

VADEMECUM

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ (Огляд)

Ігор Грицюк

Львівська обласна дитяча спеціалізована лікарня

В останнє десятиріччя щитовидна залоза та її захворювання привертають особливу увагу лікарів в Україні. Це, зокрема, зумовлено зростанням частоти злоякісних новоутворів щитовидної залози в популяції. За даними Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України, захворюваність на рак щитовидної залози дітей та підлітків у 1992—1995 рр. зросла в 6 разів. Ймовірно, ці процеси пов'язані з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Знаємо також, що на значній частині території України розповсюджене ендемічне волю.

Діагностика захворювань щитовидної залози ґрунтується на даних анамнезу, об'єктивного клінічного обстеження та допоміжних методів. Серед останніх чільне місце займають лабораторні дослідження, котрі дають змогу з високою точністю визначати функціональний стан щитовидної залози та проводити об'єктивний динамічний контроль за якістю терапії. Разом з тим, як свідчить практика, лікарі не завжди добре обізнані з сучасними можливостями лабораторної діагностики та не завжди правильно трактують отримані результати.

Цей огляд має на меті надати лікарям-практикам інформацію про сучасні можливості лабораторної діагностики стану щитовидної залози, а також запропонувати ряд діагностичних алгоритмів найбільш поширених форм тироїдної дисфункції.

I. Фізіологія синтезу гормонів щитовидної залози

Синтез гормонів щитовидної залози — багатоступеневий процес, котрий відбувається в епітеліальних клітинах фолікулів щитовидної залози. Циркулюючий у крові органічний йод (йодид) захоплюється клітинами щитовидної залози і накопичується в них. Всередині клітин відбувається процес йодизації, тобто перетворення йоду на атомарний йод шляхом окислення. Хімічно активний атомарний йод зв'язується з амінокислотою тирозином, утворюючи моно- або дийодтирозин — гормонально неактивні сполуки. Об'єднуючись разом, моно- та дийодтирозин утворюють трийодтиронін (T_3) та тироксин (T_4) — основні гормони щитовидної залози. Останні виходять з епітеліальних клітин та зберігаються у просвіті фолікулів у з'єднанні з тироглобуліном (ТГ) у формі колоїду. При потребі, під впливом тиротропного гормону гіпофізу (ТТГ) T_3 та T_4 від'єднуються від тироглобуліну і через густу капілярну сітку, котра оточує фолікули, потрапляють у циркуляцію. У плазмі крові вони транспортуються до органів-мішеней, як звичайно, у з'єднанні з тироксин-зв'язуючим ґлобуліном (ТЗГ).

Регуляція синтезу тироїдних гормонів відбувається за принципом зворотного зв'язку. При зростанні потреби в тироїдних гормонах тиротрофоцити гіпофізу під впливом стимуляції тиротропін-релізінг-гормону (ТРГ) виділяють ТТГ. З плином крові ТТГ потрапляє до щитовидної залози, де з'єднується із специфічними рецепторами і стимулює продукцію T_4 . Ця стимуляція відбувається через посередника — циклічний аденозин-монофосфат (цАМФ). Рівень циркулюючих в крові T_4 і T_3 , своєю чергою, за системою зворотного зв'язку з гіпоталамусом та гіпофізом регулює виділення ТРГ та ТТГ.

II. Методи дослідження функції щитовидної залози

Метою проведення досліджень є визначення ступеня активності щитовидної залози та встановлення причин тих чи інших порушень. Відповідно до цього всі тести, що мають на меті вивчення функції щитовидної залози, можна розділити на дві групи:

- Профіль щитовидної залози — визначення стану еутирозу, гіпо- чи гіпертирозу;
- Дефінітивні тести — визначення етіології тироїдної дисфункції.

Визначення різних компонентів тироїдної системи найчастіше проводять з використанням методів радіоімунного (PIA) та імуноферментного аналізів (ІФА). Обидва методи мають приблизно однакову чутливість. Реактиви для методу PIA є істотно дешевшими, однак термін їх використання коротший. Натомість, до переваг методу ІФА слід зарахувати екологічну чистоту, дешевизну обладнання та можливість більш гнучкого використання. Методи імунофлюоресцентного та імуноелектрохімічного аналізу, котрі віднедавна використовують для визначення гормонів, є істотно чутливішими, але й істотно дорожчими.

Профіль щитовидної залози

Трийодтиронін (T_3) та тироксин (T_4) — основні тироїдні гормони. За хімічною структурою це похідні амінокислоти тирозину.

Основні фізіологічні ефекти — різноманітний вплив на процеси синтезу білка, росту і диференціації клітин, дозрівання ЦНС та скелета, перебігу окисно-відновних процесів, теплопродукції, серцево-судинної діяльності. Крім того, рівень цих гормонів впливає на м'язовий тонус, глибокі сухожильні рефлекси, зрілість епідермісу.

Слід мати на увазі, що вся кількість T_4 секретується щитовидною залозою, тоді як лише 1/3 визначеного в сироватці T_3 безпосередньо походить із щитовидної залози, решта 2/3 — з дейодизованого T_4 в периферичних тканинах.

Нині в практиці частіше використовують набори реактивів, котрі дають інформацію про загальну кількість T_3 або T_4 у сироватці крові (тобто суму вільного гормону та зв'язаного з білками).

Однак інформативнішими є показники вільних T_3 та T_4 (vT_3 , vT_4 ; англійські аббревіатури — fT_3 , fT_4). Їх основна перевага — відсутність впливу змінної концентрації тироксин-зв'язуючого глобуліну (див. далі). Раніше для непрямого визначення концентрації вільних T_3 та T_4 використовували тест абсорбції T_3 іонообмінними смолами (T_3 resin uptake) з наступним вираховуванням індексів вільного T_4 та T_3 , або паралельно із загальними T_4 та T_3 визначали рівень ТЗГ. З появою наборів PIA та ІФА для безпосереднього визначення vT_3 та vT_4 ці тести втрачають практичне значення.

Покази для визначення T_3 і T_4 в крові:

- підозра на гіпо- або гіперфункцію щитовидної залози;
- контроль за ефективністю терапії гіперфункції щитовидної залози. При цьому слід мати на увазі, що основним маркером гіперфункції є підвищений рівень T_3 .

Реверсний T_3 (rT_3 , англійська аббревіатура — rT_3) — третій гормон щитовидної залози. Він також утворюється з T_4 шляхом дейодизації, але дещо відмінної; rT_3 є значно слабшим за T_3 і T_4 . Рівень rT_3 є високим у пренатальному періоді (у плода). Після народження рівень rT_3 знижується, а рівень T_3 зростає до нормальних величин. На тлі важких нетироїдних захворювань може зростати рівень rT_3 поряд із зниженням T_3 та нормальними показниками T_4 і ТТГ.

Клінічне визначення має обмежене значення.

Таблиця 1.

Медичні препарати, які можуть впливати на рівень тироїдних гормонів

Назва препарату	Характер впливу
Аміодарон (Кордарон)	Викликає гіпо- або гіпертироз, порушуючи метаболізм T_4 (підвищує або знижує загальний T_4 та vT_4)
Карбамазепін (Епітол, Тегретол)	Знижує загальний T_4 та vT_4
Допамін (Допастат, Інтропін)	Подавляє продукцію ТТГ
Естрогени	Підвищують рівень загального T_4
Глюкокортикоїди	Подавляють продукцію ТТГ; блокують перетворення T_4 у T_3 (знижують загальний T_3 та vT_3)
Йод та протикашлеві мікстури з йодом	Викликають гіпотироз шляхом пригнічення синтезу та виділення тироїдних гормонів (знижують загальний T_4 та vT_4)
Літій	Блокує виділення T_4 та T_3 (знижує рівні загальних та вільних T_3 і T_4); підвищує рівень ТТГ
Фенітоїн (Ділантін), Саліцилати	Знижують рівень загального T_4 , порушуючи процес зв'язування T_4 білками плазми
Пропранолол (Індерал), на відміну від інших бета-блокаторів	Пригнічує перетворення T_4 у T_3 (знижує рівень загального T_3 та vT_3)

Тиротропний гормон гіпофізу (ТТГ, англійська аббревіатура — TSH). За хімічної структурою це глікопротеїн, котрий продукують тиротрофцити передньої долі гіпофізу.

Гіпофіз дуже чутливий до змін рівня тироїдних гормонів, і підвищення ТТГ може вказувати на початкові стадії функціональної недостатності щитовидної залози або на неадекватну замісну терапію гормонами щитовидної залози ще до того, як знижується концентрація T_4 в сироватці крові. При гіперфункції щитовидної залози відбувається супресія продукції ТТГ, однак „вловити“ ступінь цієї супресії можна лише з допомогою сучасних надчутливих реактивів (т. зв. набори на ТТГ „третього покоління“).

Покази для визначення ТТГ в крові:

- підозра на гіпотироз (в т. ч. субклінічний);
- контроль за ефективністю та адекватністю замісної терапії гіпотирозу;
- підозра на гіпертироз та скринінг функції щитовидної залози (якщо використовуються надчутливі набори реактивів).

Тироглобулін (ТГ, англійська аббревіатура — TG) — білок колоїду, котрий синтезується фолікулярними клітинами щитовидної залози.

Вільний тироглобулін в крові зазвичай не циркулює, і якщо виявляється в сироватці, це може свідчити про порушення нормального функціонування клітин щитовидної залози (напр., при карциномі).

Покази для визначення ТГ:

- підозра на рак щитовидної залози (додатковий діагностичний критерій);
- моніторинг ефективності терапії раку щитовидної залози. Зростання рівня ТГ може бути маркером рецидиву або появи метастазів;
- як індекс кількості тироїдної тканини у немовлят із вродженим гіпотирозом.

Тироксин-зв'язуючий глобулін (ТЗГ, англійська аббревіатура — TBG) — білок, котрий синтезується печінкою і специфічно зв'язує T_4 і T_3 в циркуляції.

Зв'язана з білком фракція циркулюючих T_4 і T_3 складає понад 99% від загальної кількості цих гормонів. Тому навіть незначні зміни рівня ТЗГ можуть призвести до відчутної зміни загального рівня циркулюючих гормонів, навіть якщо вільний (доступний метаболізму) гормон залишається у тій же кількості. ТЗГ також відіграє роль буфера, захищаючи тканини від коливань рівня T_4 .

Низка факторів зумовлює підвищення рівня ТЗГ. Це, зокрема, вагітність, прийом оральних контрацептивів або гепатит. Знижують рівень ТЗГ терапія андрогенами та антиестрогенами, прийом глюкокортикоїдів, захворювання (цироз печінки, нефроз, ентеропатія з втратою білка, важкі форми білково-енергетичної недостатності). Існує вроджене порушення синтезу ТЗГ, зчеплене з X-хромосомою, котре може призводити до сімейного вродженого гіпотирозу.

Отже, у рутинній лікарській практиці тироїдний профіль включає одноразове дослідження крові на:

- ТТГ,
- T_4 або в T_4 ,
- T_3 (при підозрі на гіпертироз).

При оцінці отриманих результатів слід пам'ятати, що багато медикаментів впливають на рівень тироїдних гормонів (табл. 1).

Нормальні величини базальних рівнів основних компонентів тироїдної системи подано в таблиці 2.

Дефінітивні тести**Імунологічні дослідження**

Антитіла до щитовидної залози — це автоантитіла до мікросомальної фракції щитовидної залози (АТ-МФ, інша назва — антитіла до тиропероксидази — АТ-ТПО) та антитіла до тироглобуліну (АТ-ТГ).

Таблиця. 2.
Вікові норми концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові

	ТТГ	Т ₄	вТ ₄	Т ₃	рТ ₃	ТЗГ
Одиниці СІ	МОд/л	нмоль/л	пкмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	мг/л
Вік:						
Пуповинна кров	2.5–17.4	84.9–193	25.7–57.9	0.2–1.3	1.5–7.7	1.5–8.5
1–3 дні	2.5–13.3	141–283	42.4–54.2	1.7–5.0	0.7–4.3	10.0–38.0
1–4 тижні	0.6–10.0	105–221	24.5–29.6	1.8–4.0	0.4–4.4	9.9–31.0
1–12 місяців	0.6–6.3	75.9–209.8	12.0–24.5	1.6–3.8	0.2–2.0	10.2–26.4
1–10 років	0.6–6.3	79.8–135	9.0–23.2	1.4–3.5	0.2–1.2	9.5–25.0
11–20 років	0.2–5.5	65.6–124.8	10.3–29.6	1.2–3.0	0.3–1.3	8.0–21.0
Дорослі	0.2–5.5	60.5–121	9.0–24.5	1.1–2.9	0.4–1.2	7.0–20.4
Коефіцієнти переведення з і в систему СІ	МОд/л= мкОд/мл= ммОд/л	нмоль/л=нг/мл x0,0777 ґ x12,87 мкг/дл	пкмоль/л x0,0777 ґ x12,87 нг/дл	нмоль/л=нг/мл x65,1 ґ x0,0154 нг/дл	нмоль/л=нг/мл x10 ґ x0,154 мг/дл (мг%)	мг/л=нг/мл x10 ґ x0,1 мг/дл (мг%)

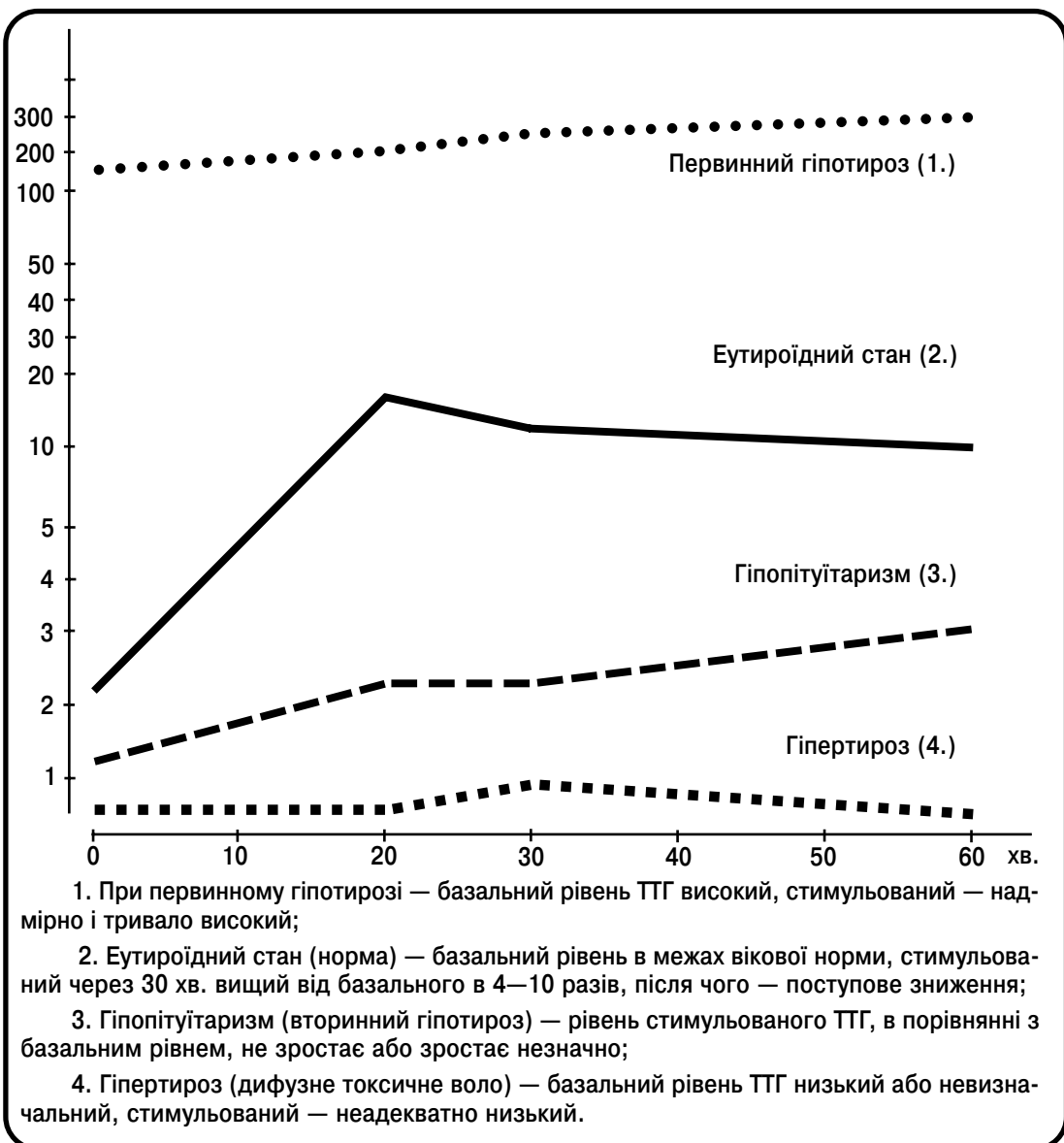
Їх титр зростає $> 1:40$ при захворюваннях, що мають автоімунний механізм виникнення: тироїдиті Гашімото, в меншому титрі — при дифузному токсичному волі (хворобі Грейвса), а також в асоціації з іншими автоімунними захворюваннями.

АТ-МФ є більш специфічними та чутливими.

Покази до визначення:

— підозра на автоімунні захворювання щитовидної залози, передовсім — тироїдит Гашімото.

Антитіла до рецепторів ТТГ, або стимулюючі щитовидну залозу імуноглобуліни (англійські аббревіатури — TSi, TSab, LATS, LATS-P) — це імуноглобуліни класу G, котрі безпосередньо зв'язуються з рецепторами ТТГ і, маючи здатність стимулювати функцію щитовидної залози, викликають її гіперфункцію — дифузне токсичне воло.



Нині визначення проводять переважно з науковою метою. Практичне використання обмежене.

Тест стимуляції тиротропін-рилізінг-гормоном (ТРГ-тест) може бути корисним для діагностики у хворих, у котрих базальні рівні ТТГ та T_3 і T_4 не дають можливості цього зробити.

Процедура: Натще беруть 2–3 мл венозної крові для визначення базального рівня ТТГ (при потребі також — T_3 і T_4). Через ту ж голку дорослим вводять в/в 200 мкг ТРГ (дітям — з розрахунку 7 мкг/кг). Повторний забір крові (1–2 мл) — через 30 хвилин для визначення рівня стимульованого ТТГ. Для виявлення можливих запізнілих реакцій доцільно також провести дослідження ТТГ на 60-й хвилині (при потребі визначають також T_3 і T_4).

Інтерпретація: Ґрунтується на оцінці ступеня зростання рівнів ТТГ у сироватці крові у відповідь на ін'єкцію ТРГ. Можливі варіанти відповіді подано у графічному зображенні.

Однчасне додаткове визначення рівнів T_3 і T_4 на 60-й хв. дає змогу оцінити чутливість щитовидної залози до ТТГ.

Тест може використовуватись як індикатор можливого відновлення функції щитовидної залози після тривалої замісної терапії L-тироксином у хворих з гіпотирозом, що розвинувся на тлі автоімунного тироїдиту.

Тест супресії щитовидної залози трийодтироніном може використовуватися для підтвердження гіпертирозу та допомагає з'ясувати генез останнього (власна гіперфункція щитовидної залози чи інші причини).

У зв'язку з тим, що проведення тесту передбачає повторне внутрішньовенне введення радіоактивного йоду (до і після тижневого прийому трийодтироніну), тест є громіздким і в Україні тепер практично не використовується.

Йод сечі (екскреція йоду з сечею).

Відомо, що близько 80% спожитого йоду виділяється нирками.

Загально визнано, що вміст йоду в сечі < 50 мкг/л вказує на значний дефіцит поступлення йоду в організм, величини від 50 до 100 мкг/л є недостатніми і лише величини понад 100 мкг/л — задовільними. Разом з тим відомо, що екскреція йоду з сечею в окремо взятої особи суттєво змінюється залежно від характеру спожитої їжі. Тому для індивідуальної оцінки цей метод малопридатний. Використовується з епідеміологічною метою в репрезентативних групах населення. Останнім часом частіше проводиться визначення вмісту йоду не в добовій, а в разовій пробі сечі (що суттєво спрощує забір). Розроблено напівавтоматичні аналізатори, котрі, використовуючи невеликі об'єми сечі, проводять визначення вмісту йоду під впливом ультрафіолетового опромінення.

Закінчення в наступному числі журналу.