастные вещества***
- Трофобластическое заболевание, включая хорионаденому***

Симптомы гипертиреоза

Нервозность, тремор

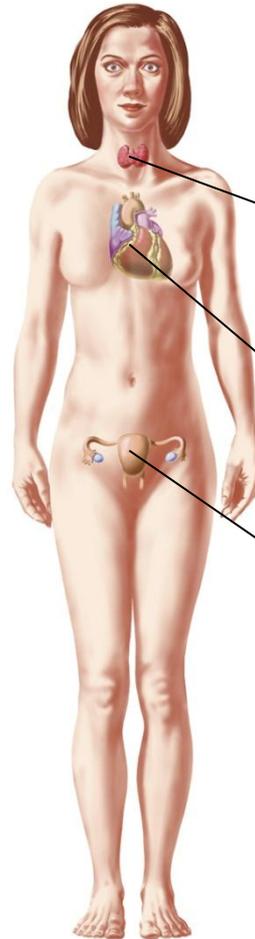
Психические нарушения,

Бессонница

**Расстройства
кишечника**

**Постоянная сухость и
боль в горле, трудность
при глотании**

**Теплые влажные ладони,
непереносимость жары**



**Изменение зрения, глаза
навыкате, немигающий
взгляд,**

зоб

Хрипота, низкий голос

**Сильное сердцебиение,
тахикардия**

**Нерегулярные
менструации, ухудшение
фертильности**

Изменение веса

**Семейный анамнез:
заболевания ЩЖ или
диабетом**

Степени тяжести нарушений функции щитовидной железы

Тиреотоксикоз

Степень тяжести

Субклинический
(легкого течения)

Устанавливается на основании данных гормонального исследования

Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных уровнях T_4 и T_3

Манифестный
(средней тяжести)

Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги

Сниженный уровень ТТГ при высоком T_4 и/или T_3

Осложненный
(тяжелого течения)

Имеются тяжелые осложнения. Мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела

Субклинический гипертиреоз

- СГ пока остается мало изученной проблемой
- СГ - состояние, при котором **понижена** концентрация ТТГ в сыворотке крови, в то время как уровни тиреоидных гормонов в сыворотке находятся **в пределах нормы**
- Явные клинические симптомы гипертиреоза при этом отсутствуют
- Проведенные исследования в разных странах показали, что частота особенно велика у пожилых женщин
- Так, еще в 70-е годы в Северо-Восточной Англии низкий уровень ТТГ обнаружен у 10% женщин и ни у кого из мужчин
- По данным, полученным в Японии, стране с высоким йодопотреблением, **у 8,6%** встречается субклинический гипотиреоз, что подтверждено наличием тиреоидстимулирующих антител; у остальных прослеживалось неадекватное лечение либо тиреотоксикоза, либо гипотиреоза

Субклинический гипертиреоз (СГ)

- Прежде чем ставить диагноз СГ, следует провести повторное определение уровня ТТГ через 4-5 недель
- Дифференциальная диагностика СГ должна проводиться с нетиреоидными заболеваниями, при которых также снижен уровень ТТГ

Необходимо исключить:

- гипоталамо-гипофизарную недостаточность
- беременность (гестационный гипертиреоз, вызванный повышением секреции хорионического гонадотропина, часто может быть субклиническим)
- предшествующее лечение глюкокортикоидами, дофамином, L-тироксинам.

Лечение СГ является еще не решенной проблемой

- Все больше сторонников встречает точка зрения, что СГ необходимо лечить так же, как манифестный тиреотоксикоз. Однако немало специалистов считают людей с СГ **здоровыми** и поэтому рекомендуют ограничиться только наблюдением за ними, не проводя лечение
- Медикаментозная терапия СГ тиреостатиками не вызывает возражений у специалистов, если у пациентов наблюдаются эпизоды фибрилляции предсердий
- Проверено, что как избыток йода в рационе, так и его дефицит могут усугублять СГ. Лечение йодами таким больным не требуется

ТИРЕОТОКСИКОЗ

манифестный

субклинический

ТТГ ↓
T₄ СВ. ↑
T₃ СВ. N ИЛИ ↑

ТТГ ↓
T₄ СВ. N
T₃ СВ. ↑

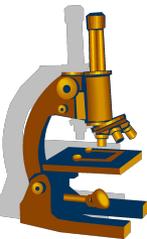
ТТГ ↓
T₄ СВ. N
T₃ СВ. N

Мониторинг больных в процессе лечения тиреотоксикоза

- **контроль уровня Т4 1 раз в мес**
- **контроль ТТГ один раз в 3 мес**
- **УЗИ щитовидной железы для оценки динамики объема железы 1 раз в 6 мес**
- **определение лейкоцитов и тромбоцитов в крови:**
 - **1 раз в неделю в 1-й месяц тиреостатической терапии**
 - **1 раз в месяц при переходе на поддерживающие дозы**

Этиология синдрома низкого Т3 (Low syndrome)

- 1. Системные нетиреоидные заболевания**
 - **острые и хронические инфекции**
 - **злокачественные новообразования**
 - **болезни печени, почек, сердца**
 - **коматозные состояния**

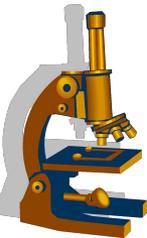


Этиология синдрома низкого Т3 (продолжение)

2. Калорийно-энергетическая недостаточность

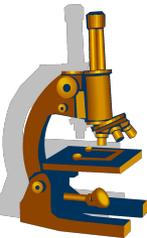
- **голодание**
- **психогенная анорексия**
- **синдром мальабсорбции**
- **ожоги**
- **гипертермия**
- **послеоперационный период**

- **Клиника гипотиреоза отсутствует, процесс обратимый**



Факторы, учитываемые при проведении иммунохимических анализов на гормоны

- **используется сыворотка или гепаринизированная плазма**
- **сыворотка стабильна в течение недели при условии хранения 4-8 градусов С; минус 20°С не > 3 мес.**
- **мутные пробы должны быть отцентрифугированы**
- **измерение гормонов в утренние часы**
- **в ранние сроки беременности концентрации свТ4 и свТ3 повышаются, а концентрация ТТГ снижается**
- **лекарственные препараты такие как амидарон, салицилаты влияют на результаты измерений свТ3 и свТ4.**



Подготовка к анализам крови на гормоны щитовидной железы

- предпочтительно сдавать анализы утром, с 8 до 10 часов**
- натощак (последний прием пищи за 10-12 часов до обследования)**
- психоэмоциональный и физический комфорт (спокойное состояние без перегревания и переохлаждения)**
- накануне исследования исключить физические нагрузки, прием алкоголя, воздержаться от курения**
- при первичной проверке уровня тиреоидных гормонов отменить препараты, влияющие на функцию щитовидной железы за 2-4 недели до исследования**
- при контроле лечения исключить прием препаратов в день исследования и обязательно отметить это в направлении бланке (равно как и о приеме некоторых других лекарств – аспирин, транквилизаторов, кортикостероидов, пероральных контрацептивов)**

Аномальные уровни ТТГ

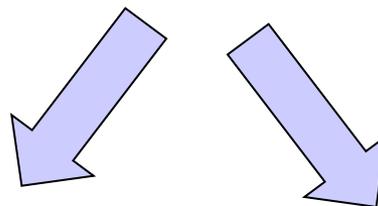
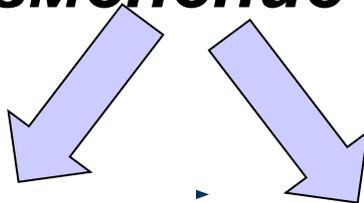
- **Пониженные:** общие заболевания в пожилом возрасте, синдром Кушинга, психические заболевания
- анорексия, вторичная аменорея, депрессии, ХПН, цирроз печени, приём кортикоидов, гепарина, верапамила
- **Повышенные:** после тяжёлых физических нагрузок, диагностических тестов с использованием радиоактивного йода, приём галоперидола, йод-содержащих перпаратов

Интерпретация тиреоидного статуса при нормальной концентрации ТТГ

T3 и T4

Изолированное изменение T3

Изолированное изменение T4



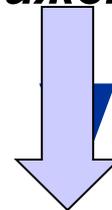
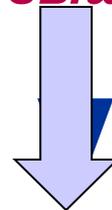
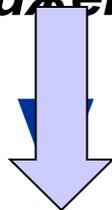
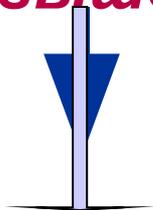
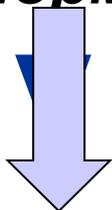
норма

повышение

снижение

повышение

снижение



эутиреоз

Компенсаторная реакция на дефицит йода

Синдром низкого T3

Эутиреоз без зоба

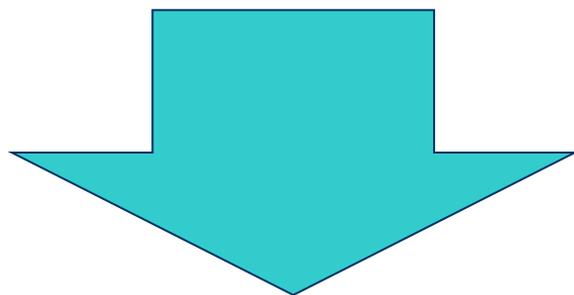
Вторичный гипотиреоз (2 варианта)

Интерпретация тиреоидного статуса при сниженной концентрации ТТГ

T3 и T4 в норме

**T3 и T4
повышены**

**T3 и T4
понижены**



Первичный тиреотоксикоз

Центральный гипотиреоз



Субклинический

Манифестный

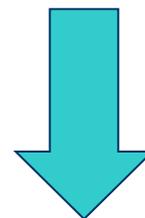
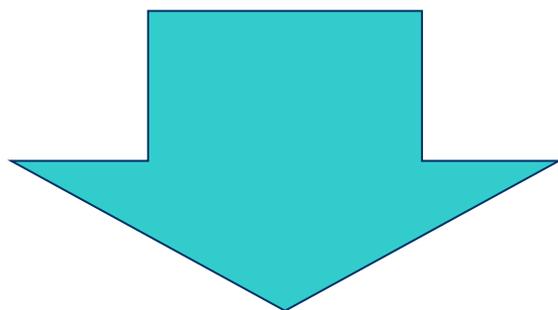
- 1. Вторичный**
- 2. Третичный**

Интерпретация тиреоидного статуса при повышенной концентрации ТТГ

T3 и T4 в норме

**T3 и T4
понижены**

**T3 и T4
повышены**



Первичный гипотиреоз

**Центральный
гипертиреоз**



Субклинический

Манифестный

- 1. Вторичный**
- 2. Третичный**

Интерпретация тиреоидного статуса при повышенной концентрации ТТГ

T3 и T4 в норме

**T3 и T4
понижены**

**T3 и T4
повышены**

Первичный гипотиреоз

**Синдром
резистентности к
тиреотропным
гормонам**

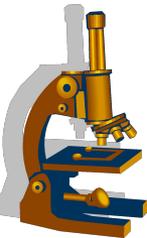
Субклинический

Манифестный

**Генерализованная
нечувствительность к рецепторам**

Тиреоглобулин (ТГ)

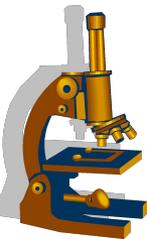
- **Тиреоглобулин (ТГ)** – прогормон, синтезируется в тиреоцитах, его секреция в кровь контролируется ТТГ
- **Период полужизни ТГ в крови 3-4 дня**
- **В норме в кровоток поступает лишь небольшая часть ТГ (около 10%)**
- **Патологическая утечка ТГ в кровоток наблюдается:**
 - **при стимуляции ЩЖ, при структурных поражениях железы**
 - **при дифференцированном раке ЩЖ**



Показания к определению тиреоглобулина (ТГ)

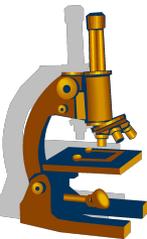
- **карцинома ЩЖ**
- **выявление рецидивов и метастазов карциномы ЩЖ**
- **мониторинг больных с карциномой ЩЖ**
- **метастазы в лёгкие и кости неясного происхождения**

**Нормальные значения ТГ - < 60 мкг/л
(от 0 до 35-50 мкг/л)**



Факторы, влияющие на уровень ТГ

- он выше у больных, у которых карцинома накапливает радиоактивный йод**
- у больных с недифференцированным раком ЩЖ уровень ТГ в крови не повышается**
- проведение пункционной биопсии ЩЖ или иные травматические манипуляции со ЩЖ уровень маркера сохраняется 2-3 недели после проведения манипуляций**



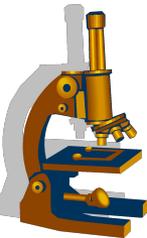
Кальцитонин

Синтезируется и секретируется парафолликулярными **C-клетками ЩЖ**

- **Основная его функция** — уменьшение концентрации кальция в плазме
- **Абнормально высокие уровни КТ** характерны для **C-клеточной гиперплазии** или **медуллярной карциномы ЩЖ**

Применяется для:

- **Диагностика медуллярного рака ЩЖ**
- **Выявление рецидивов и метастазов рака ЩЖ**
- **Мониторинг больных с раком ЩЖ**
- **Скрининг членов семьи больных этим видом рака (20% случаев этой формы рака имеют семейный характер)**

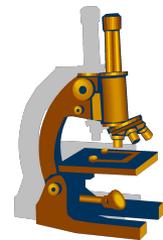


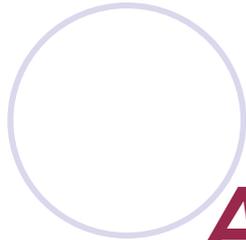
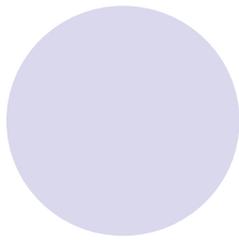
АНТИГЕНЫ ЩЖ

С 1956 года началась история изучения роли антител при аутоиммунных заболеваниях

Наиболее известными антигенами к которым вырабатываются антитела являются

- **Антитела к тиреоглобулину (АТ ТГ)**
- **Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО)**
- **Антитела к рецептору ТТГ (АТ ТТГ-РР)**



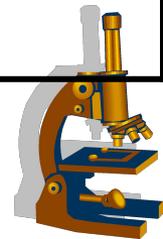


АТ к ТГ выявляются

- ***у 30-49% пациентов с болезнью Грейвса***
- ***у 10-15% пациентов с не аутоиммунными заболеваниями ЩЖ***
- ***у 70-80% пациентов с АИТ***

Распространённость антитиреоидных антител при заболеваниях ЩЖ

<i>Заболевание</i>	<i>Антитела к ТРО и ТТГ (%)</i>	<i>Антитела к ТТГ – рецептору (%)</i>
<i>Зоб Хасимото</i>	99-100	0
<i>Первичная микседема</i>	60-90	10-20
<i>ДТЗ</i>	70	70-80
<i>Диффузный или узловой нетоксический зоб</i>	20-25	0
<i>Узловой токсический зоб</i>	20-25	0
<i>Рак ЩЖ</i>	20-35	0
<i>Здоровые лица</i>	Варьирует с возрастом	0



Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО)

- **Тиреоидная пероксидаза (ТПО)** играет ключевую роль в синтезе тиреоидных гормонов
 - ТПО может быть выявлена в системном кровотоке, её иммуногенные свойства выражены слабее, чем у ТГ
 - АТ-ТПО при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ встречаются чаще, чем АТ-ТГ, и являются более **чувствительным маркёром аутоиммунного поражения ЩЖ**
 - Связывание ТПО антителами приводит к её нейтрализации и снижению функции ЩЖ
 - АТ-ТПО могут фиксировать комплемент и проявлять цитотоксические свойства, что приводит к уменьшению количества клеток ЩЖ и может обуславливать **гипотиреоз**
 - Высокие титры АТ-ТПО свидетельствуют о иммуногенном разрушении ткани ЩЖ
 - Прогностический маркер развития гипотиреоза
- Нормальное содержание в сыворотке крови: от 0 до 35 МЕ/л**



АТ-ТПО определяются

- ***90-95% пациентов с АИТ***
- ***80% пациентов с болезнью Грейвса***
- ***15-20% пациентов с не аутоиммунными заболеваниями ЩЖ***
- ***До 5% молодых доноров без видимой патологии имеют в крови аутоантитела***

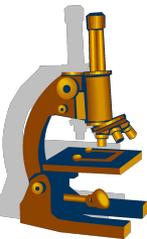


Показанием для определения уровня АТ-ТПО являются

- Диагностика аутоиммунных тиреопатий***
- Фактор риска развития аутоиммунных тиреопатий***
- Определение уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО перед назначением пациенту амиодарона, препаратов интерферона и лития, т.к. носители антител имеют повышенный риск развития патологии ЩЖ, индуцированной этими препаратами***
- Во время беременности - определение уровня АТ-ТПО позволит выделить женщин с возможным самопроизвольным прерыванием беременности, повышенным риском развития послеродового тиреоидита***

Антитела к ТТГ-рецепторам (ТТГ-РР)

- **ТТГ-РР — регуляторные белки, интегрированы в мембране тиреоидной клетки**
- **Влияют на синтез и секрецию тиреоидных гормонов и на клеточный рост**
- **Обеспечивают реализацию биологического действия ТТГ**





Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)

Диагностируется при наличии

- ***Антител к ткани ЩЖ (АТ-ТГ, АТ-ТПО)***
- ***Высокого уровня ТТГ***
- ***Снижение эхоплотности при ультразвуковом исследовании ЩЖ***

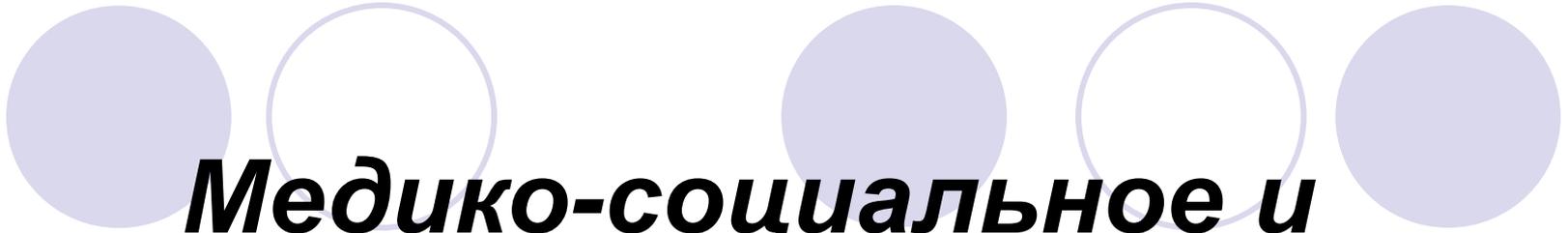
Йоддефицитные заболевания

- **Йод относится к микроэлементам питания**
- **В организме человека содержится 15-20 мг йода**
- **90% его депонировано в ЩЖ**
- **ЩЖ накапливает йод при его дефиците**
- **При насыщении, излишки йода выводятся в кровь и удаляются с мочой**

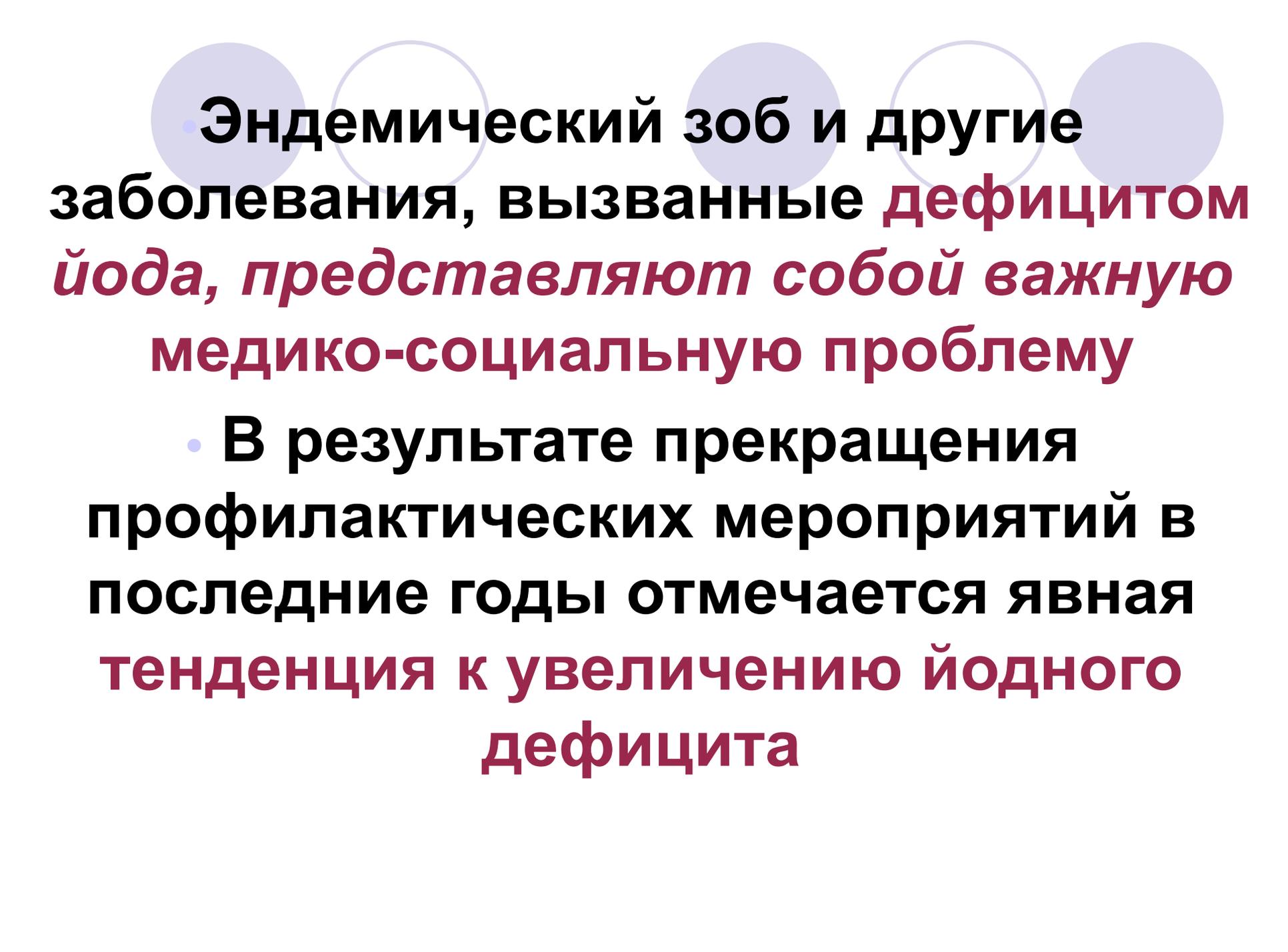


Йоддефицитные заболевания

- ***Дефицит йода не имеет выраженных клинических проявлений и получил название «скрытый голод»***
- ***Заболеванием, обусловленным йоддефицитом у беременных, является врождённый гипотиреоз***



**Медико-социальное и
экономическое значение
йодного дефицита в России
состоит в существенной
потере интеллектуального,
образовательного и
профессионального
потенциала нации**



- **Эндемический зоб и другие заболевания, вызванные дефицитом йода, представляют собой важную медико-социальную проблему**

- **В результате прекращения профилактических мероприятий в последние годы отмечается явная тенденция к увеличению йодного дефицита**

Источники поступления йода в организм

Природные

- пищевые продукты
- вода (особенно природные минеральные воды)
- воздух

Созданные человеком

- йодированная соль
- йодированные продукты и вода
- пищевые добавки
- микроэлементные комплексы

До 1998 года по ГОСТу “Соль поваренная пищевая” содержание йода составляло $23 \pm 11,5$ мг/кг соли, йодирование осуществлялось *йодидом калия*

С 1998 года по новому нормативу содержание йода составляет 40 ± 15 мг/кг соли, йодирование должно осуществляться *йодатом калия*



**Нормы ежедневного потребления йода,
предложенные ВОЗ в 1996 году**

- **50 мкг** для детей грудного возраста (первые 12 месяцев)
- **90 мкг** для детей младшего возраста (от 2 до 6 лет)
- **120 мкг** для детей школьного возраста (от 7 до 12 лет)
- **150 мкг** для взрослых (от 12 лет и старше)
- **200 мкг** для беременных и кормящих женщин



Недостаточное поступление йода вызывает

- **Снижение синтеза T4 и T3,
увеличение секреции ТТГ**
- **В ЩЖ происходит ускорение
утилизации эндогенного йода,
нарастание массы ЩЖ**
- **Формирование зоба**
- **Гипотиреоз, нарушение умственного
и физического развития**

В диагностике ИДЗ следует выделить два аспекта:

- **Оценку эпидемиологии** (распространенности) ИДЗ в стране в целом и ее отдельных регионах с целью планирования профилактических и лечебных мероприятий и оценки их эффективности
- **выявление клинических признаков ИДЗ у конкретного пациента**

Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йоддефицитных состояний

КРИТЕРИИ	ПОПУЛЯЦИЯ	СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ИДЗ		
		ЛЕГКАЯ	СРЕДНЯЯ	ТЯЖЕЛАЯ
ЧАСТОТА ЗОБА (%) (по данным пальпации)*	ШКОЛЬНИКИ	5.0 - 19.9%	20.0 - 29.9%	> 30.0%
ЧАСТОТА ЗОБА (%)		5.0 - 19.9%	20.0 - 29.9%	> 30.0%
увеличение объем железы (по данным УЗИ)	ШКОЛЬНИКИ	5.0 - 19.9%	20.0 - 29.9%	> 30.0%
КОНЦЕНТРАЦИЯ ИОДА В МОЧЕ, (медиана, мкг/л)	ШКОЛЬНИКИ	50-99	20-49	<20
ЧАСТОТА УРОВНЯ ТТГ 5 мЕ/л при неонатальном скрининге	новорожденные	3.0 - 19.9%	20.0 - 39.9%	> 40.0%
УРОВЕНЬ ТИРЕОГЛОБУЛИНА (медиана, нг/мл)	дети, взрослые	10.0 - 19.9	20.0 - 39.9	>40.0

* — Для оценки степени зоба используется классификация ВОЗ, 1994 г.

Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита в зависимости от уровня йода в моче на популяционном уровне

Медиана концентрации йода в моче (мкг/л)	Выраженность йодного дефицита
< 20	Тяжелый дефицит йода
20-49	Дефицит йода средней тяжести
50-99	Легкий дефицит йода
100-200	Нормальный уровень потребления йода
201-299	Умеренно повышенное потребление йода
>300	Увеличенное потребление йода

*** По рекомендации Международного комитета по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD) ВОЗ содержание йода в моче определяется кинетическим методом, в основу которого положена реакция восстановления четырёхвалентного церия трёхвалентным мышьяком, катализируемая неорганическим йодом (реакция Sandell-Kolthoff)**

Спектр йоддефицитных заболеваний

ЖЕНЩИНА
ДЕТОРОДНОГО
ВОЗРАСТА

- Зоб;
- Анемия;
- Нарушение репродуктивной функции: бесплодие, невынашивание беременности,
- Преждевременные роды

ПЛОД

- Высокая перинатальная смертность;
- Врожденные пороки развития;
- Неврологический кретинизм;
- Микседематозный кретинизм

НОВОРОЖДЕННЫЙ

- Высокая младенческая смертность;
- Врожденный зоб;
- Врожденный гипотиреоз

Влияние величины потребления йода на характер патологии ЩЖ

Дефицит йода (в России среднее потребление йода составляет 40-80 мкг/сутки)	Избыток йода (в США потребление йода составляет 400-500 мкг/сутки, в Японии - 1500 мкг/сутки)
высокая частота диффузного и узлового зоба	низкая частота диффузного и узлового зоба
доля аутоиммунной патологии ЩЖ сравнительно невелика	доля аутоиммунной патологии ЩЖ несколько повышена
выше частота низкодифференцированных форм рака ЩЖ	ниже частота низкодифференцированных форм рака ЩЖ
высокое накопление радиоактивного йода (60-80%)	более низкое накопление радиоактивного йода (10-30%)

Врожденный гипотиреоз (ВГ)

- **ВГ - заболевание, обусловленное йоддефицитом у беременных**
- **Встречаемость ВГ колеблется 1 случай на 4000-5000 новорождённых в Европе, Северной Америке**
- **В России частота ВГ 1 случай на 5000 новорождённых**
- **У девочек заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков**
- **В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем**
- **В первую очередь у плода страдает центральная нервная система**

Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются

- переносенная беременность (более 40 недель);**
- большая масса тела при рождении (более 3.500 гр.);**
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;**
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;**
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;**
- низкий, грубый голос при плаче, крике;**
- позднее отхождение мекония;**
- позднее отхождение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;**
- затянувшаяся желтуха;**

В дальнейшем (на 3-4 месяце жизни), если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы заболевания

- **сниженный аппетит, затруднения при глотании,**
- **плохая прибавка в массе тела;**
- **метеоризм, запоры;**
- **сухость, бледность, шелушение кожных покровов;**
- **гипотермия (холодные кисти, стопы);**
- **ломкие, сухие, тусклые волосы;**
- **мышечная гипотония**



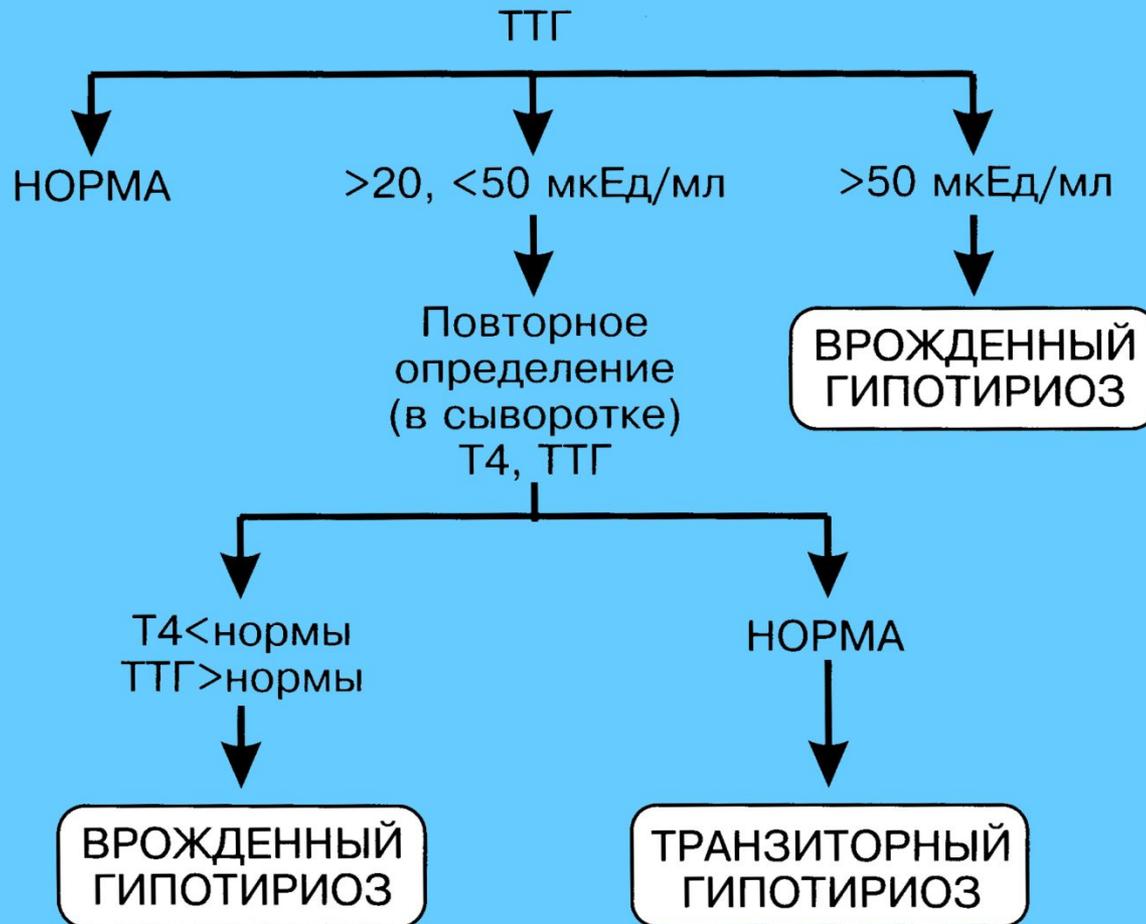
Врожденный гипотиреоз

- **Единственным методом профилактики задержки умственного развития при ВГ является проведение *массового скрининга всех новорождённых* на гипотиреоз с целью раннего назначения заместительной терапии (в первый месяц жизни ребёнка)**
- **Установлена тесная связь между сроками начала заместительной терапии и индексом интеллектуального развития ребёнка**
- **В мире неонатальный скрининг проводится на протяжении 25 лет**
- **В России эта работа начата с 1990 года**



Врожденный гипотиреоз

- **Для выявления ВГ используется 2 теста – неонатальный тест на ТТГ и неонатальный тест на Т4**
- **Для первичного скрининга достаточно одного из этих тестов**
- **Наиболее чувствительным является определение **неоТТГ****
- **В ответ на гипотироксинемия по принципу обратной связи увеличивается секреция ТТГ**
- **При ВГ уже в первые дни жизни ребёнка имеются чёткие лабораторные критерии – высокий уровень ТТГ в крови**



Дифференциальная диагностика врожденного и транзиторного гипотиреоза



Врожденный гипотиреоз

- **Детям с лабораторными признаками врождённого гипотиреоза назначается заместительная терапия левотироксином**
- **ТТГ нормализуется через 3 - 4 недели после начала заместительной терапии**



- ***Микседематозный кретинизм в Конго***

Благодарю за внимание!

