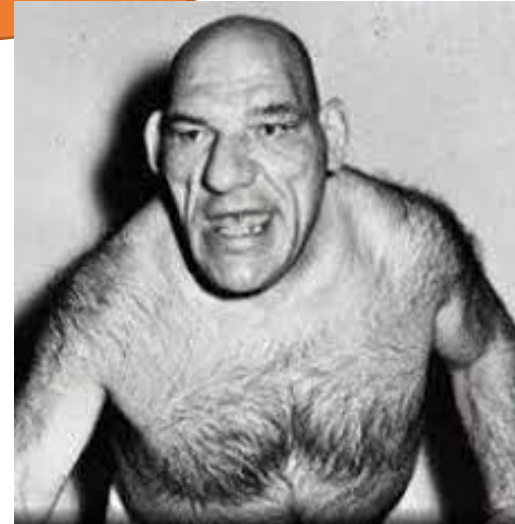




Гормональные исследования при заболеваниях щитовидной железы

Джураева Азиза Шахзадеевна
Доц каф эндокринологии
ЦРПКМР

Методы



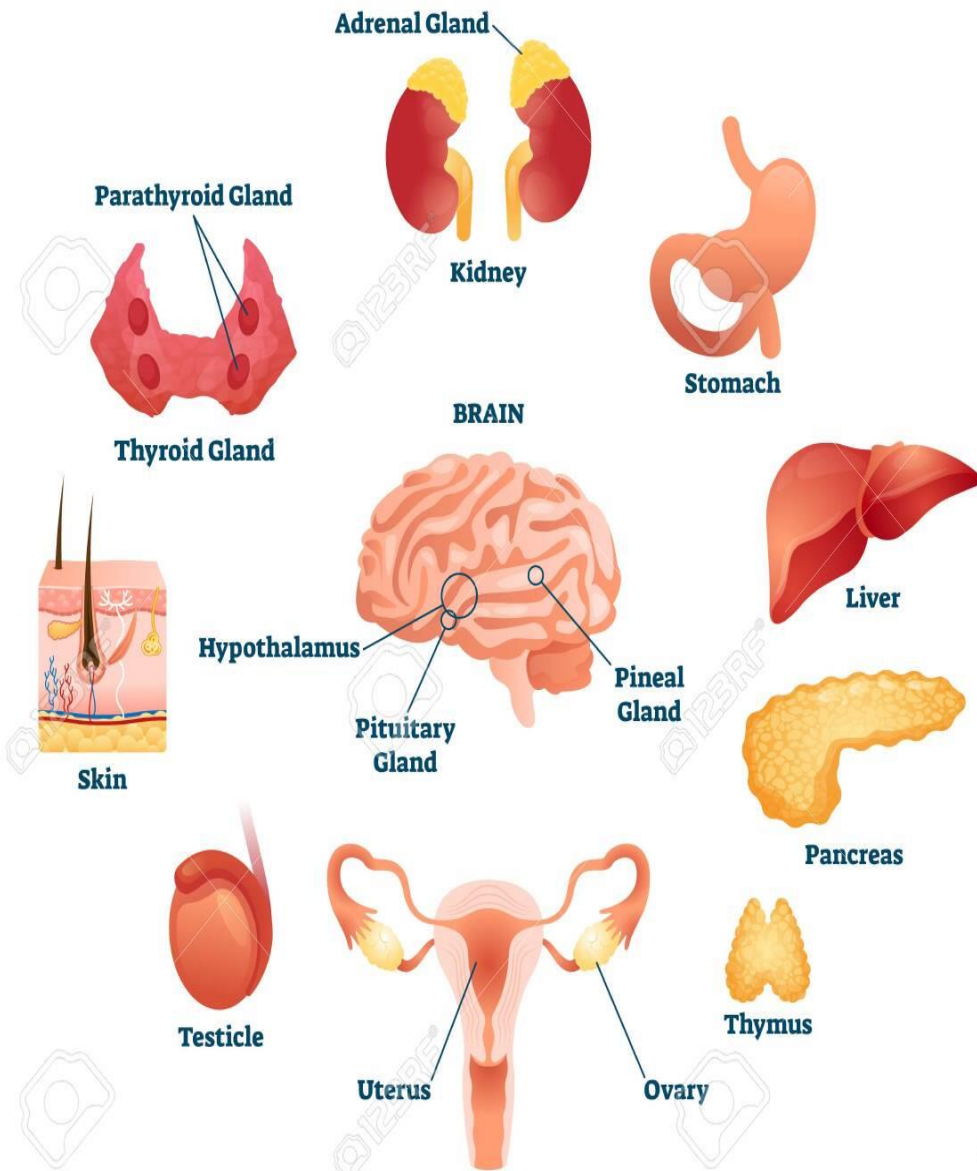
Клинические

**анамнез и осмотр
пациента**

Инструментальные

Лабораторные

ENDOCRINE SYSTEM



Гормоны

- от греч. hormaino — приводить в движение, побуждать — это высокоспецифические вещества, обладающие высокой активностью, вырабатываемые эндокринными железами или специализированными эндокринными клетками, выделяемые во внутреннюю среду (межклеточную жидкость, цереброспинальную жидкость, лимфу и кровь) и оказывающие дистантное действие на клетки — мишени.

Гормональное исследование осуществляется только в том случае, если на основании анамнеза или при анализе клинической картины заподозрено эндокринное заболевание. При изучении функционального состояния эндокринных желез используются следующие методические подходы:

- определение исходного (базального) уровня того или иного гормона свободного или связанного;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадианного ритма его секреции;
- в большинстве случаев существенно большее диагностическое значение имеет определение уровня свободного гормона.
- определение уровня гормона в условиях функциональной пробы (стимуляционные или супрессивные пробы);
- определение уровня метаболита гормона (экскреция с мочой).

Виды гормональных нарушений и клиническая картина

<i>Недостаточное выделение гормона (гипофункция эндокринных желез)</i>	Гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа, гипокортицизм
<i>Избыточное выделение гормона (гиперфункция эндокринных желез)</i>	Болезнь Грейвса, инсулинома, синдром Кушинга
<i>Дисфункция эндокринной железы (избыточная продукция одного и недостаточная другого гормона)</i>	Врожденная дисфункция коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы
<i>Множественные аномалии (сочетания нескольких перечисленных нарушений)</i>	Гипотиреоидная гиперпролактинемия
<i>Морфологические изменения эндокринных желез без нарушения их функции</i>	Гормонально-неактивная опухоль надпочечника (инциденталомы), эутиреоидный зоб
<i>Секреция аномального гормона*</i>	Сахарный диабет вследствие продукции аномального инсулина
<i>Резистентность к действию гормона*</i>	Псевдогипопаратиреоз, резистентность к тиреоидным гормонам
<i>Аномалии транспорта и метаболизма гормонов**</i>	Семейная дисальбуминемическая гипотироксинемия

Диагностика заболеваний щитовидной железы

Начиная с 1973 г. методы РИА стали рутинными диагностическими методами определения тироксина (Т₄) и трийодтироксина (Т₃).

Для определения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови используют методы иммунохемилюминесцентного анализа (**ИХЛА**), который является наиболее чувствительным и точным для оценки функции ЩЖ.

В настоящее время широко используются тестовые наборы третьего поколения

мМЕ/л) концентрации.

Лабораторные методы исследования, используемые в рутинной практике тиреололога

Радиоиммуноферментный (РИА)

Иммуноферментный анализ (ИФА)

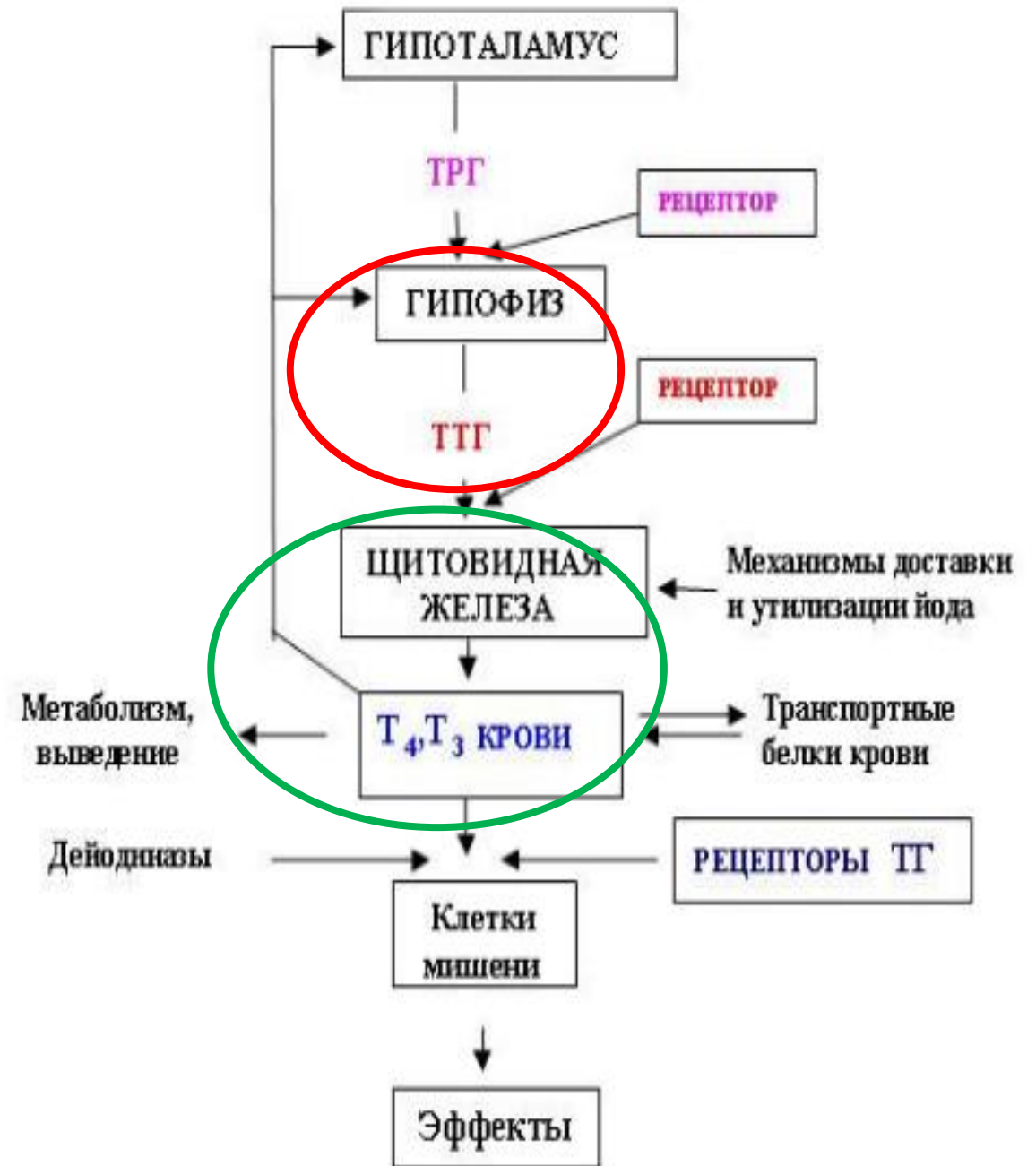


Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)

Последний метод основан на применении моноклональных АТ к ТТГ и усилении хемилюминесценции, его чувствительность на два порядка превышает чувствительность РИА и на один порядок — ИФА. **Современные диагностические наборы третьего поколения позволяют обнаруживать концентрации, например, ТТГ менее 0,01 мМЕ/л**

Лабораторная диагностика

- Тиреотропный гормон (ТТГ)
- Тироксин (общая и свободная фракции T4)
- Трийодтиронин (общая и свободная фракции T3)
- Тиреоглобулин (ТГ)
- Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО)
- Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ)
- Антитела к рецепторам ТТГ (АТ к р ТТГ)
- Тироксин-связывающий глобулин (ТСГ)
- Кальцитонин



Заболевания щитовидной железы - состояния, сопровождающиеся:

- -

Т₄
(г



Заболевания, сопровождающиеся тиреотоксикозом

➤ Заболевания, связанные с гипертиреозом

Первичные

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) •
- Гиперфункциональный многоузловой зоб •
- Гиперфункциональная аденома щитовидной железы •
- Йод-индуцированный гипертиреоз

Вторичные

- Опухоль гипофиза, секретирующая тиреотропный гормон

➤ Заболевания, не связанные с гипертиреозом

- Гранулематозный тиреоидит
- Подострый лимфоцитарный тиреоидит
- Искусственно вызванный тиреотоксикоз (прием тироксина)

Гипотиреоз

– структурные или функциональные нарушения щитовидной железы, препятствующие продукции ею адекватного количества гормонов.

Причины:

- Первичный гипотиреоз
 - Нарушение развития щитовидной железы
 - Резистентность к тиреоидным гормонам
 - Постаблационный гипотиреоз
 - Аутоиммунный гипотиреоз (тиреоидит Хашимото)
 - Дефицит йода
 - Врожденное нарушение метаболизма ЩЖ
- Вторичный гипотиреоз
 - Гипофизарная недостаточность
 - Гипоталамическая недостаточность

Субклинические нарушения функции щитовидной железы

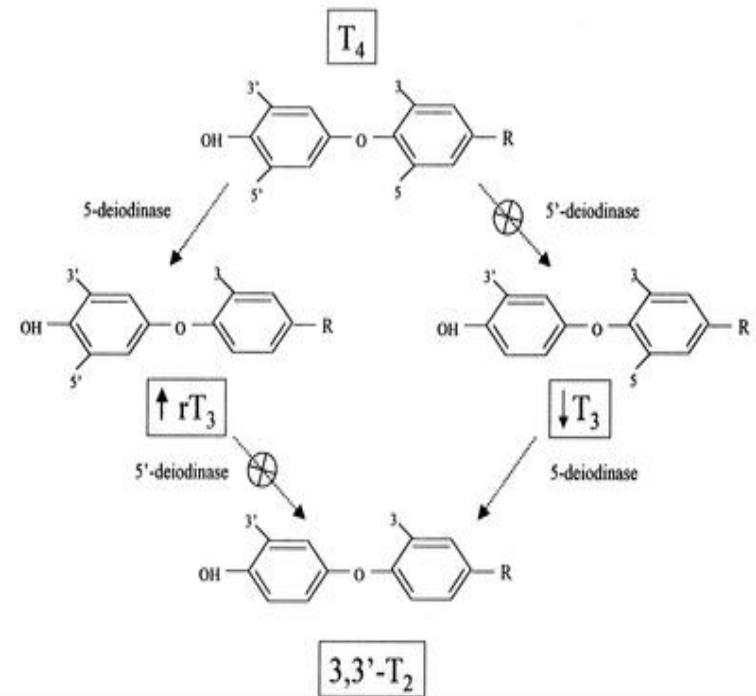
Изолированное изменение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов

Субклинический гипотиреоз: ТТГ↑

Субклинический тиреотоксикоз: ТТГ↓

Синдром псевдодисфункции щитовидной железы (синдром эутиреоидной патологии)

- Изменение динамики тиреоидных гормонов на фоне тяжелых заболеваний при отсутствии патологии щитовидной железы.



Диагностика заболеваний щитовидной железы

- Позже были разработаны варианты РИА, основанные на иммунометрическом принципе, с применением твердофазных носителей и моноклональных антител.
- Это позволило определять свободные фракции T_4 и T_3 .
- ИРМА принцип позволил повысить чувствительность метода определения ТТГ до 0,16 мМЕ/л.

Такой уровень чувствительности удовлетворял клиницистов в оценке эутиреоидного состояния и гипотиреоза, однако он не позволял дифференцировать нормальный уровень ТТГ от субнормального у больных тиреотоксикозом.

Правила сдачи анализов

- 1) Исследование производится утром натощак. Вечером предшествующего дня рекомендуется необильный ужин. Желательно за 1 – 2 дня до обследования исключить из рациона жирное, жареное и алкоголь. За 1 час до взятия крови необходимо воздержаться от курения.
- 2) Не следует сдавать кровь после рентгенологических исследований, физиотерапевтических процедур.
- 3) Необходимо исключить факторы, влияющие на результаты исследований: физическое напряжение (бег, подъем по лестнице), эмоциональное возбуждение, половой акт
- 4) Необходимо помнить, что результат исследования может быть искажен действием принимаемых лекарственных препаратов или продуктами их метаболизма.
- 5) В разных лабораториях могут применяться разные методы исследования и единицы измерения. Чтобы оценка результатов обследования была корректной и была приемлемость результатов, желательно проводить исследования в одной и той же лаборатории.
- 6) прием левотироксина может вызвать транзиторное повышенное содержание общего и свободного тироксина в крови примерно в течение 9 часов (на 15 – 20 %).

Особенности определения общего Т4

- в ряде случаев уровень ТТ4 в крови не отражает функциональное состояние щитовидной железы. К ним относятся изменения связывающей способности тиреоидсвязывающих белков.

концентрация общего Т4 в крови может быть повышена при увеличении их связывающей способности:

- ✓ *генетически детерминированным увеличением содержания ТСГ,*
- ✓ *беременностью,*
- ✓ *приемом контрацептивных препаратов,*
- ✓ *терапией эстрогенами.*
- уровень общего Т4 в крови может быть снижен за счет снижения связывающей способности ТСГ:
- *хронические тяжелые заболевания печени,*
- *нефротический синдром, генетически детерминированное снижение синтеза ТСГ*
- *терапия андрогенами*
- *в старческом возрасте у 20% людей с эутиреоидным состоянием снижается концентрация в крови*

Значение определения св Т4

- Независимость уровня св Т4 от содержания белков, связывающих тиреоидные гормоны, позволяет использовать его в качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменением концентрации ТСГ.
- Анализ св Т4 незаменим при беременности, у женщин, принимающих пероральные контрацептивы или получающих эстрогены или андрогены, а также у лиц с наследственно обусловленным повышенным или пониженным содержанием ТСГ.
- Лекарственные препараты (салицилаты, фенитоин), которые искажают результаты определения общ Т4, не влияют на истинное содержание св Т4.
- Естественно, что в ряде случаев тест сТ4 необходимо дополнять другими маркерами: общ Т3, свТ₃, ТТГ.

Определение общего T₃

Уровень общ T₃ повышается:

- во время беременности
- при приеме эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов. Это происходит параллельно с увеличением концентрации ТСГ.

Поэтому определение уровня только общ T₃ в диагностике возможных нарушений функции щитовидной железы является недостаточным. Особенно это касается гипотиреоза, так как у части пациентов с гипотиреоидным состоянием уровень общ T₃ сохраняется в пределах нормальных колебаний.

- у женщин уровень общ T₃ не зависит от возраста.
- В половине случаев происходит снижение уровня общ T₃ после различных хирургических операций.
- Хронические и острые заболевания также сопровождаются снижением его уровня.

Особенности гормональных исследований (общ T_3)

- В большинстве клинических случаев уровень общ T_3 коррелирует с содержанием общ T_4 .
- Определение общ T_3 более информативно при тиреотоксикозе, так как в ряде случаев уровень общ T_4 существенно не изменяется, а концентрация сывороточного общ T_3 резко увеличивается.
- Более адекватным объективным критерием в диагностике тиреотоксикоза является T_3 .
- При неизменной связывающей способности ТСГ и нормальном содержании общ T_3 возможность диагноза тиреотоксикоза практически исключается.

Факторы, искажающие результаты определения общ T_3

- гемолизированная сыворотка с уровнем гемоглобина $> 1,25$ мг/мл:
- липемическая сыворотка с уровнем липидов (триглицеридов) > 15 мг/мл;
- содержание сывороточного билирубина $> 0,25$ мг/мл.

Схема диагностического алгоритма для оценки гормональной функции щитовидной железы (с использованием высокочувствительного метода определения ТТГ и св Т4).

- в ряде случаев при гипертиреозе содержание общ Т₄ не изменяется, а уровень общТ₃ повышен. Это обусловлено так называемым Т₃-тиреотоксикозом;
- уровень общ Т₄ обычно повышен у новорожденных, а также в ряде случаев пограничных состояний дисфункции щитовидной железы.
- Во всех перечисленных случаях необходимо наряду с определением общ Т₄ провести анализ общего Т₃, ТСГ и связывающей способности к Т₃.

Определение тиреотропного гормона (ТТГ)

- Определение ТТГ наряду со св Т4 является одним из ведущих “стратегических” маркеров при оценке статуса щитовидной железы. ТТГ относится к группе гликопротеиновых гормонов.
- *При гипертиреозе синтез и секреция ТТГ подавлены, поэтому определение с помощью сверхчувствительных методов очень низких концентраций ТТГ имеет принципиально важное значение в диагностике различных форм гипертиреоза.*
- Анализ ТТГ является важным также для терапевтического мониторинга больных гипотиреозом, ежедневно получающих заместительную терапию тироксином. Определяя уровень ТТГ, можно оптимизировать дозу принимаемого L-тироксина.

ТТГ. Циркадианный ритм

1. Снижение уровня ТТГ в течение дня достигает 58% .
2. При нормальной функции ЩЖ действующий референсный диапазон для уровня ТТГ (0,4 - 4,0 мЕд/л) полностью перекрывает циркадианные и индивидуальные его колебания.
3. Интерпретация уровня ТТГ требует учета времени забора крови, при этом **в дневные часы происходит физиологическое снижение уровня ТТГ на 20 — 60% от исходного.**
4. В клинической практике следует использовать референсный диапазон для уровня ТТГ между 0,4 и 4,0 мЕд/л, при этом **единственным приемлемым вариантом суженного референсного интервала (0,4 — 2,5 мЕд/л) является его применение в дневные часы.**
5. С учетом действующего референсного диапазона ТТГ (0,4 — 4,0 мЕд/л), забор крови следует осуществлять в утренние часы (8—9 часов).
6. Наибольшее значение учёт времени забора крови при определении ТТГ имеет при диагностике субклинического гипотиреоза и проведении терапии гипотиреоза левотироксином, поскольку циркадианная динамика его продукции может приводить к спонтанной нормализации показателя в дневные часы и значимому повышению в ранние утренние.

Аномальное изменение уровня ТТГ при исследовании

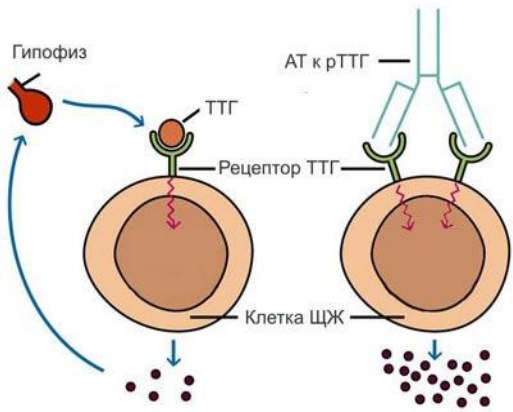
Снижение	Повышение
общие заболевания в пожилом возрасте	после тяжелых физических нагрузок
акромегалия	диагностических тестов с использованием радиоактивного йода
синдром Кушинга	приема лекарственных препаратов (амидопирина, хлорпромазина, галоперидола, метоклопрамида, йод-содержащих препаратов)
психическая анорексия,	
вторичная аменорея	
замедленное половое развитие	
синдром Клайнфельтера	
эндогенные депрессии	
хроническая почечная недостаточность	
цирроз печени	
прием лекарственных препаратов (кортикоидов, апоморфина, дофамина, верапамила, дифенилгидантоина, гепарина, амиодарон, йодиды, фуросемид, R-контр в-ва)	

Маркеры аутоиммунной патологии

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО)

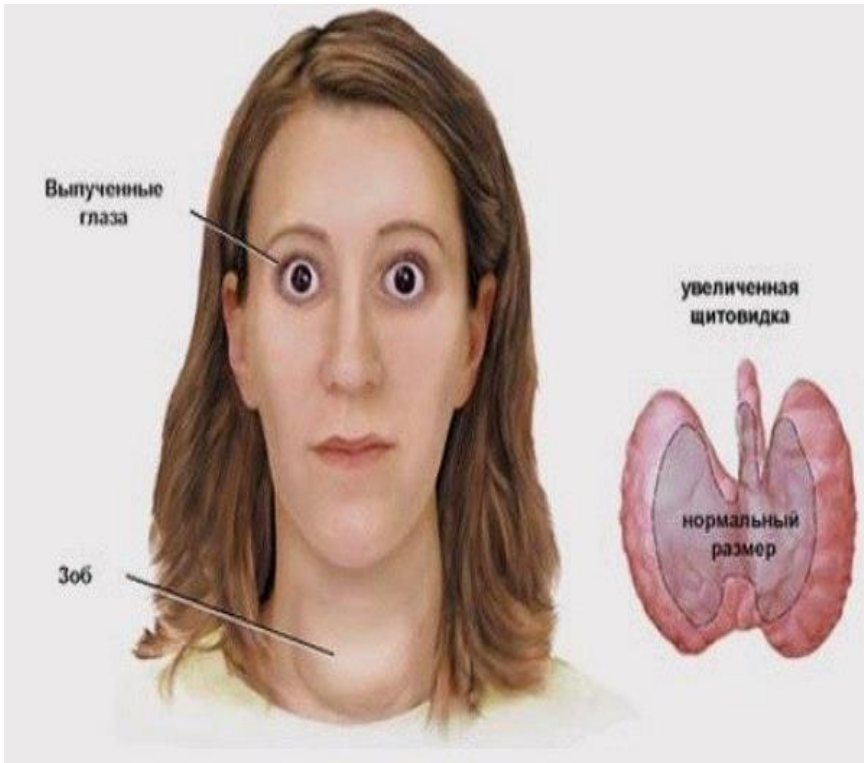
Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ)

Антитела к рецепторам ТТГ (АТ к р ТТГ)



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

Показания для определения АТ-рТТГ



- **Дифференциальная диагностика**
 - Тиреотоксикоз во время беременности
 - Субклинический тиреотоксикоз в сочетании с диффузным зобом
 - Эндокринная офтальмопатия на фоне эутиреоза¹
 - Многоузловой токсический зоб с «горячими» узлами
 - Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и различных вариантов деструктивного тиреотоксикоза
 - Дифференциальная диагностика неонатального гипотиреоза, индуцированного материнскими антителами при эутопической локализации ЩЖ
 - Дифференциальная диагностики неонатального тиреотоксикоза
- **Прогноз рецидива болезни Грейвса после курса тиреостатической терапии**

- По данным зарубежных авторов, до 30–40% назначений для выполнения гормональных анализов не имеют оснований и могут дезинформировать врача в постановке диагноза.
- Для исключения таких ошибок необходимо тесное ежедневное взаимодействие сотрудников лаборатории и клиники при обсуждении и трактовке полученных результатов.



Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)

Основные плюсы метода:

- Безопасность для персонала, проводящего исследование;

Метод высокопроизводителен, обладает достаточной чувствительностью и специфичностью.

Наиболее оптимален при обследовании населения на гипотиреоз, так как позволяет определять свободный тироксин в концентрации 8 пмоль/л.

Высокая чувствительность определения низкого уровня ТТГ (менее 0,1) позволяет его использовать для диагностики субклинических форм гипертиреоза, а также для панели гормонов репродуктивной системы и ряда других гормонов в микрообъемах сыворотки.

Метод позволяет определять концентрацию гормонов в микрообъемах сыворотки.

- Лечащему персоналу необходимо знать, какой анализ должен быть найден, при назначении исследования.

Значимость и экономическая эффективность

- Один лаборант-оператор может в течение рабочего дня провести определение сТ4 или ТТГ в 150 образцах сыворотки. Такая эффективность технологии делает ее незаменимой при проведении

В случае использования классического РИА метода определения сТ4 или ТТГ для выполнения такого объема работы потребовалось бы не менее 10 лабораторий. А это неизбежно ведет к снижению достоверности и надежности получаемых результатов за счет высокого (20% и выше) коэффициента вариации между индивидуальными лабораториями.

- Поэтому в случае оценки функции щитовидной железы в эпидемиологических исследованиях, где ожидаются субклинические изменения ее статуса, **использование методов РИА практически неприемлемо.**



Болевые точки	Требования
Ежедневно большое количество тестов	Высокая пропускная способность
Плохая стабильность результатов	Высокое качество
Перезагруженное лабораторное пространство	Экономия пространства
Высокая частота поломки инструментов	Высокая надежность
Высокая стоимость реагентов и расходных материалов	Экономичность
Сложное ручное управление	Высокая автоматизация
Отсутствие специальных параметров	Комплексное меню тестов



Новое поколение — MAGLUMI® X серии



MAGLUMI® X8

Анализатор ИХЛА со сверхвысокой пропускной способностью

- Производительность: максимум **600** тестов/час
- До **2400** тестов/час (в комбинации из четырех модулей)
- Положения образцов: **300**
- Положения реагентов: **42**
- **211** тест параметра
- Период автономной работы - **2800 тестов**
- **Возможность подключения к системе полной автоматизации лаборатории (TLA/LAS)**



Широкое меню ИХЛА тестов охватывает 22 панели заболеваний

Thyroid

- TSH (3rd Generation)
- T4
- T3
- FT4
- FT3
- Tg (Thyroglobulin)
- TGA (Anti - Tg)
- Anti-TPO
- TRAb
- TMA
- RevT3
- T-Uptake

EBV

- EBV EA IgG
- EBV EA IgA
- EBV VCA IgG
- EBV VCA IgM
- EBV VCA IgA
- EBV NA IgG
- EBV NA IgA

Fertility

- FSH
- LH
- HCG/ β -HCG
- PRL (Prolactin)
- Estradiol
- Testosterone
- free Testosterone
- DHEA-S
- Progesterone
- free Estrinol
- 17-OH Progesterone
- AMH
- SHBG
- Androstenedione
- PLGF
- sFLT-1

Tumor Markers

- AFP
- CEA
- Total PSA
- f-PSA
- CA 125
- CA 15-3
- CA 19-9
- PAP
- CA 50
- CYFRA21-1
- CA 242
- CA 72-4
- NSE
- S-100
- SCCA
- TPA-snibe
- proGRP
- HE4
- HER-2
- PIVKA-II

Metabolism

- Pepsinogen I
- Pepsinogen II
- Gastrin-17
- GH (hGH)
- IGF-I
- IGFBP-3

Hypertension

- Direct Renin
- Aldosterone
- Angiotensin I
- Angiotensin II
- Cortisol
- ACTH

* Available In 2022

20

новых анализов появляются ежегодно

Благодарю за внимание



**«ДИАГНОСТИКА ДОСТИГЛА
ТАКИХ УСПЕХОВ, ЧТО
ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
ПРАКТИЧЕСКИ НЕ ОСТАЛОСЬ»**

- *Современные методики лечения позволяют выявлять заболевания у взрослых и детей на ранних стадиях, контролировать течение эндокринных заболеваний, избегать осложнений и обеспечивать пациентам достойное качество жизни.*
- *Основа современной эндокринологии – высокотехнологичные биохимические тесты и гормональные препараты последнего поколения.*

Неизменное правило — окончательный диагноз определяется клиническими параметрами болезни, опытом и знаниями лечащего врача, а все используемые методы важны, но носят вспомогательный характер.