

Введение

В настоящее время заболевания щитовидной железы являются одними из самых распространенных в мире. Среди эндокринных заболеваний они занимают второе место после сахарного диабета. Соотношение мужчин и женщин среди больных с патологией данного органа 1:10–1:17, что в первую очередь требует внимания к будущим мамам в плане здоровья последующих поколений. в эндемичных по зобу местностях (то есть территориях, где население предрасположено к этой патологии), заболевания щитовидной железы встречаются у 38,9% взрослых и 53,3% детей. А учитывая то, что большую часть территории России составляют районы с природной йодной недостаточностью, можно делать выводы о реальной значимости проблемы.

Появление методов иммуноферментного анализа (ИФА), позволяющих определять концентрацию гормонов щитовидной железы и ряда высокомолекулярных соединений, влияющих на функцию щитовидной железы, явилось важной вехой в эндокринологии. До появления ИФА, диагностика заболеваний щитовидной железы строилась на анализе клинической картины, которая далеко не всегда четко отражает развитие патологии и проявляется на достаточно поздних ее этапах. ИФА диагностика позволяет получить важную информацию о развитии патологии на доклиническом этапе и, благодаря этому, значительно повысить эффективность лечения. Сегодня методы ИФА являются основными для выявления отклонений в функции щитовидной железы, постановке дифференциального диагноза и осуществления контроля за проводимым лечением.

В арсенале лабораторных методов диагностики *in vitro* заболеваний щитовидной железы сегодня насчитывается девять наиболее часто выполняемых тестов. Для их эффективного применения необходимо хорошо понимать связь этих показателей с этиологией и патогенезом заболеваний. в данном методическом пособии дается в сжатом виде информация об анатомии и функционировании щитовидной железы, ее влиянии на жизнедеятельность организма человека. Даны рекомендации проведения эффективной диагностики заболеваний щитовидной железы и приведены подходы к интерпретации результатов на основе определяемых ИФА методами лабораторных показателей.

Содержание

1. Строение щитовидной железы	4
2. Биологическое значение и функция щитовидной железы	4
2.1. Биологическое значение гормонов щитовидной железы	4
2.2. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы	5
2.3. Регуляция функции щитовидной железы	7
2.4. Тиреотропный гормон (ТТГ)	8
3. Диагностика функции щитовидной железы	9
4. ТТГ как маркер функционального состояния ЩЖ	10
4.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТТГ являются	10
4.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке (плазме) крови	11
4.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	11
4.4. Ожидаемые значения	12
4.5. Клиническое значение определения уровня ТТГ в диагностике заболеваний тиреоидного статуса	12
4.6. Диагностическая ценность определения концентрации ТТГ	13
4.7. Причины снижения достоверности результата	14
4.8. Контроль уровня ТТГ в процессе лечения	15
4.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень ТТГ в крови	15
5. Общий ТИРОКСИН (Т4)	16
5.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т4 являются	16
5.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Тироксина (Т4) в сыворотке (плазме) крови	16
5.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	16
5.4. Ожидаемые значения	17
5.5. Клиническое значение определение уровня Т4 в диагностики заболеваний ЩЖ	18
5.6. Диагностическая ценность определения концентрации Т4	19
5.7. Причины снижения достоверности результата	19
5.8. Контроль уровня Т4 в процессе лечения	20
5.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень Т4 в крови	20
6. Свободный Т4	21
6.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т4 являются:	21
6.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения свободного Тироксина (свТ4) в сыворотке (плазме) крови	21
6.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	21
6.4. Ожидаемые значения	23
6.5. Клиническое значение определение уровня свТ4 в диагностики заболеваний ЩЖ	23
6.6. Диагностическая ценность определения концентрации свТ4	24
6.7. Причины снижения достоверности результата	24
6.8. Контроль уровня свТ4 в процессе лечения	25
6.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень свТ4 в крови	25
7. ТРИЙОДИРОНИН (Т3)	25
7.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т3 являются	26
7.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Трийодтиронина (Т3) в сыворотке (плазме) крови	26
7.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	26
7.4. Ожидаемые значения	27
7.5. Клиническое значение определение уровня Т3 в диагностики заболеваний ЩЖ	28

7.6. Диагностическая ценность определения концентрации ТЗ	28
7.7. Причины снижения достоверности результата	28
7.8. Контроль уровня ТЗ в период лечения	29
7.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень ТЗ в крови	30
8. Свободный ТЗ	30
8.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТЗ являются	31
8.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения свободного Трийодтиронина (свТЗ) в сыворотке (плазме) крови	31
8.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	31
8.4. Ожидаемые значения:	32
8.5. Клиническое значение определение уровня свТЗ в диагностики заболеваний ЩЖ	32
8.6. Диагностическая ценность определения концентрации ТЗ	33
8.7. Причины снижения достоверности результата	33
8.8. Контроль уровня свТЗ в период лечения	33
8.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень свТЗ в крови	34
9. Антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ)	35
9.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания анти-ТГ являются	35
9.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения анти-ТГ в сыворотке (плазме) крови	35
9.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	36
9.4. Ожидаемые значения:	36
9.5. Клиническое значение определение уровня АТ-ТГ в диагностики заболеваний ЩЖ	36
9.6. Диагностическая ценность определения концентрации АТ-ТГ	37
9.7. Причины снижения достоверности результата	37
9.8. Контроль уровня АТ-ТГ в период лечения	37
10. Антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО)	38
10.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания АТ-ТПО являются	38
10.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения АТ-ТПО в сыворотке (плазме) крови	39
10.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	39
10.4. Ожидаемые значения	39
10.5. Клиническое значение определение уровня АТ-ТПО в диагностики заболеваний ЩЖ	40
10.6. Диагностическая ценность определения концентрации АТ-ТПО	40
10.7. Причины снижения достоверности результата	40
10.8. Контроль уровня АТ-ТГ в период лечения	41
11. ТГ (Тиреоглобулин)	41
11.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТГ являются	41
11.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения ТГ в сыворотке (плазме) крови	42
11.3. Преаналитический этап лабораторных исследований	42
11.4. Ожидаемые значения	42
11.5. Клиническое значение определение уровня ТГ в диагностики заболеваний ЩЖ	43
11.6. Диагностическая ценность определения концентрации тиреоглобулина	43
11.7. Причины снижения достоверности результата	43
11.8. Контроль уровня ТГ в период лечения	44
Приложение 1	45
Приложение 2	46
Приложение 3	47

1. Строение щитовидной железы

Щитовидная железа (ЩЖ) является одной из важнейших желез внутренней секреции, выполняющей разнообразные регуляторные функции. ЩЖ имеет форму бабочки и располагается на шее спереди от трахеи и снизу от гортани, прямо под кадыком. (Рисунок 1). Она состоит из двух долей, соединенных перешейком. Масса щитовидной железы у взрослого человека составляет 12–25 г, причем у женщин она несколько выше по сравнению с мужчинами того же возраста. в период менструации и беременности масса щитовидной железы увеличивается.

Структурной единицей щитовидной железы является фолликул, который представляет собой замкнутое образование округлой формы. Размеры фолликулов варьируют от 20 до 300 мкм. в полости фолликулов находится вещество – коллоид, продуцируемый эпителиальными или А-клетками (тиреоцитами). Апикальная часть тироцитов обращена в просвет фолликула, заполненного коллоидом. Основной компонент коллоида представлен тиреоглобулином (ТГ), который служит основой для синтеза тиреоидных гормонов: Тироксина (Т4) и Трийодтиронина (Т3) и их депонирования.

Помимо А-клеток, в ткани неизменной щитовидной железы есть и С-клетки (синоним: парафолликулярные клетки), которые располагаются между фолликулами. С-клетки отличаются от А-клеток как по эмбриогенезу, так и по выполняемой ими функции. Этими клетками вырабатывается кальцитонин, который является основным гормональным фактором в регуляции обмена кальция и фосфора в организме.

2. Биологическое значение и функция щитовидной железы.

На протяжении многих лет, и ученых, и пациентов волнует вопрос: что именно ведет к развитию заболеваний щитовидной железы – какие-то наследственные, генетические причины или факторы окружающей среды? У исследователей нет однозначного ответа, но, по-видимому, каждый из этих факторов имеет большое значение. Ведь давно известно, что к болезням щитовидной железы имеется наследственная предрасположенность. с другой стороны, бесспорна роль различных внешних факторов – стресса, инфекций, инсоляций в развитии этих заболеваний. Наибольшее в этом плане значение имеет дефицит йода в окружающей среде, т. к. именно неорганический йод необходим для образования тиреоидных гормонов.

2.1. Биологическое значение гормонов щитовидной железы:

Оказывают влияние на умственное, психическое и физическое развитие организма (дефицит гормонов в раннем возрасте приводит к задержке роста, патологии костной ткани, а дефицит их при беременности – к недоразвитию мозга будущего ребенка)

- Оказывают влияние на половое развитие, менструальную функцию, овуляцию

- Стимулирует секрецию пролактина
- Контролируют образование тепла в организме, скорость поглощения кислорода тканями, поддерживают нормальную функцию дыхательного центра
- Влияют на обменные процессы в тканях и органах
- Участвуют в регуляции водно-солевого баланса
- Стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- Ответственны за нормальное функционирование иммунной системы (гормоны стимулируют клетки иммунной системы, называемые Т-клетками, с помощью которых организм борется с инфекцией)
- Стимулируют образование эритропоэтина, тем самым повышая эритропоэз

Начальные проявления любых заболеваний щитовидной железы могут быть очень слабыми и незаметными. Ранняя диагностика таких заболеваний (учитывая их широкую распространенность среди населения и разнообразие признаков) требует врачебной настороженности. Это особенно важно при наличии других заболеваний, которые часто сопровождаются нарушениями функции щитовидной железы или являются следствием таких нарушений.

2.2. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы.

Как уже упоминалось ранее основным назначением ЩЖ является секреция гормонов – трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

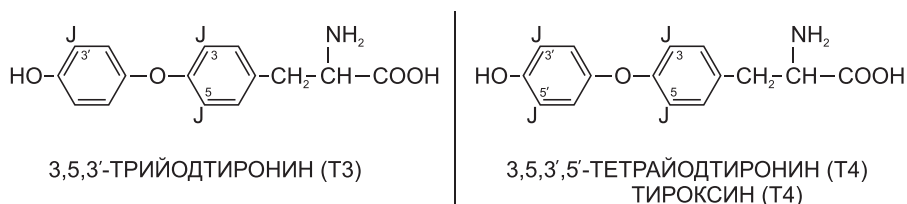


Рисунок 2

Как видно из приведенных на рисунке 2 формул гормонов Т3 и Т4, они имеют идентичную структуру, являются йодзамещенными производными тиронина и отличаются одним атомом йода. Гормоны Т3 и Т4, попадая в клетки мишени (печень, почки и др.), через их ядерные рецепторы активируют индукцию экспрессии специфических генов, кодирующих различные белки, и тем самым влияют на широкий спектр метаболических процессов. Недостаток гормонов Т3 и Т4 приводит к замедлению метаболических процессов во многих органах и, как следствие, к множественным нарушениям их функций и общего состояния организма человека. Избыток гормонов приводит к чрезмерному ускорению регулируемых ими метаболических процессов, что так же негативно сказывается на жизнедеятельности организма человека.

Йод всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, захватывается клетками ЩЖ, где в окислительно-восстановительной реакции, катализируемой тиреоидной пероксидазой (ТПО), синтезируется молекула моноидтирозина. Затем к моноидтироzinу прикрепляется второй атом йода. Получается молекула с двумя атомами йода, которая называется дийодтирозин (рисунок 3).

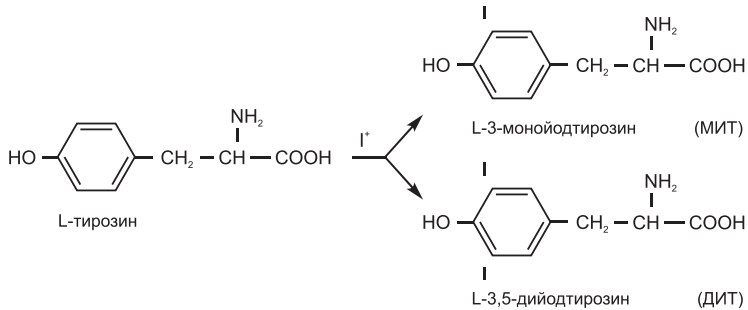


Рисунок 3

При конденсации двух молекул к дийодтироzinу образуется гормон Т4 (рисунок 4).

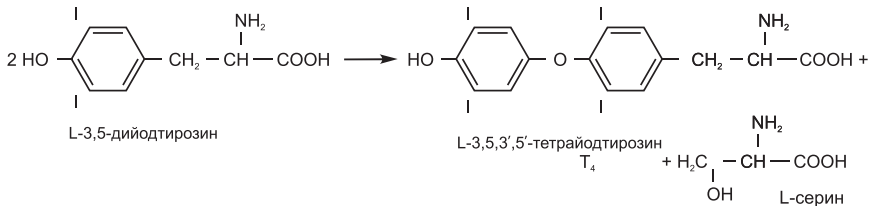


Рисунок 4

Гормон Т3 образуется в результате объединения молекул моно- и дийодтироzinа (рисунок 5).

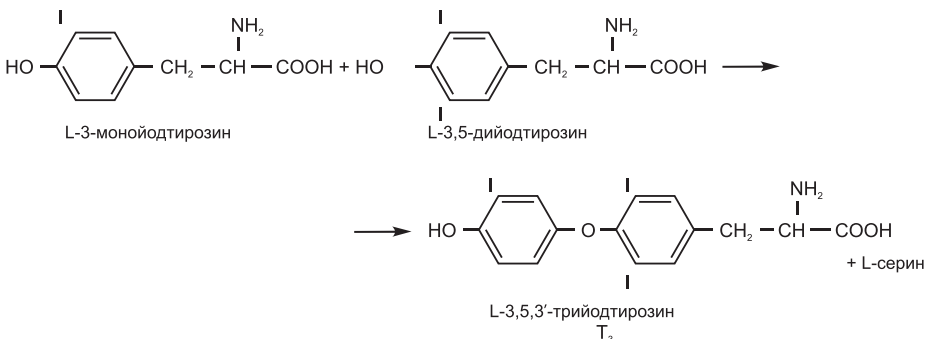


Рисунок 5

Йодтирозины и тиронины аккумулируются в ЩЖ в составе тиреоглобулина, который служит основой для синтеза гормонов Т3 и Т4.

ЩЖ секретирует в 10 раз больше Т4, чем Т3. Большая часть Т4 (99,97 %) и Т3 (99,7 %) циркулирует в связанном с белками плазмы состоянии. в лабораторной диагностике такую форму гормона принято называть общей (обТ3, обТ4). Небольшие количества Т3 и Т4 циркулирующие в организме в не связанном с белками виде принято называть свободными (свТ3, свТ4)

Известны три основных плазменных белка, связывающие тиреоидные гормоны Т4 и Т3: тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) и альбумин, которые связывают 70, 20 и 10 % Т4 соответственно.

На уровень общегоТ4 и общего Т3 влияют два основных фактора:

1. интенсивность секреции ЩЖ
2. связывающая способность белков сыворотки для Т4 и Т3.

Связывающую способность сыворотки отражает величина индекса связывания ТГ. Этим методом определяется число свободных мест связывания на молекулах ТСГ пациента.

Период полувыведения Т4 из плазмы составляет около 7 дней, Т3 – 8–10 ч. Около 40 % тиронина метаболизируется с образованием Т3 и реверсивного (неактивного) Т3. в клетках-мишенях ТГ связываются со специфическими ядерными рецепторами.

Регулирование секреции Т3 и Т4 осуществляет ТТГ по механизму обратной связи гормоны Т3 и Т4 подавляют секрецию ТТГ (см. рисунок 6).

2.3. Регуляция функции щитовидной железы

Клетки гипоталамуса синтезируют и выделяют в воротную систему гипофиза **тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ)**. ТРГ стимулирует выработку в клетках гипофиза ТТГ.

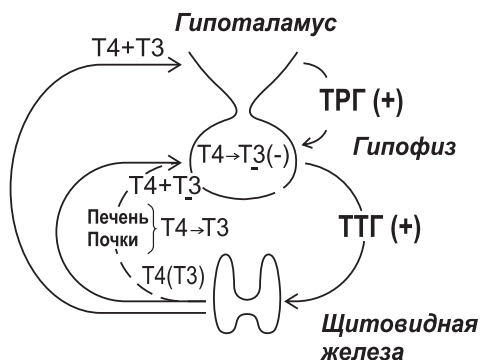


Рисунок 6. Основные элементы регуляции функции ЩЖ.

Основным принципом регуляции в системе **гипоталамус-гипофиз—ЩЖ**, как и во всех других эндокринных системах, является принцип обратной связи. Так секреция ТТГ находится под жестким тормозным контролем со стороны уровня Т3 и Т4 в крови. Снижение уровня Т3 и Т4 (даже в пределах нормальных колебаний) резко повышает синтез ТТГ. Наоборот, повышение уровня Т3 и Т4 быстро снижает концентрацию ТТГ. Кроме того, Т3 и Т4 снижают реакцию ТТГ на ТРГ. Со своей стороны, ТТГ оказывает прямое влияние на все этапы биосинтеза Т4 и Т3, стимулирует поглощение ЩЖ йодида из крови, повышает активность ТПО и усиливает синтез ТГ.

2.4. Тиреотропный гормон (ТТГ)

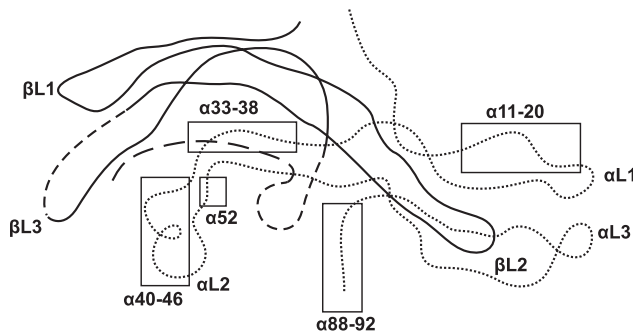


Рисунок 7. Схематическое изображение ТТГ человека. Пунктирной линией отображена α-субъединица, сплошной – β-субъединица.

ТТГ (рисунок 7.) является гликопротеидом, секретируется базофильными клетками передней доли гипофиза и состоит из двух нековалентно связанных субъединиц, обозначаемых как альфа и бета-субъединицы. Альфа-субъединица является общей для ряда гипофизарных гликопротеидов, таких как хорионический гонадотропин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. Бета-субъединица определяет биологическую и иммунологическую специфичность, что позволяет распознавать и отличать ТТГ от других гликопротеидов гипофиза методом ИФА, используя моноклональные антитела.

Между уровнем ТТГ и Т4 имеется логарифмическая зависимость: при изменении Т4 в два раза уровень ТТГ возрастает или снижается в 100 раз, т.е. существенные изменения ТТГ можно зарегистрировать при незначительных отклонениях Т4. ТТГ служит своеобразным эндогенным индикатором биологической активности Т4. Такое соотношение делает исключительно значимым определение ТТГ для оценки функционального состояния системы гипофиз — щитовидная железа. Обоснованием первостепенной важности определения ТТГ в крови пациентов является количественная характеристика взаимоотношений ТТГ и свТ4.

Современные ИФА методы определения ТТГ основаны на различных иммунометрических принципах и обладают высокой чувствительностью – до 0,1 мМЕ/л (наборы второго поколения) и до 0,01 мМЕ/л (наборы третьего поколения). Такая чувствительность позволяет в большинстве случаев дифференцировать начальные стадии тиреоидной дисфункции и исключать проведение дорогостоящего ТРГ-теста.

3. Диагностика функции щитовидной железы

Заболевания ЩЖ заключаются в ее гиперфункции (гипертиреоз), недостаточности функции (гипотиреоз), воспалении (тиреоидит), увеличении (зоб) и появлении в ней злокачественных новообразований. Особое место занимают аутоиммунные поражения ЩЖ. Состояние, при котором в крови уровни гормонов щитовидной железы (Т4, Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) находятся в пределах референсных границ принято называть – эутиреозом.

Полиморфизм проявлений заболевания ЩЖ, ее многочисленные «клинические маски» нередко служат основой для ошибочного диагноза, и как следствие, неадекватного лечения.

В настоящее время оценка функции щитовидной железы включает комплекс методов: клинических, ультразвуковых, радиологических, патоморфологических и лабораторных. К последним относят, прежде всего, определение методом ИФА концентрации в сыворотке (плазме) крови тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободного тироксина (свТ4), общего и свободного трийодтиронина (свТ3), тироксинсвязывающих белков- часто объединяемых термином «тиреоидный статус».

Помимо определения тиреоидных гормонов наиболее значимыми в лабораторной диагностике является определение аутоантител к антигенам ЩЖ: антител к тиреоглобулину (Ат-ТГ), антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО), антител к ТТГ-рецепторам.

Основные маркеры, использующиеся для диагностики заболеваний щитовидной железы, условно принято делить на 3 группы:

- **Маркеры функционального состояния:**
ТТГ, общТ4, свТ4, общТ3, свТ3
- **Маркеры аутоиммунной патологии:**
Ат-ТГ, Ат-ТПО, Ат-ТТГ
- **Маркеры онкологической патологии:**
Тиреоглобулин (ТГ), кальцитонин (КЦ)

Стандартная схема проведения лабораторных тестов используемых для диагностики заболеваний щитовидной железы, состоит из 3х уровней выглядит следующим образом.

Тест 1-го уровня

Позволяет дифференцировать состояние эутиреоза от гипо- и гипертиреоза, является определение уровня ТТГ в сыворотке (плазме) крови высокочувствительными методами. Особенностью современных чувствительных систем для определения ТТГ является то, что они позволяют достоверно оценивать очень низкие концентрации (менее 0,025 мМЕ/л) концентрации ТТГ в крови, что важно для лабораторной диагностики гипертиреоза. Если концентрация ТТГ находится в пределах нормальных значений, то одного этого исследования в целом достаточно для исключения у пациента наличия гипер- или гипотиреоза.

Тест 2-го уровня

Определение **свободного Т4**. Подтверждает наличие гипо- или гипертиреоза.

- При первичном гипотиреозе уровень ТТГ повышен, уровень Т4 и Т3 снижен
- При вторичном гипотиреозе наблюдается низкий уровень ТТГ, Т4 и Т3
- В случае гипертиреоза уровень ТТГ снижен, уровень Т4 повышен

Для дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза рекомендуется использование наборов ТТГ с высокой чувствительностью.

Тест 3-го уровня

Определение общего Т3 или свободного Т3.

Необходим для диагностики относительно редкого Т3-тиреотоксикоза. Чаще всего встречается у людей пожилого возраста, а также у больных тяжелыми соматическими заболеваниями.

Маркеры функционального состояния

4. ТТГ как маркер функционального состояния ЩЖ

4.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТТГ являются:

1. Скрининговое исследование ТТГ у взрослых в возрасте старше 35 лет (женщины) и 50 лет (мужчины) с интервалом в 5 лет.
2. Скрининг беременных в I триместре для выявления скрытого гипотиреоза, потенциально опасного для плода. Контрольное исследование при выявленном гипотиреозе (пожизненно 1–2 раза/год).
3. Скрининг врожденного гипотиреоза.
4. Диагностика субклинических стадий первичного гипо- и гипертиреоза. Состояния, связанные с задержкой умственного и полового развития у детей, сердечными аритмиями, миопатией, идиопатической гипотермией, депрессией,

алопецией, бесплодием, аменореей, импотенцией и снижением либидо, гиперпролактинемией.

5. Зоб.
6. Подтверждение диагноза и дифференцировка форм центрального и периферического гипо- или гипертиреоза.
7. Подозрение на аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы (в динамике заболевания).
8. Мониторинг заместительной терапии при первичном гипотиреозе.
9. Контрольное исследование при выявленном диффузном токсическом зобе (в течение 1,5–2 лет 1–3 раза в месяц).

4.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке (плазме) крови.

1. Набор «ТТГ-ИФА» – каталожный номер K201 – чувствительность 0.08 мМЕ/л
2. Набор «ТТГплюс-ИФА» – каталожный номер K201A – чувствительность 0.025 мМЕ/л
3. Набор «ТТГ-нео-ИФА» – каталожный номер K201N – чувствительность 3–10 мкМЕ/мл

4.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

Особенности подготовки пациента

Накануне отбора крови необходимо исключить физические нагрузки и стрессы.

За час до отбора исключается курение. Во время взятия, обследуемые должны находиться в покое, сидя или лежа, натошак.

При исследовании в динамике рекомендуется сдавать кровь на исследование в одинаковое время суток

Хранение материала для исследования

Сыворотку или плазму хранят при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Допускается хранение исследуемых образцов сыворотки или плазмы при комнатной температуре 1 день, при +4...+8 °С – 3 дня, при -20 °С – 3 мес. Следует избегать повторного замораживания. в цельной крови ТТГ стабилен в течение 7 дней.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня ТТГ в крови

Следует помнить, что физиологическое состояние пациента оказывает значительное влияние на уровень ТТГ в крови.

Так, например:

- У здоровых новорожденных при рождении отмечается резкий подъем уровня ТТГ в крови, и к концу 1-й недели жизни он достигает 0,3–4 мМЕ/л
- У женщин концентрация ТТГ в крови выше, чем у мужчин примерно на 20 %.
- С возрастом концентрация ТТГ незначительно повышается.

Для ТТГ характерен суточный ритм: наивысших величин ТТГ в крови достигает к 2–4 часам ночи, в утренние часы наибольший уровень в крови определяется в 6 часов утра, минимальные значения ТТГ отмечаются в 17–18 ч вечера.

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать действие лекарственных препаратов, оказывающие влияние на уровень ТТГ крови (см. раздел 4.9)

4.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами GLP (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции

Здоровые доноры: 0,3–4 мМЕ/л

При получении значений ТТГ в диапазоне от 0,025 мМЕ/л до 0,4 мМЕ/л следует повторно измерить их в будущем, так как они могут обозначать либо пограничный гипертиреоз, либо являться следствием тяжелых заболеваний, не связанных с щитовидной железой, либо быть результатом агрессивной лекарственной терапии.

4.5. Клиническое значение определения уровня ТТГ в диагностике заболеваний тиреоидного статуса:

- При первичном гипотиреозе наблюдается снижение концентрации тиреоидных гормонов Т3 и Т4 и патологическая секреция ТТГ;
- При вторичном гипотиреозе прекращается секреция ТТГ гипофизом, щитовидная железа получает малое количество стимулов для синтеза Т3 и Т4;
- Для дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза используется ТРГ-стимулирующий тест (определяется тиреотропин-релизинг гормон) или использование наборов ТТГ с чувствительностью не менее 0,01 мМЕ/л;
- При гиперфункции ЩЖ частично или полностью подавляется синтез ТТГ;
- У беременных женщин и женщин, принимающих контрацептивы, наблюдается нормальный уровень ТТГ и повышенные уровни Т3 и Т4, такое соотношение имеет место при эутиреозе;
- Патологический уровень ТТГ (ниже 0,1 и выше 10 мМЕ/л) параллельно с повышенными уровнями Т4 и (или) Т3 явно указывает на гипертиреоз,

пониженный уровень Т4 подтверждает гипотиреоз;

- Синтез ТТГ может нарушаться (концентрация Т4 и Т3 в норме) при:
 - рассеянных автономных клетках или их скоплениях;
 - у тяжелобольных или пациентов, проходящих интенсивный курс лечения;
 - у пожилых людей (часто наблюдается пониженные уровни ТТГ (ниже 0,1 мМЕ/мл)).

4.6. Диагностическая ценность определения концентрации ТТГ

Концентрация ТТГ (мМЕ/л)	Диагноз
<0,1	<p>Гипертиреоз с подавленной регуляцией гипофизарно-тиреоидной системы (при повышенных концентрациях Т4 и Т3)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Первичный гипертиреоз (диффузный токсический зоб, токсический многоузловой зоб, токсическая аденома, автономно функционирующие тиреоидные узлы). 2. Субклинический гипертиреоз. 3. Транзиторный тиреотоксикоз при аутоиммунном тиреоидите. 4. Ятрогенный или искусственный гипертиреоз. 5. Гипертиреоз беременных. 6. Вторичный (гипофизарный) гипотиреоз, в том числе вследствие травмы гипофиза. 7. Стресс, голодание. 8. Тяжелые нетиреоидные заболевания (острая стадия). 9. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность. 10. Опухоль гипофиза. 11. Синдром Иценко-Кушинга.
0,1–0,2	<p>Нижняя граничная концентрация. Необходимо проведение ТРГ-теста или ТТГ с чувствительностью до 0,025 мМЕ/л для подтверждения или исключения латентной или острой формы гипотиреоза</p>
0,3–4,5	<p>Эутиреоидный диапазон</p>
4,5–10,0	<p>Верхняя граничная концентрация. Необходимо проведение ТРГ-теста или ИФА ТТГ с чувствительностью до 0,01 мМЕ/л для подтверждения или исключения латентной или острой формы гипотиреоза:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. дефекты усвояемости йода; 2. субклинический гипотиреоз 3. ярко выраженная недостаточность йода; 4. состояние после терапии радиоактивным йодом; 5. состояние после операции на щитовидной железе; 6. опухоли гипофиза, синтезирующие ТТГ
>10	<p>Первичный гипотиреоз;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Первичный гипотиреоз (дефицит йода, наследственные дефекты синтеза гормонов, врожденные аномалии щитовидной железы, последствия хирургического удаления ткани щитовидной железы) 2. Аутоиммунный тиреоидит. 3. Подострый тиреоидит (фаза выздоровления). 4. Эктопическая секреция ТТГ (опухоли легкого, молочной железы). 5. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза . 6. Тяжелые соматические заболевания (фаза выздоровления). 7. Синдром резистентности к гормонам щитовидной железы. 8. Рак щитовидной железы.

4.7. Причины снижения достоверности результата.

№	Завышение значений	Занижение значений
1	Общие заболевания в пожилом возрасте	Тяжелые физические нагрузки
2	Тяжелые общие заболевания (в том числе: акромегалия, синдром Кушинга, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени)	Предварительное проведение тестов с использованием радиоактивного йода
3	Заболевания половой сферы (в том числе: вторичная аменорея, замедленное половое развитие, синдром Клайнфельтера)	Избыточная терапия гормонами щитовидной железы (уровень ТТГ понижен, уровень свТ4 в норме);
4	Недавно (4–6 недель) проведенная коррекция терапии гормонами щитовидной железы (ТТГ повышен, свТ4 в норме или повышен);	Прием препаратов содержащих Т3 и Т4
5	Недостаточная терапия гормонами щитовидной железы (ТТГ повышен, свТ4 в норме);	Голодание (Булимия)
6	Электроконвульсивная терапия	Тепловой стресс
7	Прекращение курения	Курение
8	Некоторые хирургические вмешательства (холецистэктомия)	Хирургические вмешательства
9	Упражнения на велоэргометре	В течение 4–6 недель после достижения эутиреоидного состояния при лечении гипертиреоза
10	Беременность (III триместр),	Повышенный уровень кортизола.
11	Гемодиализ	Прием лекарственных препаратов (см. п. 4.9)
12	Контакт со свинцом	
13	Тотальная резистентность к тиреоидным гормонам (ТТГ повышен, свТ4 повышен, клинический эутиреоз);	
14	Прием лекарственных препаратов (см. п. 4.9)	
15	Некомпенсированная первичная надпочечниковая недостаточность (ТТГ повышен, свТ4 повышен или в норме, свТ3 понижен или в норме);	
16	Нервнопсихическое напряжение (ранние стадии психических расстройств, в том числе психической анорексии и эндогенных депрессий)	
17	Взятие анализа с 20 до 2 часов	

4.8. Контроль уровня ТТГ в процессе лечения .

- Синтез ТТГ подавляется во время стандартной терапии с применением L-тироксина или в течение послеоперационной заместительной терапии. Нормальные или повышенные уровни ТТГ свидетельствуют о неадекватной дозе препарата – неверно проводимой гормональной терапии, периферической резистентности к тиреоидным гормонам или наличии антител к белкам ЩЖ.
- Для оценки адекватности терапии первичного гипотиреоза важно помнить, что уровень гормона ТТГ нормализуется не ранее, чем через 2 месяца после восполнения дефицита Т4. Таким образом, достижение с той или иной скоростью, в зависимости от клинической ситуации, расчетной дозы заместительной терапии (ориентировочно 1,6 мг/кг массы тела) должно сопровождаться контрольными определениями ТТГ спустя 2 месяца. Более раннее исследование неизбежно влечет за собой ошибочное заключение о недостаточности терапии.
- 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 полутора–двухгодичного периода лечения диффузного токсического зоба.

4.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень ТТГ в крови

Повышению ТТГ способствует прием таких препаратов, как:

Аминоглутетимид, амиодарон (у эутиреоидных и гипотиреоидных больных), атенолол, бензеразид, кальцитонин, хлорпромазин, кломифен, домперидон, эритрозин, сульфат железа, флунаризин, фуросемид, иобензаминовая кислота, иодиды, глицерин с йодом, иопаноевая кислота, иподейт, литий, бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол), рентгеноконтрастные средства, нейролептики (производные фенотиазина, аминоглутетимид), кломифен, противорвотные средства (мотилиум, метоклопрамид), противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин), фуросемид, йодсодержащие препараты (например, растворы для стерилизации кожи), соли лития, галопиредол, морфий, амфетамины ловастатин, метимазол, метоклопрамид, метопролол, моноидтирозин, морфин, фенитоин, паразосин, преднизон, ропранол, рифампин, тиротропинрилизинг-гормон, тиропаноевая кислота, вальпроевая кислота.

Снижению уровня ТТГ способствует прием таких препаратов, как:

Амиодарон (гипертиреоидные больные), анаболические стероиды, апоморфин, аспирин, омбезин, клофибрат, кортикостероиды, цитостатики, диназол, добутамин, допамин, допексамин, фенолдропан, фудариковая кислота, глюкокортикоиды,

соматотропинрилизинг-гормон, гидрокортизон, интерферон-2, иодоамид и другие рентгеноконтрастные средства, иозамицин, левотироксин, лизурид, метерголин, нифедипин, октреотид, перибедил, пимозид, пиридоксин, соматостатин, тироксин, периорфинпронин, тролеандомицин, гепарин, бромкриптин, трийодтиронин.

5. Общий ТИРОКСИН (Т4)

Тироксин (Т4) главный гормон щитовидной железы, в норме циркулирует в количестве приблизительно 58–161 нмоль/л (4,5–12,5 мкг/дл). Т4 продуцируется только клетками ЩЖ. Большая часть его находится в связанном с транспортными белками, преимущественно ТСГ, состоянии. На фоне нормального уровня белков, связывающих тиреоидные гормоны, гипертиреоз характеризуется повышенным, а гипотиреоз – пониженным уровнем циркулирующего Т4. Однако у пациентов с ненормальными уровнями белков, связывающих тиреоидные гормоны, такой параллелизм между концентрацией общего Т4 и тиреоидным статусом исключен. Поэтому диагностически важным является определение концентрации не только общего, но и свободного Т4.

5.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т4 являются:

- Диагностика гипер- или гипофункции ЩЖ;
- Наблюдение за состоянием больного во время лечения

5.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Тироксина (Т4) в сыворотке (плазме) крови.

Набор «Т4-ИФА» – каталожный номер K212 – чувствительность – 6 нмоль/л

5.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

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.
- Взятие крови должно проводиться до проведения рентгеноконтрастных исследований.
- Накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки и стрессы.
- Непосредственно перед взятием крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 мин.
- Кровь берется натощак.

- При взятии крови нельзя использовать дезинфицирующие средства, содержащие йод.
- Кроме того необходимо помнить, что наложение жгута при взятии крови с работой и без «работы рукой» вызывает увеличение Т4.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

- Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.
- Гемолиз, многократное оттаивание и замораживание сыворотки могут привести к снижению результатов для Т4.
- Высокие концентрации билирубина в сыворотке способствуют завышению результатов.

Хранение материала для исследования

Если для проведения исследования необходимо получить сыворотку, кровь центрифугируют.

После центрифугирования отделяют сыворотку от сгустка и клеток крови и помещают в холодильник при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Т4 стабилен в сыворотке в течение 2 дней при комнатной температуре, 7 дней – при +4...+8 °С, 1 мес. – при -20 °С.

Хранение с охлаждением предпочтительней.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня тироксина крови

- У здоровых новорожденных концентрация Т4 выше, чем у взрослых.
- У взрослых уровень Т4 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.
- В течение года максимальные величины Т4 наблюдаются в период между сентябрём и февралём, максимальные – в летнее время.
- В течение дня максимальная концентрация тироксина определяется с 8 до 12 ч, минимальная – с 23 до 3 ч.
- При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать действие лекарственных препаратов, оказывающие влияние на уровень Т4 крови (см. приложение 1)

5.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами GLP (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить

параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, нмоль/л		Единицы доп., мкг/дл	
	Нижний предел	Верхний предел	Нижний предел	Верхний предел
здоровые доноры	60	160	4.7	12.4
Мужчины				
старше 61 года	60	129	4.7	10.0
Женщины				
старше 61 года	70	135	5.4	10.5
дети				
1–5 лет	90	190	7.0	14.7
6–10 лет	83	170	6.4	13.2
>10 лет	60	160	4.7	12.4

В Наборе «Т4-ИФА» производства компании «ХЕМА» значения концентраций калибровочных проб выражены в нмоль/л. Для пересчета концентраций в мкг/дл, полученное значение концентрации в нмоль/л следует умножить на 0.0775.

5.5. Клиническое значение определение уровня Т4 в диагностики заболеваний ЩЖ:

- При гипертиреозе концентрации Т4 повышена, концентрация ТТГ- понижена;
- При «изолированном» Т3 гипертиреозе концентрация свТ4 может быть повышена, а концентрация общего Т4 не превышает нормы;
- На начальной стадии гипотиреоза концентрация свТ4 понижается раньше концентрации общего Т4. Диагноз подтверждается в случае повышения концентрации ТТГ или положительного ответа на ТРГ-стимулирующий тест.

5.6. Диагностическая ценность определения концентрации Т4

Концентрации общТ4	Диагноз
норма	<ul style="list-style-type: none"> • нормальная функция ЩЖ, эндемический зоб в результате недостатка йода (периферический эутириоз); • подавляющая терапия (нижний предел нормальных величин); • заместительная терапия; • скрытая форма гипертиреоза (локализованные или рассеянные клетки автономные на ранних стадиях, Базедова болезнь); • скрытая форма гипотиреоза
повышенные	<ul style="list-style-type: none"> • гипертиреоз; • автономная аденома или рассеянные автономные клетки; • Базедова болезнь; • ранняя стадия подострого тиреоидита, болезни Хашимото; • острый гипертиреоз; • подавляющая терапия; • прием лекарств, содержащих йод; • опухоли гипофиза
пониженные	<ul style="list-style-type: none"> • гипотиреоз; • первичный (при хроническом тиреоидите, после операции по удалению зоба или приема лекарств, содержащих йод); • тиреостатическая терапия; • генетические формы; • ярко выраженный дефицит йода; • вторичный (гипофизарный) гипотиреоз

5.7. Причины снижения достоверности результата.

№	Завышение значений	Занижение значений
1	Прием оральных контрацептивов	Гломерулярная потеря белка
2	Беременность	Диабетич. кетоацидоз
3	Новорожденные	Заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта
4	Активная форма гепатита	Акромегалия
5	Эутиреоидный избыток Т4	Гипопротеинемия
6	Острая интермиттирующая порфирия	Врожденный дефицит ТСГ
7	Гиперпротеинемия	Тяжёлая соматическая патология
8	Наследственное повышение ТСГ	Употребление кофе перед анализом
9	Получение эстроген-терапии	Голодание(питание с низким содержанием белка)
10	ВИЧ-инфекция	Физическая нагрузка
11	Ожирение	Различные виды стрессов
12	Гипербилирубинемия	Потери веса у женщин при ожирении
13	Прием некоторых препаратов (см. п. 5.9)	Прием некоторых препаратов (см. п. 5.9)

5.8. Контроль уровня Т4 в процессе лечения

При тиреотоксикозе быстрее нормализуется уровень тиреоидных гормонов, чем секреция ТТГ. Таким образом, определение Т4 или Т3 при изолированном Т3-токсикозе, начиная с 3-х месяцев лечения, служит более достоверным показателем эутиреоза и может указывать на желательность дополнительного назначения препаратов Т4 по схеме «блокада + замещение» под контролем дополнительного определения ТТГ. При оценке значений Т4 у больных, находящихся на заместительной терапии препаратами тироксина следует принимать во внимание наличие транзиторного подъема Т4 на 10–15 % в течение 3–4 часов после приема последней дозы препарата.

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии L-тироксинами, уровни Т4 не являются клинически значимыми. Рекомендуется проводить определение уровней Т3.

При гипотиреозе L-тироксин способствует повышению уровней ТТГ и Т4 до нормы. Повышенные концентрации Т4 и свТ4 (концентрации ТТГ в районе нижнего предела нормы) наблюдаются при выборе адекватной заместительной терапии.

Во время тиреостатической терапии концентрации Т4 в районе верхнего предела нормы имеют место при выборе адекватной поддерживающей дозы.

5.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень Т4 в крови

Повышению Т4 способствует прием таких препаратов, как:

Тамоксифен, прием препаратов тироксина, амиодарон и йодсодержащие рентгеноконтрастные средств, гепарин (в/в), динопрострометамин, левартеринол, метадон, пропранолол, тиреоидные гормоны, ТТГ, тиреолиберин, героин и амфетамины.

Снижению уровня Т4 способствует прием таких препаратов, как:

Препараты конкурентно связывающих ТСГ:

1. дифенилгидантоин (дифенин)
2. большие дозы салицилатов,
3. большие дозы лиотиронина

Прием лекарств: аминоклететимида, аминоксалициловая кислоты, андрогенов, аспарагиназа, аспирина, вальпроевой кислоты, даназола, изотретиноина, йодида калия, клофибрата, кобальта, кортикостероидов, кортикотропинов, лития, метамозола, митотана, окси-фенбутазона, пенициллина, фенилбутазона, феноти-азинов, пропилтиоурацила, резерпина, рифампицина, саматотропина, сульфаниламидов, трийодтиронина, фенилбутазона, фенитоина, фуросемида, холестир-амин, этионамида.

6. Свободный Т4

Циркулирующий главный гормон щитовидной железы тироксин (Т4) почти весь связан с транспортными белками, основным из которых является тироксин-связывающий глобулин (ТСГ), причем между ними поддерживается равновесие таким образом, что изменение уровня транспортных белков вызывает соответствующее изменение уровня общего Т4, тогда как уровень свободного Т4 остается сравнительно неизменным. Следовательно, можно ожидать, что концентрация свободного Т4 будет более точно соответствовать клиническому тиреоидному статусу, нежели концентрация общего Т4, поскольку выходящие за пределы нормы результаты общего Т4 могут отражать как нарушение функций щитовидной железы, так и просто изменение (физиологическое или патологическое) уровня транспортных белков. Так, например, подъем ТСГ типичен при беременности, пероральные контрацептивы и эстроген-терапия вызывают подъем уровня общего Т4, часто выше пределов нормы, не вызывая при этом соответствующего подъёма уровня свободного Т4. Кроме того, изменения уровня ТСГ могут иногда скрывать нарушения функции щитовидной железы, поднимая уровень общего Т4 у пациентов с гипотиреозом или снижая его у больных с гипертиреозом до нормальных значений. и в этих случаях концентрация свободного Т4 также будет более точно отражать истинный тиреоидный статус, чем концентрация общего Т4.

6.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т4 являются:

- Диагностика гипер- или гипофункции ЩЖ;
- Наблюдение за состоянием больного во время лечения
- Необходимость дифференцировать собственно изменения уровня тироксина от колебаний уровня ТСГ.

6.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения свободного Тироксина (свТ4) в сыворотке (плазме) крови.

Набор «свТ4-ИФА» – каталожный номер К214 – чувствительность – 1,5 пмоль/л

6.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

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.
- Взятие крови должно проводиться до проведения рентгеноконтрастных исследований.
- Накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки и стрессы.
- Непосредственно перед взятием крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 мин.
- Кровь берется натощак.
- При взятии крови нельзя использовать дезинфицирующие средства, содержащие йод.
- Кроме того необходимо помнить, что наложение жгута при взятии крови с работой и без «работы рукой» вызывает увеличение свТ4.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

- Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.
- Гемолиз, многократное оттаивание и замораживание сыворотки могут привести к снижению результатов для свТ4.
- Высокие концентрации билирубина в сыворотке способствуют завышению результатов.
- Наличие консерванта ЭДТА при проведении анализа дает ложнозавышенные результаты для свТ4.

Хранение материала для исследования

Если для проведения исследования необходимо получить сыворотку, кровь центрифугируют.

После центрифугирования отделяют сыворотку от сгустка и клеток крови и помещают в холодильник при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Т4 стабилен в сыворотке в течение 2 дней при комнатной температуре, 7 дней – при +4...+8 °С, 1 мес. – при -20 °С.

Хранение с охлаждением предпочтительней.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня свободного тироксина в крови

- У здоровых новорожденных концентрация свТ4 выше, чем у взрослых.
- У взрослых уровень 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.
- В течение года максимальные величины свТ4 наблюдаются в период между сентябрём и февралём, минимальные – в летнее время.
- В течение дня максимальная концентрация тироксина определяется с 8 до 12 ч, минимальная – с 23 до 3 ч.
- При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать действие лекарственных препаратов, оказывающие влияние на уровень свТ4 крови (см. п. 6.9 и приложение 2)

6.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами *GLP* (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, пмоль/л	
	Нижний предел	Верхний предел
здоровые доноры		
до 60 лет	10.0	25
старше 60 лет	10.0	21
Беременные:		
1-й триместр	9.0	26
2-й триместр	6.0	21
3-й триместр	6.0	21

6.5. Клиническое значение определение уровня свТ4 в диагностики заболеваний ЩЖ:

- При гипертиреозе концентрации свТ4 повышена, концентрация ТТГ- понижена;
- При «изолированном» Т3 гипертиреозе концентрация свТ4 может быть повышена, а концентрация общего Т4 не превышает нормы;
- На начальной стадии гипотиреоза концентрация свТ4 понижается раньше концентрации общего Т4 . Диагноз подтверждается в случае повышения концентрации ТТГ или положительного ответа на ТРГ-стимулирующий тест.

6.6. Диагностическая ценность определения концентрации свТ4

Концентрации общТ4	Диагноз
норма	<ul style="list-style-type: none"> • нормальная функция ЩЖ, эндемический зоб в результате недостатка йода (периферический эутиреоз); • подавляющая терапия (нижний предел нормальных величин); • заместительная терапия; • скрытая форма гипертиреоза (локализованные или рассеянные клетки автономные на ранних стадиях, Базедова болезнь); • скрытая форма гипотиреоза
повышенные	<ul style="list-style-type: none"> • гипертиреоз; • автономная аденома или рассеянные автономные клетки; • Базедова болезнь; • ранняя стадия подострого тиреоидит, болезни Хашимото; • острый гипертиреоз; • подавляющая терапия; • прием лекарств, содержащих йод; • опухоли гипофиза
пониженные	<ul style="list-style-type: none"> • гипотиреоз; • первичный (при хроническом тиреоидите, после операции по удалению зоба или приема лекарств, содержащих йод); • тиреостатическая терапия; • генетические формы; • ярко выраженный дефицит йода; • вторичный (гипофизарный) гипотериоз

6.7. Причины снижения достоверности результата.

№	Завышение значений	Занижение значений
1	Активная форма гепатита	Новорожденные
2	Цирроз печени	Беременность
3	Диабетич. кетоацидоз	Аутоантитела к тиреоидным гормонам
4	Активная форма гепатита	Физическая нагрузка
5	Тяжелая нетиреоидная патология, включая соматические и психические заболевания – синдром эутиреоидного больного	Приём больших доз салицилатов (ТТГ в норме, свободный Т4 и Т3 понижены)
6	Некомпенсированная первичная надпочечниковая недостаточность (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме)	Голодание
7	Артифициальный тиреотоксикоз вследствие самоназначения Т4 (ТТГ понижен, свободный Т4 повышен, свободный Т3 понижен)	Прием некоторых препаратов (см. п.6.9)
8	Наследственное повышение ТСГ(семейная дисальбуми-емическая гипертироксинемия)	
9	Липемия	
10	Прием некоторых препаратов (см. п. 6.9)	

6.8. Контроль уровня свТ4 в процессе лечения

При тиреотоксикозе быстрее нормализуется уровень тиреоидных гормонов, чем секреция ТТГ. Таким образом, определение свободного Т4 или свободного Т3 при изолированном Т3-токсикозе, начиная с 3-х месяцев лечения, служит более достоверным показателем эутиреоза и может указывать на желательность дополнительного назначения препаратов Т4 по схеме «блокада + замещение» под контролем дополнительного определения ТТГ. При оценке значений свободного Т4 у больных, находящихся на заместительной терапии препаратами тироксина следует принимать во внимание наличие транзиторного подъема свободного Т4 на 10–15 % в течение 3–4 часов после приема последней дозы препарата.

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии Л-тироксином, уровни Т4 не являются клинически значимыми. Рекомендуется проводить определение уровней Т3.

При гипотиреозе Л-тироксин способствует повышению уровней ТТГ и Т4 до нормы. Повышенные концентрации Т4 и свТ4 (концентрации ТТГ в районе нижнего предела нормы) наблюдаются при выборе адекватной заместительной терапии.

6.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень свТ4 в крови

Повышению свТ4 способствует прием таких препаратов, как:

Ацетилсалициловая кислота, гепарин, тироксин (транзиторное повышение в течение 3–4 часов после приема таблетки), амиодарон, большие дозы пропранолола, рентгенконтрастных йодсодержащих средств (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме), аспирин, даназол, дифлюнисал, иопаноевая кислота, меклофенамовая кислота, метадон, левартеринол, фурсемид, героин и амфетамины.

Снижению уровня свТ4 способствует прием таких препаратов, как:

Фенитоин, фенобарбитал.

7. ТРИЙОДИРОНИН (Т3)

В нормальных физиологических условиях Т3 составляет приблизительно 5 % тиреоидных гормонов в сыворотке. Около 80 % общего количества Т3 образуется в результате дейодирования Т4 в периферических тканях (печени и почках), а 20 % секретируется ЩЖ. Т3 связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством, в 10 раз превышающим сродство Т4.

Хотя концентрация Т3 ниже, чем концентрация циркулирующего Т4, он обладает более высокой метаболической активностью, более быстрым оборотом и большим

объемом распространения. Сообщения о том, что в некоторых случаях тиреотоксикоза ненормально высокие концентрации Т3 играют большую роль, нежели концентрации Т4, повышают значимость измерения Т3. Кроме того, определение Т3 является важным звеном в мониторинге наблюдении пациентов с гипотиреозом, получающих натрий-лиотиронин терапию. Во многих сообщениях отмечается, что имеется явное различие в уровнях Т3 у людей с эутиреозом и гипертиреозом, но различия между гипотиреозом и эутиреозом менее четко выражены.

Многие факторы, не связанные с заболеванием щитовидной железы, могут быть причиной ненормальных значений Т3. Поэтому значения общего Т3 не должны использоваться сами по себе в установлении тиреоидного статуса конкретного человека. При оценке результатов анализа должны приниматься во внимание содержание в сыворотке Т4, тироксинсвязывающего глобулина, ТТГ и другие клинические данные.

7.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания Т3 являются

- Подозрение на гипотиреоз (при нормальном уровне Т4) или при нарушениях связывающей способности белков сыворотки
- Диагностика и оценка тяжести гипертиреоза, особенно Т3-гипертоксикоза
- Мониторинг терапии гипертиреоза

7.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Трийодтиронина (Т3) в сыворотке (плазме) крови.

Набор «Т3-ИФА» – каталожный номер К211 – чувствительность – 0,4 нмоль/л

7.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

Особенности Подготовка пациента

- За 1 мес. до исследования необходимо исключить прием гормонов щитовидной железы.
- За 2–3 дня до проведения исследования исключается прием препаратов, содержащих йод.
- Взятие крови должно проводиться до проведения рентгеноконтрастных исследований.
- Накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки и стрессы.
- Непосредственно перед взятием крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 мин.
- Кровь берется натощак.
- При взятии крови нельзя использовать дезинфицирующие средства,

содержащие йод.

- При наложении жгута с целью взятия крови на 3 мин без «работы рукой» возможно увеличение Т3 примерно на 10 %.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.

Хранение материала для исследования

- Т3 в сыворотке или плазме стабилен при комнатной температуре 2 дня, но предпочтительнее хранение при +4...+8 °С – в течение 8 дней или при -20 °С – в течение 3 мес.
- Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня трийодтиронина в крови
- Концентрация Т3 в сыворотке новорожденных через 2 суток после рождения составляет 1/3 от концентрации у взрослых.
- К 11–15 годам концентрация Т3 достигает уровня взрослых.
- У женщин отмечаются более низкие концентрации Т3, чем у мужчин в среднем на 5–10 %.
- У людей старше 65 лет наблюдается снижение Т3 в сыворотке и плазме. (на 10–50 % ниже, чем у молодых)
- При беременности (особенно в 3-м триместре) концентрация Т3 может превышать в 1,5 раз нормальные величины.
- Для показателей Т3 и свТ3 характерны сезонные колебания: максимальный уровень Т3 приходится на период с сентября по февраль, минимальный – на летний период.

7.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами GLP (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

В Наборе «Т3-ИФА» значения концентраций калибровочных проб выражены в нмоль/л. Для пересчета концентраций в нг/мл, полученное значение концентрации в нмоль/л следует умножить на 0.65.

$$1 \text{ нмоль/л} = 0.65 \text{ нг/мл}$$

Исследуемая группа	Единицы, нмоль/л		Единицы доп., нг/мл	
	Нижний предел	Верхний предел	Нижний предел	Верхний предел
здоровые доноры	1.2	3.2	0.8	2.1

7.5. Клиническое значение определение уровня Т3 в диагностики заболеваний ЩЖ:

Дифференциальная диагностика Т3 гипертиреоза (10 %) случаев

- Диагностика начальной стадии гиперфункции, в частности автономных клеток;
- Рецидив гипотиреоза, симптоматическое повышение уровня Т3;
- Острый гипертиреоз после подавляющей терапии.

При гипотиреозе уровни Т3 могут длительное время находиться в районе нижнего предела нормы, так как повышенное периферическое превращение Т4 в Т3 компенсирует потерю Т4.

При дефиците йода наблюдается компенсаторное повышение уровней Т3.

7.6. Диагностическая ценность определения концентрации Т3

Концентрации общТ3 или свТ3	Диагноз
норма	эутиреоз, скрытые функциональные дефекты; гипотиреоз, компенсируемый превращением Т4 в Т3
повышенные	гипертиреоз, непропорциональное повышение относительно Т4 (в 5-10 % случаев повышен только уровень Т3); нарушение связывающей емкости белков сыворотки прием лекарств, содержащих трийодтиронин
пониженные	гипотиреоз, компенсирующее повышение уровня Т3 в скрытой форме; длительная тиреостатическая терапия; хронические тяжелые заболевания, возрастное снижение превращения Т4 в Т3, так называемый синдром пониженного уровня Т3 с параллельным повышением реверс-Т3

7.7. Причины снижения достоверности результата.

№	Завышение значений	Занижение значений
1	Гемодиализ	После абортов
2	Наркотическая зависимость	Тяжёлая нетиреоидная патология, включая соматические и психические заболевания – синдром эутиреоидного больного (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме);
3	Нарастание веса тела	Выраженный гемолиз (снижение на 10–19 %).
4	Физические нагрузки.	Преморбидное состояние

№	Завышение значений	Занижение значений
5	А. Повышение ТСГ: <ul style="list-style-type: none"> • беременность, • острая интермиттирующая порфирия, • гиперпротеинемия, • получение эстроген-терапии, • приём пероральных контрацептивов, • приём тамоксифена, • острые и хронические гепатиты, • ВИЧ-инфекция. 	Электроконвульсивная терапия
6	Прием некоторых препаратов (см. п. 7.9)	Гемодиализ
7		Гипертермия
8		Плазмоферез
9		У недоношенных новорожденных
10		Голодание (в том числе низкокалорийные диеты)
11		Тяжелые физические нагрузки у женщин
12		Некомпенсированная первичная надпочечниковая недостаточность (ТТГ повышен, свТ4 повышен, Т3 понижен или в норме)
13		Семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия (ТТГ в норме, Т4 повышен, Т3 понижен).
14		Приём амиодарона, больших доз пропранолола, рентгенконтрастных йодсодержащих средств (ТТГ повышен, свТ4 повышен, Т3 понижен или в норме);
15		Снижение уровня ТСГ: <ul style="list-style-type: none"> • заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта; • акромегалия; • гипопроteinемия; • врожденный дефицит ТСГ; • прием андрогенов, тестостерона, кофеина или анаболических стероидов; • употребление кофе перед анализом; • тяжёлая соматическая патология.
		Прием некоторых препаратов (см. п. 7.9)

7.8. Контроль уровня Т3 в период лечения

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии L-тироксином уровни ТТГ и Т3 измеряются для предотвращения передозировки.

При лечении гипотиреоза L-тироксином повышение уровня Т3 выражено значительно меньше, чем Т4. При введении больших доз L-тироксина ТТГ подавляется до неопределяемых значений. Для исключения передозировки лекарственных препаратов проводят контроль уровня Т3, который находится в пределах нормы.

В начале курса тиреостатического лечения гипертиреоза уровни Т3 возрастают

в результате компенсации ТЗ.

Образцы крови для анализа на ТЗ и свТЗ берут через 12 или, предпочтительно, через 24 часа после последнего введения препарата.

Синдром низкого уровня ТЗ

Синдром низкого уровня ТЗ (пониженные концентрации ТЗ и свТЗ) наблюдается при неирогенной анорексии, последней стадией почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, поздних стадиях опухолевых заболеваний, септических состояниях, острой или легочной недостаточности. За синдромом низкого уровня ТЗ следует синдром низкого уровня Т4.

Следует отметить, что в реальной клинической деятельности наряду с оценкой функциональной активности щитовидной железы практически всегда имеется необходимость уточнения этиологического фактора заболевания, например провести дифференциальную диагностику между йоддефицитным зобом и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы или уточнить характер узлового образования.

7.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень ТЗ в крови

Повышению ТЗ способствует прием таких препаратов, как:

Амиодарон, Д-Т4, динопрострометамина, метадона, тербуталин, героин, амфетамины.

Снижению уровня ТЗ способствует прием таких препаратов, как:

Глюкокортикоиды, пропранолол, амиодарон, андрогены, аспаргиназа, даназол, дексаметазон, изотретиноин, йодиды, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, литий, карбамзепин, пропранолол (при гипертиреозе), пропилиотиоурацил, производные кумарина, салицилаты, фенитоин, циметидин;

8. Свободный ТЗ

Свободный трийодтиронин составляет 0,3 % общего количества трийодтиронина в крови. Однако, именно он обеспечивает весь спектр метаболической активности и реализует отрицательную обратную связь с гипофизом. Поскольку уровень сТЗ не зависит от концентрации ТСГ (Тироксинсвязывающего глобулина), то его определение точно характеризует тиреоидный статус независимо от колебаний содержания транспортных белков.

8.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТЗ являются

- Подозрение на гипотиреоз (при нормальном уровне Т4) или при нарушениях связывающей способности белков сыворотки.
- Необходимость отдифференцировать собственно изменения уровня трийодтиронина от колебаний уровня ТСГ.

8.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения свободного Трийодтиронина (свТЗ) в сыворотке (плазме) крови.

Набор «свТЗ – ИФА» – каталожный номер К213 – чувствительность – 1 пмоль/л

8.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

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.
- Взятие крови должно проводиться до проведения рентгеноконтрастных исследований.
- Накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки и стрессы.
- Непосредственно перед взятием крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 мин.
- Кровь берется натощак.
- При взятии крови нельзя использовать дезинфицирующие средства, содержащие йод.
- При наложении жгута с целью взятия крови на 3 мин без “работы рукой” возможно увеличение ТЗ примерно на 10 %.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.

Хранение материала для исследования

свТЗ храниться: 7 дней – при комнатной температуре, но предпочтительно +4...+8 °С – в течение 4 дней, или 30 дней – при -20 °С.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня трийодтиронина в крови

- Концентрация Т3 в сыворотке новорожденных через 2 суток после рождения составляет 1/3 от концентрации у взрослых.
- К 11–15 годам концентрация Т3 достигает уровня взрослых.
- У женщин отмечаются более низкие концентрации свТ3, чем у мужчин в среднем на 5–10 %.
- У людей старше 65 лет наблюдается снижение свТ3 в сыворотке и плазме. (на 10–50 % ниже, чем у молодых)
- При беременности (особенно в 3-м триместре) концентрация св. Т3 может превышать в 1,5 раз нормальные величины.
- Для показателей Т3 и свТ3 характерны сезонные колебания: максимальный уровень Т3 приходится на период с сентября по февраль, минимальный – на летний период.

8.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами *GLP* (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, пмоль/л	
	Нижний предел	Верхний предел
здоровые доноры	2.5	5.8
Беременные:		
1-й триместр	2.0	3.7
2-й триместр	1.9	3.3
3-й триместр	1.9	3.3

8.5. Клиническое значение определение уровня свТ3 в диагностики заболеваний ЩЖ:

Дифференциальная диагностика Т3 гипертиреоза (10 %) случаев:

- Диагностика начальной стадии гиперфункции, в частности автономных клеток;
- Рецидив гипотиреоза, симптоматическое повышение уровня Т3;
- Острый гипертиреоз после подавляющей терапии.

При гипотиреозе уровни Т3 могут длительное время находиться в районе нижнего предела нормы, так как повышенное периферическое превращение Т4 в Т3 компенсирует потерю Т4.

При дефиците йода наблюдается компенсаторное повышение уровней Т3.

8.6. Диагностическая ценность определения концентрации Т3

Концентрации общТ3 или свТ3	Диагноз
норма	эутиреоз, скрытые функциональные дефекты; гипотиреоз, компенсируемый превращением Т4 в Т3
повышенные	Гипертиреоз Т3-токсикоз Синдром периферического сопротивления сосудов
пониженные	гипотиреоз

8.7. Причины снижения достоверности результата.

№	Завышение значений	Занижение значений
1	Наркотическая зависимость	Тяжёлая нетиреоидная патология, включая соматические и психические заболевания – синдром эутиреоидного больного (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме)
2	Прием некоторых лекарственных препаратов (см. п. 8.9)	Приём рентгеноконтрастных йодсодержащих средств (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме)
3		Некомпенсированная первичная надпочечниковая недостаточность (ТТГ повышен, свТ4 повышен, свТ3 понижен или в норме)
4		Артифициальный тиреотоксикоз в следствии самоназначения Т4 (ТТГ понижен, свободный Т4 повышен, свТ3 понижен)
5		Голодание
6		Уровень Т3 на 20 % ниже в летний период
7		Семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия (ТТГ в норме, свТ4 повышен, свТ3 понижен).
8		Прием некоторых лекарственных препаратов (см. п 8.9)

8.8. Контроль уровня свТ3 в период лечения

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии Л-тироксинам уровни ТТГ и Т3 измеряются для предотвращения передозировки.

При лечении гипотиреоза Л-тироксинам повышение уровня Т3 выражено значительно меньше, чем Т4. При введении больших доз Л-тироксина ТТГ подавляется до неопределяемых значений. Для исключения передозировки лекарственных препаратов проводят контроль уровня Т3, который находится в пределах нормы.

В начале курса тиреостатического лечения гипертиреоза уровни Т3 возрастают в результате компенсации Т3.

Образцы крови для анализа на Т3 и свТ3 берут через 12 или, предпочтительно, через 24 часа после последнего введения препарата.

Определение свободного Т3 служит, в основном, для подтверждения гипертиреоид-

ного статуса и имеет весьма ограниченное значение в диагностике гипотиреоза.

Синдром низкого уровня Т3

Синдром низкого уровня Т3 (пониженные концентрации Т3 и свТ3) наблюдается при неирогенной анорексии, последней стадией почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, поздних стадиях опухолевых заболеваний, септических состояниях, острой или легочной недостаточности. За синдромом низкого уровня Т3 следует синдром низкого уровня Т4.

Следует отметить, что в реальной клинической деятельности наряду с оценкой функциональной активности щитовидной железы практически всегда имеется необходимость уточнения этиологического фактора заболевания, например провести дифференциальную диагностику между йоддефицитным зобом и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы или уточнить характер узлового образования.

8.9. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень свТ3 в крови

Повышению свТ3 способствует прием таких препаратов, как:

Д-Т4, метадона, героин, амфетамины.

Снижению уровня свТ3 способствует прием таких препаратов, как:

Амиодарон, андрогены, вальпроевая кислота, даназол, дексаметазон, пропранолол (при гипертиреозе), производные кумарина, салицилаты, фенитоин.

Маркеры аутоиммунной патологии

Большинство гипер- и гипofункций щитовидной железы являются аутоиммунными заболеваниями. Наиболее хорошо известными компонентами щитовидной железы (антигенами), к которым развиваются подобные иммунные реакции и вырабатываются антитела, являются тиреоглобулин (ТГ), фермент тиреоидная пероксидаза (ТПО) и рецепторы к ТТГ. в связи с отсутствием абсолютной диагностической роли отдельного определения антител эти маркеры в сыворотке крови всегда следует исследовать в комплексе анти-ТГ + анти-ТПО. Многие пациенты имеют только повышенные уровни анти-ТПО, некоторые – только анти-ТГ.

Частота антител при заболеваниях щитовидной железы			
Диагноз	Антитела к ТГ	Антитела к ТПО	Антитела к рецепторам ТТГ
Здоровые лица	1 %	5 %	2 %
Аутоиммунный тиреозит	70 %	95 %	10 %
Диффузный токсический зоб	30 %	70 %	90 %

9. Антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ)

Ат-ТГ – это антитела к тиреоглобулину – предшественнику гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4). Антитела связывают тиреоглобулин, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым гипотиреоз. Определение антител к ТГ проводится для оценки выраженности аутоиммунных реакций при заболеваниях щитовидной железы. Антитела к ТГ являются маркером аутоиммунного хронического тиреоидита (болезнь Хашимото), болезни Грейвса и идиопатической микседемы.

В оценке результатов исследования важное значение имеет так называемая «пограничная» линия, которая составляет 70 МЕ/мл и используется для того, чтобы от дифференцировать больных с эутиреоидным состоянием и больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. Антитела к тиреоглобулину обнаруживаются у больных раком щитовидной железы при наличии регионарных метастазов.

9.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания анти-ТГ являются

- Новорожденные:
 - Высокий уровень АТ-ТГ у матери.
 - Гипотиреоз
- Взрослые:
 - Хронический тиреоидит (Хашимото);
 - Дифференциальная диагностика гипотиреоза;
 - Зоб;
 - Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса);
 - Плотный отек голеней (перитиббиальная микседема).
 - Опухоль щитовидной железы (включая наблюдение послеоперационных больных)

9.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения анти-ТГ в сыворотке (плазме) крови.

Набор «АТ-ТГ – ИФА» – каталожный номер К132 – чувствительность – 10 МЕ/мл

9.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

Особенности подготовки пациента

Желательно соблюдение следующих требований: утром натощак, после 8–12 часового ночного периода голодания. Если у пациента нет возможности прийти в лабораторию утром, кровь следует сдавать после 6 часов голодания, исключив в утреннем приеме пищи жиры.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.

Хранение материала для исследования

Сыворотку или плазму хранят при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Допускается хранение исследуемых образцов сыворотки или плазмы при комнатной температуре 1 день, при +4...+8 °С – 3 дня, при -20 °С – 3 мес. Следует избегать повторного замораживания.

9.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами GLP (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, МЕ/мл	
	Нижний предел	Верхний предел
Мужчины	-	100
Женщины	-	100
старше 50 лет	-	150

9.5. Клиническое значение определение уровня АТ-ТГ в диагностики заболеваний ЩЖ:

Измерения АТ к ТГ давно уже используются в сочетании с определением антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), помогая в диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

В оценке результатов исследования важное значение имеет так называемая «пограничная» линия, которая составляет 70 МЕ/мл и используется для того, чтобы от дифференцировать больных с эутиреоидным состоянием и больных с тиреоидитом

Хашимото и болезнью Грейвса. Антитела к тиреоглобулину обнаруживаются у больных раком щитовидной железы при наличии регионарных метастазов.

Полезно измерять АТ к ТГ во всех сыворотках, которые будут исследоваться на тиреоглобулин. Поскольку аутоантитела к тиреоглобулину могут вмешиваться как в иммуноанализ, основанный на конкурентном связывании, так и в иммунометрический анализ тиреоглобулина, всем пациентам следует выполнить чувствительный иммуноанализ на антитела к тиреоглобулину для исключения их влияния. Результаты анализа на тиреоглобулин в случае обнаружения у пациента антител к тиреоглобулину не должны рассматриваться.

Измерения АТ к ТГ могут также дать полезную прогностическую информацию у пациентов, подвергавшихся операционному лечению дифференцированной карциномы щитовидной железы.

В диагностических целях результаты теста Анти-ТГ должны использоваться в сочетании с результатами других тестов, полным клиническим представлением врача и другой соответствующей информацией. Низкие концентрации аутоантител к тиреоглобулину определяются у 10% здорового населения и у пациентов без заболеваний щитовидной железы, например, при воспалительных ревматических заболеваниях.

9.6. Диагностическая ценность определения концентрации АТ-ТГ

Повышение уровня антител к тиреоглобулину наблюдается при:

1. Болезни Грейвса (у 51 % пациентов)
2. Тиреоидите Хашимото (у 97 %)
3. Дифференцированной карциноме щитовидной железы (у 15–30 %)
4. Идиопатической миксидеме (у 95 %)
5. Пернициозной анемии (у 20 % низкие титры)
6. Подостром тиреоидите Quervain (низкие титры)
7. Других аутоиммунных болезнях и хромосомных нарушениях (синдромы Турнера, Дауна) – небольшое увеличение.

9.7. Причины снижения достоверности результата.

Прием препаратов, модифицирующих иммунный ответ, может исказить результаты теста.

9.8. Контроль уровня АТ-ТГ в период лечения

У больных тиреоидитом Хашимото титр АТ-ТГ в процессе лечения, как правило, снижается, но встречаются больные, у которых они персистируют или обнаруживаются

волнообразно с периодом около 2–3 лет. Титр АТ-ТГ в крови коррелирует больше с содержанием тиреотропного гормона, чем с концентрацией тиреоглобулина.

Измерения АТ к ТГ могут дать полезную прогностическую информацию у пациентов, подвергавшихся операционному лечению дифференцированной карциномы щитовидной железы. Если у пациента имелись АТ к ТГ, в послеоперационном периоде уровень АТ к ТГ в сыворотке будет оставаться постоянным или нарастать при персистировании или прогрессировании опухоли, тогда как у пациентов, признанных после длительного наблюдения практически излечившимися, уровни АТ к ТГ в целом понижаются.

10. Антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО)

Антитела к тиреоидной пероксидазе являются аутоантителами к этому ферменту. Фермент тиреоидная пероксидаза катализирует процесс йодирования тирозина в тиреоглобулине в процессе биосинтеза Т3 и Т4. До недавнего времени эти антитела именовались антимикросомальными (АМА), поскольку они связывались с микросомальной частью тиреоцитов. Современные исследования определили, что тиреоидная пероксидаза является основным антигенным компонентом микросом.

Антитела к тиреоидной пероксидазе – показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. Тиреоидная пероксидаза обеспечивает образование активной формы йода, которая способна включаться в процесс йодификации тиреоглобулина. Антитела к ферменту блокируют его активность, вследствие чего снижается секреция тиреоидных гормонов (Т4, Т3).

Антитела к тиреопероксидазе – наиболее чувствительный тест для обнаружения аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Обычно их появление является первым сдвигом, который наблюдается в ходе развивающегося гипотиреоза вследствие тиреоидита Хашимото. При использовании достаточно чувствительных методов АТ-ТПО обнаруживаются у 95 % людей с тиреоидитом Хашимото, и примерно 85 % пациентов с болезнью Грейвса. Обнаружение АТ-ТПО во время беременности говорит о риске развития у матери послеродового тиреоидита и возможном влиянии на развитие ребенка.

10.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания АТ-ТПО являются

- Новорожденные:
 - Высокий уровень АТ-ТПО или болезнь Грейвса у матери.
 - Гипертиреоз

- Взрослые:
 - Дифференциальная диагностика гипертиреоза;
 - Дифференциальная диагностика гипотиреоза;
 - Зоб;
 - Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб);
 - Хронический тиреоидит (Хашимото);
 - Офтальмопатия: увеличение окологлазных тканей (подозрение на «эутиреоидную болезнь Грейвса»);
 - Плотный отек голеней (перитибальная микседема)

10.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения АТ-ТПО в сыворотке (плазме) крови.

Набор «АТ-ТПО – ИФА» – каталожный номер К131 – чувствительность – 5 МЕ/мл

10.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

Особенности подготовки пациента

Желательно соблюдение следующих требований: утром натощак, после 8–12 часового ночного периода голодания. Если у пациента нет возможности прийти в лабораторию утром, кровь следует сдавать после 6 часов голодания, исключив в утреннем приеме пищи жиры.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.

Хранение материала для исследования

Сыворотку или плазму хранят при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Допускается хранение исследуемых образцов сыворотки или плазмы при комнатной температуре 1 день, при +4...+8 °С – 3 дня, при -20 °С – 3 мес. Следует избегать повторного замораживания.

10.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами *GLP* (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, МЕ/мл	
	Нижний предел	Верхний предел
Мужчины	-	30
Женщины	-	30
Женщины старше 50 лет	-	50

10.5. Клиническое значение определение уровня АТ-ТПО в диагностике заболеваний ЩЖ:

Антитела к тиреопероксидазе – наиболее чувствительный тест для обнаружения аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Обычно их появление является первым сдвигом, который наблюдается в ходе развивающегося гипотиреоза вследствие тиреоидита Хашимото. При использовании достаточно чувствительных методов АТ-ТПО обнаруживаются у 95 % людей с тиреоидитом Хашимото, и примерно 85 % пациентов с болезнью Грейвса. Обнаружение АТ-ТПО во время беременности говорит о риске развития у матери послеродового тиреоидита и возможном влиянии на развитие ребенка

Антитела к ТПО присутствуют в сыворотке пациентов с зобным и атрофическим тиреоидитом или первичным тиреотоксикозом. Наиболее высокие концентрации присутствуют у пациентов с фиброзным и оксифильным вариантами зоба Хашимото.

В настоящее время обнаружена корреляция между содержанием АТ-ТПО в сыворотке и степенью уменьшения экзогенности тканей щитовидной железы при ультразвуковом исследовании, что указывает на наличие диффузной лимфоидной ткани.

10.6. Диагностическая ценность определения концентрации АТ-ТПО

Повышение уровня антител к ТПО наблюдается при:

1. Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб);
2. Узловой токсический зоб;
3. Подострый тиреоидит (де Кревена);
4. Послеродовая дисфункция щитовидной железы;
5. Хронический тиреоидит (Хашимото);
6. Идиопатический гипотиреоз;
7. Аутоиммунный тиреоидит;
8. Нетиреоидные аутоиммунные заболевания

10.7. Причины снижения достоверности результата.

Прием препаратов, модифицирующих иммунный ответ, может исказить результаты теста.

10.8. Контроль уровня АТ-ТГ в период лечения

Для диагностических целей результаты теста на антитела к ТПО должны использоваться в сочетании с другими лабораторными данными (ТГ, АТ-ТГ, ТТГ и. т. д.), общим клиническим представлением врача и другой соответствующей информацией. В низких концентрациях аутоантитела могут встречаться у 10 % здорового населения и у пациентов с заболеваниями, не связанными со щитовидной железой, например, при воспалительных ревматических заболеваниях

11. ТГ (Тиреоглобулин)

Тиреоглобулин – белок – предшественник тиреоидных гормонов, используется в качестве опухолевого маркера при мониторинге лечения дифференцированных карцином щитовидной железы. Тиреоглобулин – гликопротеин, входящий в состав коллоида фолликулов щитовидной железы, выполняющий функцию пропептида в синтезе тиреоидных гормонов. Небольшое количество тиреоглобулина можно выявить в крови большинства здоровых людей. Его уровень в крови определяется тремя основными факторами:

1. общей массой дифференцированной ткани щитовидной железы;
2. наличием воспаления или повреждения щитовидной железы, которые вызывают высвобождение тиреоглобулина в кровь;
3. количеством стимулирующих влияний на рецепторы тиреотропного гормона в щитовидной железе (тиреотропный гормон, хорионический гормон или стимулирующие антитела к рецепторам тиреотропного гормона).

Повышение уровня тиреоглобулина – неспецифический признак дисфункции щитовидной железы (в большинстве случаев доброкачественного характера).

11.1. Показаниями к назначению определения в крови содержания ТГ являются

- Наблюдение пациентов с дифференцированной карциномой щитовидной железы
- Дифференциальная диагностика различных форм тиреотоксикоза
- Определение наличия тиреоидной ткани у детей с врожденным гипотиреозом
- Оценка активности и выявление тиреоидитов в недавнем прошлом (до 2-х лет);
- Выявления дефицита синтеза тиреоглобулина у детей с гипотиреозом;
- Популяционные исследования, связанные с оценкой йоддефицитного статуса.

11.2. Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения ТГ в сыворотке (плазме) крови.

Набор «Тиреоглобулин – ИФА» – каталожный номер К232 – чувствительность – 1 нг/мл

11.3. Преаналитический этап лабораторных исследований

Материал для исследования

Сыворотка крови, плазма свободная от гемолиза и липемии.

Особенности подготовки пациента

Исследование проводить до процедур сканирования или биопсии щитовидной железы. При контроле лечения – не ранее чем через 6 недель после операции или 131I-терапии.

Взятие, хранение и доставка материала для исследования

Если взятие крови произведено в поликлинике клинической больницы, то пробирку с кровью немедленно доставляют в лабораторию.

Хранение материала для исследования

Сыворотку или плазму хранят при +4...+8 °С или замораживают при -20 °С.

Допускается хранение исследуемых образцов сыворотки или плазмы при комнатной температуре 1 день, при +4...+8 °С – 3 дня, при -20 °С – 3 мес. Следует избегать повторного замораживания.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня ТГ в крови

Уровни ТГ в сыворотке относительно высоки при беременности в третьем триместре, в пуповинной крови, у новорожденных и уменьшаются в течение первых двух лет жизни.

Дефицит синтеза ТГ наблюдается у детей с врождённым гипотиреозом.

11.4. Ожидаемые значения:

Основываясь на результатах исследований, проведенных ООО «ХЕМА», рекомендуем пользоваться нормами, приведенными ниже. Вместе с тем, в соответствии с правилами GLP (Хорошей лабораторной практики), каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции.

Исследуемая группа	Единицы, нг/мл	
	Нижний предел	Верхний предел
Здоровые доноры	-	50

11.5. Клиническое значение определение уровня ТГ в диагностики заболеваний ЩЖ:

Повышение уровня ТГ в сыворотке крови выявляется при различных формах тиреотоксикоза: диффузном токсическом зобе, подостром и аутоиммунном тиреоидите, многоузловом токсическом и нетоксическом зобе, эндемическом зобе, раке щитовидной железы и его метастазах.

При тиреоидитах концентрация тиреоглобулина в сыворотке крови может не соответствовать степени клинических симптомов тиреотоксикоза.

Определение уровня ТГ очень важно для мониторинга лечения дифференцированного рака щитовидной железы – его содержание при рецидиве и метастазировании повышается. После тотальной тиреоидэктомии содержание ТГ в сыворотке крови резко снижено и составляет менее 5 нг/мл. Повышение в послеоперационном периоде уровня ТГ в сыворотке крови выше 10 нг/мл указывает на рецидив или появление метастазов рака щитовидной железы.

11.6. Диагностическая ценность определения концентрации тиреоглобулина

Повышение уровня тиреоглобулина наблюдается при:

1. Тиреотоксикозе.
2. Дифференцированном раке щитовидной железы (фолликулярные и папиллярные карциномы) – первичное проявление, рецидив, или метастазы.
3. Подостром тиреоидите.
4. Доброкачественной аденоме (некоторые случаи)

11.7. Причины снижения достоверности результата.

- На результат определения тиреоглобулина может влиять присутствие антител к тиреоглобулину, поэтому следует параллельно исследовать их уровень. Наличие антител может приводить к ложному занижению выявляемого тиреоглобулина, результаты исследования в таких случаях следует интерпретировать с осторожностью.
- Процедура сканирования с введением ^{131}I , биопсия щитовидной железы могут вызывать повышение уровня тиреоглобулина, измерение тиреоглобулина следует проводить до таких исследований или не ранее, чем через 2 недели после них.
- У пациентов, получающих тиреосупрессорную терапию, исследование тиреоглобулина может быть не достоверным.

- Клетки гигантоклеточной анапластической карциномы и недифференцированного рака щитовидной железы не синтезируют ТГ.
- Существует проблема межлабораторных различий в результатах определения тиреоглобулина, поэтому мониторинг лечения следует проводить с использованием одного метода в той же лаборатории.

11.8. Контроль уровня ТГ в период лечения

Влабораторной диагностике тиреоглобулин используют, главным образом, в качестве опухолевого маркера для наблюдения пациентов с диагнозом дифференцированного рака щитовидной железы, у большей части которых уровень тиреоглобулина повышен. Выявление повышенной концентрации тиреоглобулина у таких пациентов до операции подтверждает способность опухоли продуцировать тиреоглобулин и целесообразность использования этого показателя для данного больного в послеоперационном мониторинге в качестве опухолевого маркера.

Уровень тиреоглобулина быстро снижается после тиреоидэктомии (период полувыведения тиреоглобулина составляет 2–4 дня). Изменение уровня тиреоглобулина примерно соответствуют изменению массы опухоли, если уровень тиреотропного гормона стабилизирован посредством L-T4 терапии.

Некоторое количество тиреоглобулина может выделяться в кровь вследствие хирургического повреждения ткани щитовидной железы (до 2 месяцев после операции).

Если концентрация тиреоглобулина до операции не была повышена выше референсных значений, применение его в качестве опухолевого маркера для мониторинга лечения пациента не столь целесообразно, и выявление недетектируемого уровня тиреоглобулина после операции менее обнадеживающе.

Приложение 1

Наиболее частые причины расхождения результатов определения ТТГ и свободного Т4 с клинической картиной:

- Избыточная терапия гормонами щитовидной железы (уровень ТТГ понижен, уровень свободного Т4 в норме)
- Недавно проведённая коррекция терапии гормонами щитовидной железы (ТТГ повышен, сТ4 в норме)
- Приём препаратов содержащих Т3 (ТТГ понижен, сТ4 в норме)
- Недостаточная терапия гормонами щитовидной железы (ТТГ повышен, сТ4 в норме)
- Внетиреоидная патология
- Приём препаратов влияющих на тиреоидный статус (глюкокортикоиды, дофамин и др.)
- Тотальная резистентность к тиреоидным гормонам (ТТГ повышен, сТ4 повышен, клинический эутиреоз)
- ТТГ-секретирующие опухоли (ТТГ повышен, сТ4 повышен, клинический тиреотоксикоз)

Приложение 2

Наиболее важные эффекты лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы.

Лекарственные препараты могут спровоцировать развитие истинной патологии щитовидной железы, изменить эффективность лечения при гипотиреозе и тиреотоксикозе и обусловить получение неадекватных результатов при исследовании функции щитовидной железы.

Наиболее важные эффекты лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы могут быть суммированы следующим образом:

1. При назначении препаратов, повышающих уровень ТСГ, уровень общего Т4 часто оказывается повышенным, тогда как уровень свободного Т4 остается в норме;
2. При терапии дофаминомиметиками и глюкокортикоидами уровень ТТГ может оказаться сниженным по отношению к уровню свободного Т4;
3. При наличии в образце сыворотки препаратов, вытесняющих Т4 и Т3 из связи с ТСГ, уровень свободного Т4, определенный с помощью стандартных исследований с предварительным разбавлением сыворотки, может оказаться ниже реально существующего *in vivo*;
4. При использовании препаратов, конкурирующих за связывание с ТСГ с коротким периодом полувыведения, на уровне свободного Т4 может отразиться интервал времени между введением препарата и забором крови для исследования;
5. У пациентов, получающих гепарин, может быть выявлен неадекватно высокий уровень свободного Т4, в результате образования во время хранения или инкубации образцов сыворотки неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые вытесняют Т4 из связи с ТСГ; появление этого артефакта зависит от методики исследования;
6. Вызванное лекарственными препаратами нарушение абсорбции Т4 и усиление его клиренса и метаболизации увеличивает необходимую терапевтическую дозу Т4 и может декомпенсировать гипотиреоз;
7. При длительном лечении фенитоином уровень свободного Т4 и ТТГ могут оказаться аналогичными таковым при вторичном гипотиреозе;
8. Амиодарон может обусловить развитие различных нарушений функции щитовидной железы, среди которых наиболее серьезным является тиреотоксикоз при специфической форме хронического тиреоидита с атипичной клинической картиной и часто плохим ответом на терапию.

Развитие феномена «синдрома эутиреоидной патологии» часто связано с эффектами лекарственных препаратов. Исследования функции щитовидной железы у пациентов в критическом состоянии не являются убедительными при отсутствии подробной информации о назначении таких препаратов, как дофаминомиметики, глюкокортикоиды, контрастные средства, α -адреноблокаторы, фuroсемид и гепарин, которые в этой ситуации часто назначаются.

Приложение 3

Использование расчетных индексов для оценки функционального состояния ЩЖ.

В оценке функционального состояния щитовидной железы определенным интерес представляют расчетные индексы – **интегральный тиреоидный индекс (ИТИ)** и **индекс периферической конверсии (ИПК)**.

ИТИ – это отношение самих гормонов щитовидной железы к их гипофизарному регулятору:

$$\text{ИТИ} = (\text{сТ3} + \text{сТ4}) / \text{ТТГ}$$

В норме он составляет 7,04–27,21. Повышение данного индекса – наиболее ранний признак гипертиреоза, тогда как снижение ИТИ отражает даже начальные стадии гипотиреоза.

ИПК – показатель тканевого превращения тироксина в его биологически более активный метаболит трийодтиронин – и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИПК} = \text{сТ4} / \text{сТ3}$$

В норме ИПК составляет 1,37–4,43. При нормальных значениях ТТГ в крови больного увеличение ИПК обычно наблюдается при так называемом компенсаторном эутиреоидном синдроме у больных (синдроме низкого Т3), когда в результате тяжелого заболевания организма (серьезная инфекция, голодание, ожоговая болезнь, тяжелая операция, стресс) больной с нетиреоидной патологией нуждается в сравнительно низком уровне энергетического метаболизма.

Коррекция выявленного нарушения (синдром низкого Т3) должна быть направлена на лечение основного заболевания и не требует применения гормонов щитовидной железы. Снижение ИПК при нормальном уровне ТТГ в крови является одним из механизмов приспособительной компенсации тиреоидной системы к эндемическому дефициту йода.

