•

© П. П. ГОНЧАРОВ, 1995

УЛК 616.441-07:616.154:577.175.444

Н. П. Гончаров

# ГОРМОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Создание методов радиоиммунологического (РИА) с целью определения гормонов оказало решающее влияние на развитие современной эндокринологии и прежде всего тиреодологии. Начиная с 1973 г. методы РИА стали рутинными диагностическими методами определения тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ). Однако долгое время они давали возможность определять только фракции гормонов, связанных с транспортными белками, а РИА методы определения ТТГ не позволяли определять его низкие (< 0,1 мМЕ/л) концентрации. Позже были разработаны варианты РИА, основанные на иммунометрическом принципе, с применением твердофазных носителей и моноклональных антител. Это позволило определять наряду с общими Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> также их свободные формы. А именно своболные  $T_4$  и  $T_3$  (с  $T_4$  и с  $T_3$ ) обеспечивают весь спектр биологической активности. Их определение является наиболее информативным в оценке функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. ИРМА принцип позволил повысить чувствительность метода определения ТТТ до 0,16 мМЕ/л. Гакой уровень чувствительности удовлетворял клиницистов в оценке эутиреоидного состояния и гипотиреоза, однако он не позволял дифференцировать нормальный уровень ТТГ от субнормального у больных тиреотоксикозом.

В последнее десятилетие были созданы принципиально новые неизотопные технологии гормонального иммуноанализа. Вначале была разработана система, основанная на использовании флюорометрического метода ("Аркус" или "Дельфия", Финляндия). В качестве меченого компонента используется европий, а регистрация сигнала производится на специально сконструированном флюорометре. Чувствительность этого метода при определении ТТГ была доведена до 0,03 мМЕ/л. Ограничение использования системы "Дельфия" у нас в стране связано с импортом дорогостоящих наборов.

Вторым вариантом неизотопной технологии, который благодаря созданию российско-британской фирмы "Амеркард" полу-

чил распространение у нас в стране, является метод усиленной люминесценции (система "Амерляйт", Всликобритания). Чувствительность метода при определении ТТГ была доведена до <0.04 мМЕ/л, а свободных форм  $T_4$  и  $T_3-до<0.5$  пмоль/л. В основе метода усиленной люминесценции лежит классический конкурентный иммунометрический принцип. В случае определения с $T_4$  и с $T_3$  влияние транспортных связывающих белков ограничено использованием блокирующего агента. Принцип работы метода при определении ТТГ и с $T_4$  схематично изображен на рис. 1 и 2. К принципиальным достоинствам неизотопных методов относится возможность длительного (до 6 мес и более) использования наборов.

В настоящее время определение  $cT_4$  и TTT с использованием сверхчувствительного метода является стратегическим диагностическим подходом к оценке гормонального статуса щитовидной железы. В табл. І приведен пример интерпретации результатов при одновременном определении  $T_4$  и TTT, а на рис. З изображена схема диагностического элгоритма при

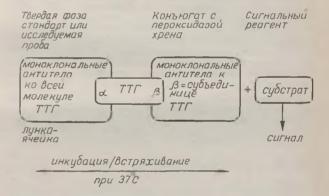
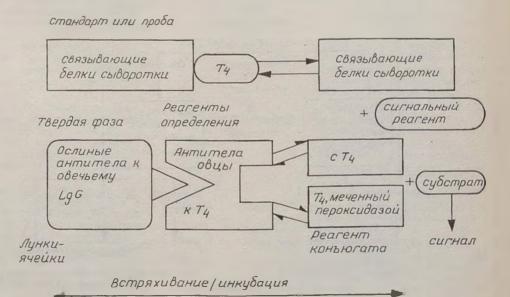


Рис. 1. Принципиальная схема определения ТТ1 методом усиленной люминесценции (система "Амерляйт").



60 мин при 37°С

Рис. 2. Принципиальная схема определения с $\Gamma_4$  методом усиленной люминесценции (система "Амерляйт").

Пример интерпретации результатов при определении ТТГ и с $T_4$  (пределы колебаний содержания ТТГ и с $T_4$  в сыворотке крови злоровых людей, по данным лаборатории гормонального анализа  $\mathfrak{D}$ НЦ РАМН, составляют соответственно  $\mathfrak{0},1$ - $\mathfrak{3},5$  мМЕ/л и  $\mathfrak{9}$ - $\mathfrak{2}5$  пмоль/л)

Копцентрация		Функциональное состояние щитовидной
сТ4, пмоль/л	TTI', MME/R	железы
16	1,2	Эутиреоидное состояние
90	0,1	Гипертиреоз
40	0,5	Начало гипертиреоза? (Возможно, имеет место проведение заместительной терапии?)
2	98	Гипотиреоз
6	2	Начало гипотиреоза? (Несовершенство метода определения ТТГ?)
6	<0,2	Гипопитуитаризм? (Несовершенный метод определения ТТГ?)

использовании в качестве "стратегического" маркера только сТ<sub>4</sub>. Наряду с высокой чувствительностью, специфичностью, точностью к важным достоинствам системы "Амерляйт" необходимо также отнести ее высокую производительность. Один лаборант-оператор может в течение рабочего дня провести определение сТ<sub>4</sub> или ТТГ в 150 образцах сыворотки. Такая эффективность технологии делает ее незаменимой при проведении скрининговых программ, эпидемиологических исследований. При правильно организованной работе одна лаборатория в течение года может выполнить несколько десятков тысяч тестов. В случае использования классического РИА метода определения сТ<sub>4</sub> или ТТТ 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.

К неизотопным методам определения гормонов относятся иммуноферментный вариант, а также чисто люминесцентный иммуноанализ, где в качестве меченого компонента используются акридин, люминол или изолюминол.

### Определение общего тироксина (ТТа)

Содержание ТТ<sub>4</sub> у здоровых людей (эутиреоидное состояние) составляет в среднем 104 нмоль/л (65-160 нмоль/л).

Его концентрация превышает уровень  $T_3$  в 60 раз. Как видно на рис. 4, основным специфическим транспортным белком, который имеет высокую аффинность (сродство) к  $T_4$  и  $T_3$ , является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), хотя его сродство к  $T_4$  в 5 раз выше по сравнению с  $T_3$ . ТСГ циркулирует в крови в концентрации 160 мкг/ми и связывает 75%  $T_4$  и 85%  $T_3$ .

Вторым связывающим белком является преальбумин. Он имеет сравнительно низкую аффинность и связывает 15%  $T_4$  и только 3%  $T_3$ , при этом его сравнительно большая емкость достигается значимой концентрацией (250 мкг/мл).

Трегьим белком, в равной степени (по 10%) связывающим  $T_4$  и  $T_3$ , является альбумин. Его содержание в крови составляет 3,5 мг/мл, поэтому альбумин имеет огромную емкость к тиреоидным гормонам.

Хотя на долю с  $\Gamma_4$  приходится 0,03%, именно не связанная с белком фракция обеспечивает весь спектр его метаболической и биологической активности, включая обеспечение механизма обратной связи регуляции гипоталамус — гипофиз — шитовидная железа.

# Диагностическая значимость определения ТГ4

Количественное определение  $TT_4$  в сыворотке крови до последнего времени служило основным гормональным параметром в оценке функции щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев при клинически выраженном гипертиреозе содержание  $T_4$  в крови общей циркуляции повышено, а при гипотиреозе — снижено. Нормальный диапазон содержания  $TT_4$  при эутиреоидном состоянии составияет 65-160 имоль/л со средним значением 104 имоль/л.

Вместе с тем в ряде случаев уровень TT<sub>4</sub> в крови не отражает функциональное состояние щитовидной железы. К ним относятся:

— изменения связывающей способности гиреоидсвязывающих белков. Например, концентрация  $TT_4$  в крови может быть повышена при увеличении их связывающей способности. Последнее может быть обусловлено генетически детерминированным увеличением содержания  $TC\Gamma$ , а также беременностью, приемом контрацентивных препаратов, содержащих производные эстрадиола, терапией эстрогенами.

В то же время уровень  $TT_4$  в крови может быть снижен за счет снижения связывающей способности  $TC\Gamma$ . К этому приводят следующие патологические состояния: хронические тяжелые заболевания печени, нефротический синдром, генетически детерминированное снижение синтеза  $TC\Gamma$ . Терапия андрогенами также снижает связывающую способность  $TC\Gamma$ . Следует также помнить, что в старческом возрасте у 20% людей с эугиреоидным состоянием снижается концентрация в крови тироксинсвязывающих белков, что в свою очередь ведет к уменьшению уровня  $TT_4$ ;

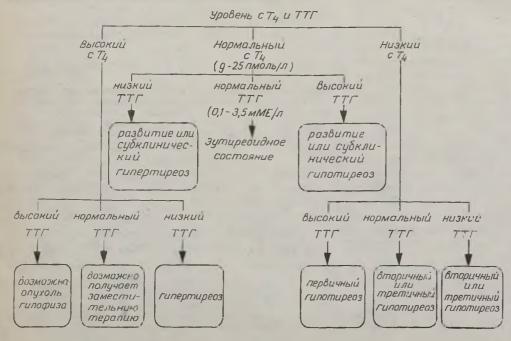


Рис. 3. Схема диагностического алгоритма для оценки гормональной функции щитовидной железы (с использованием высокочувствительного метода определения TTT и  $cT_4$ ).

- в ряде случаев при гипертиреозе содержание  $TT_4$  не изменяется, а уровень  $TT_3$  повышен. Это обусловлено так называемым  $T_3$ -тиреотоксикозом;
- уровень ТТ<sub>4</sub> обычно повышен у новорожденных, а также в ряде случаев пограничных состояний дисфункции щитовидной железы.

Во всех перечисленных случаях необходимо наряду с определением  $\mathrm{TT}_4$  провести анализ общего  $\mathrm{T}_3$ ,  $\mathrm{TC\Gamma}$  и связывающей способности к  $\mathrm{T}_3$ .

### Факторы, искажающие результаты иммуноанализа ТТ4

1. Пробы плазмы больных с липемией могут быть использованы для определения  $TT_4$ , если концентрация триоленна не превышает 60 мг/мл.

В гемолизированных пробах плазмы можно проводить определение при уровне гемоглобина до 2,5 мг/мл. У больных желтухой высокий уровень билирубина ( > 0,5 мг/мл) искажает результаты анализа тироксина.

2. Нельзя использовать мутные пробы плазмы.

Ложно завышенные результаты при определении ТГ<sub>4</sub> могут быть обусловлены некоторыми хроническими заболеваниями крови, в частности миеломами с высоким уровнем IgG.

Необходимо помнить, что полученные результаты с использованием любого диагностического метода можно интерпретировать только в контексте клинической симптоматики, а также других диагностических параметров.

### Определение общего трийодтиронина (ТТ3)

 $T_3$  образуется и секретируется щитовидной железой, но основное количество  $T_3$  образуется вне щитовидной железы при дейодировании  $T_4$ . Уровень  $TT_3$  у здоровых людей с зутиреоидным статусом колеблется от 1,04 до 2,5 нмоль/л (среднее значение 1,7 нмоль/л). Около 99,5%  $T_3$ , циркулирующего в крови, связано с белками. Как и для  $T_4$ , основным транспортным белком.  $T_3$  является  $TC\Gamma$ . Однако его аффинность для  $T_3$  значительно ниже. Приблизительно 80% плазменного  $T_3$  связано с  $TC\Gamma$ , остальные 20% гранспортируются преальбумином и альбумином (по 10%). На долю свободного, не связанного с белком  $T_3$  приходится 0,3%. Свободная фракция  $T_3$  обеспечивает биологическую и метаболическую активность и гем самым сохраняет зутиреоидное состояние.

### Диагностическая значимость TT<sub>3</sub>

В большинстве клинических случаев уровень ТТ<sub>3</sub> коррелирует с содержанием ТТ<sub>4</sub>. Определение ТТ<sub>3</sub> более информативно при тиреотоксикозе, так как в ряде случаев уровень ТТ<sub>4</sub> существенно не изменяется, а концентрация сывороточного ТТ<sub>3</sub> резко увеличивается. Поэтому более адекватным объективным критерием в диагностике тиреотоксикоза является Т<sub>3</sub>. Например, при неизмененной связывающей способности ТСГ и нормальном содержании ТТ<sub>3</sub> возможность диагноза тиреотоксикоза практически исключается.

Как и в случае  $TT_4$ , повышение или снижение уровня  $T_3$  может быть обусловлено генетически детерминированным состоянием, сопровождающимся изменением синтеза  $TC\Gamma$ . В таких случаях требуется определение других маркеров,  $cT_4$ ,  $TC\Gamma$  и  $T_3$ -связывающей способности.

Во время беременности уровень  $TT_3$  повышается, равно как и при приеме эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов. Это, как известно, происходит нараплельно с увеличением концентрации TCT. При мисломе, продуцирующей большое количество IgG, а также при тяжелых заболеваниях печени регистрируются ложно завышенные величины  $TT_3$ . У новорожденных уровень  $T_3$  также повышен. У ножилых мужчин регистрируется небольшое снижение его концентрации. У женщин уровень  $TT_3$  не зависит от возраста. В половине случаев происходит снижение уровня  $TT_3$  после различных хирургических операций. Хронические и острые заболевания также сопровождаются снижением его уровня.

Поэтому определение уровня только  $\mathrm{TT}_3$  в диагностике возможных нарушений функции щитовидной железы является недостаточным. Особенно это касается гипотиреоидного состояния, так как у части пациентов с гипотиреоидным состоянием уровень  $\mathrm{TT}_3$  сохраняется в пределах нормальных коллебаний.

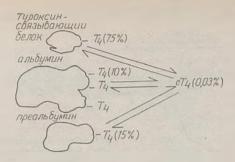


Рис. 4. Белки, связывающие гормоны щитовидной железы.

### Факторы, искажающие результаты определения ТТ3

К ним относятся:

- гемолизированная сыворотка с уровнем гемоглобина > 1.25 мг/мл;
- линемическая сыворотка с уровнем линидов (триглицеридов) > 15 мг/мл;
  - содержание сывороточного билирубина > 0,25 мг/мл.
- В табл. 2 представлены данные о концентрации сывороточных  $TT_4$  и  $TT_3$  при различных функциональных состояниях щитовидной железы.

Высокий уровень  $TT_4$  и  $TT_3$  может встречаться также при передозировке препаратов йода у людей, проживающих в эндемичных по зобу регионах.

### Определение сТ4

В свободной форме в крови общей циркуляции содержится не больше  $0.03\%~T_4$ . Диапазон концентраций, характерный для пормально функционирующей щитовидной железы, составляет 9.0-25 пмоль/л со средним значением 15.7 пмоль/л (система "Амерляйт"). В настоящее время  $cT_4$  является одним из основных определяющих маркеров в оценке функции щитовидной железы.

Первоначально для определения с $T_4$  был создан специальный метод, в основе которого лежит принцип уравновененного диализа. Метод отличается высокой надежностью и точностью. Однако в силу своей трудоемкости он не может ис-

Габлица 2

# Концентрация $\mathrm{TT}_3$ и $\mathrm{TT}_4$ при различных заболеваниях щитовилной железы

Концентрация		Заболевания шитовилной железы
TT <sub>4</sub>	TT <sub>3</sub>	- заоолевания притовидной железы
Нормальная	Высокая	1. Гипертиреоз (Т <sub>3</sub> -токсикоз) Возможна передозировка Т <sub>3</sub> 2. Эугиреоидное состояние с автономно функционирующей тканью щитовидной железы:  - начало рецидива гипертиреоза  - множественные узелки  - тяжелая офтальмопатия 3. Компенсаторное увеличение содержания Т <sub>3</sub> , обуоловленное:  - субклиническим гипотиреозом  - эндемическим зобом  - синдромом Пендреда
Низкая	Низкая	Нарушение на уровне гипотала- мус — гипофиз. Понижена емкость ТСГ
Низкая	Нормальная	Начальные нарушения эутиреоидного состояния
Высокая	Высокая	Гипертиреоз. Повышение емкости ГСГ Передозировка Т <sub>4</sub>
Нормальная	Нормальная	Здоровые люди. Субклинический гипотиреоз

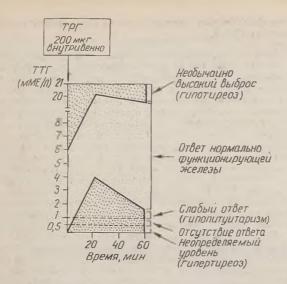


Рис. 5. Интерпретация результатов с ТРГ диагностическим тестом (взятие крови проводится через 20 и 60 мин после введения).

пользоваться в диагностической практике, но служит референтным методом при разработке методов иммуноанализа с $\Gamma_4$ . В настоящее время по основным параметрам (специфичность, чувствительность, воспроизводимость) наиболее совершенным методом определения с $\Gamma_4$  является метод усиленной люминесценции (система "Амерляйт").

При нормально функционирующей щитовидной железе механизмы, осуществляющие регуляцию ее функции, сконструированы таким образом, что содержание с $\mathbf{T}_4$  не зависит от концентрации связывающих белков. Именно это обстоятельство позволяет использовать определение с $\mathbf{T}_4$  в качестве наиболее адекватного и прямого маркера в оценке гормональной функции щитовидной железы.

В случае гипертиреоза уровень с $T_4$  повышается (>25 пмоль/л). При гипотиреозе он снижается (<9 пмоль/л). Повышение уровня циркулирующего с $T_4$  регистрируется у больных, получающих заместительную терапию тироксином.

Независимость уровня с $T_4$  от содержания белков, связывающих тиреоидные гормоны, позволяет использовать его в качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменением концентрации ТСГ. Поэтому анализ с $T_4$  незаменим при беременности, у женщин, принимающих пероральные контрацептивы или получающих эстрогены или андротены, а также у лиц с наследственно обусловленным повышенным или пониженным содержанием ТСГ. Лекарственные препараты (салицилаты, фенитоин), которые искажают результаты определения  $TT_4$ , не влияют на истинное содержание с $T_4$ . В этом принципиальное преимущество определения с $T_4$  по сравнению с  $TT_4$ . Естественно, что в ряде случаев тест с $T_4$  необходимо дополнять другими маркерами:  $TT_3$ , с $T_3$ ,  $TT\Gamma$ . На рис. 4 изображена схема диагностического алгоритма с использованием определения с $T_4$  в качестве стратегического маркера.

# Факторы, влияющие на результаты определения сТ4

Нагревание образцов исследуемого материала за счет денатурирующих белков приводит к увеличению содержания сТ<sub>4</sub>, а также: содержание триглицеридов >3,75 мг/мл, содержание гемоглобина в гемолизированной пробе >1,25 мг/мл, содержание билирубина у больных желтухой >0,125 мг/мл.

Наличие аутоантител к  $T_4$  обусловливает высокий уровень с $T_4$ , который не отражает клинического состояния больного.

## Определение сТ3

 $T_3$  является главным биологически активным тиреоидным гормоном. Около 99,7%  $T_3$  связано с белками и только 0,3% циркулирует в свободной форме. Фракция  $cT_3$  обеспечивает весь спектр метаболической активности.  $cT_3$  является продуктом метаболического превращения  $T_4$  вне щитовидной железы. Необходимо подчеркнуть, что дейодирование  $T_4$  с образованием  $T_3$  идет более интенсивно в переднем гипофизе, чем в периферических тканях. Поэтому определение уров-

ня с $T_4$  в крови имеет большое значение в оценке состояния регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Как и в случае с $\Gamma_4$ , содержание с $T_3$  в крови не зависит от концентрации связывающих белков. Содержание с $T_3$  в сыворотке здоровых людей колеблется от 4 до 8 имоль/л, составляя в среднем 5,6 имоль/л. Его концентрация в 3-4 раза ниже по сравнению с концентрацией с $T_4$ . Установлена хорошая корреляция в поведении с $T_3$  и с $T_4$  у больных с различными нарушениями функции щитовидной железы. Поскольку уровень с $T_3$  не зависит от концентрации связывающих белков, то его определение очень информативно для оценки тиреоидного статуса во всех случаях изменения содержания связывающих белков. Они те же, что перечислены в разделе определения с $T_4$ .

### Факторы, влияющие на результаты анализа сТ3

Они также практически те же, что перечислены в разделе определения  $cT_4$ .

### Функциональная проба с тиролиберином (ТРГ)

В настоящее время проба с ТРГ широко применяется для диагностики заболеваний щитовидной железы. При проведении теста используется отечественный препарат, производное ТРГ, рифотироин в дозе 200 мкг, вводимый внутривенно. Кровь для исследования берут до введения препарата, через 20 и 60 мин после его введения.

Низкий базальный уровень ТТГ и отсутствие его выброса на воздействие ТРГ подтверждают диагноз гипертиреоза, а V незначительный выброс указывает на возможный гипопитуитаризм. Гипотиреоз всегда сопровождается необычайно высоким (20-100 мМЕ/л) уровнем ТТГ при введении ТРГ. На рис. 5 представлены все варианты результатов при проведении теста с ТРГ. При этом необходимо иметь в виду, что некоторые нейротропные фармакологические препараты, особенно допаминергической направленности, могут значительно изменять реакцию аденогипофиза на введение ГРГ. К препаратам, которые снижают ответ гипофиза на введение ТРГ, относятся: кортикостероиды, L-ДОПА, ацетилсалициловая кислота, а к потенцирующим выброс ТТГ - амидарон, теофиллин. Поэтому при проведении пробы с ТРГ необходимо приостановить их прием. Принципиально важное значение проба с ТРГ приобретает для объективной оценки ✓ эффективности антитиреоидной терапии. Адекватный выброс ТТГ свидетельствует о нормализации функции системы гипоталамус - гипофиз -- щитовидная железа. Отрицательные результаты пробы однозначно говорят о неэффективности используемой консервативной терапии. К заболеваниям, при которых значительно снижается реакция гипофиза на ТРГ, относятся болезнь Иценко-Кушинга, тяжелые хронические заболевания почек, диабетическая кетоацидозная кома, психическая депрессия, голодание.

# Определение тиреостимулирующего гормона (ТТГ)

Определение ТТГ наряду со с $\Gamma_4$  является одним из ведущих "стратегических" маркеров при оценке статуса щитовидной железы. ТТГ относится к группе гликопротенновых гормонов. Его молекулярная масса 28 000. Он состоит из двух субъединиц,  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\alpha$ -Субъединица по своей химической структуре идентична  $\alpha$ -субъединицам других гликопротеиновых гормонов человека — ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина (ХГ). Однако необходимо отметить, что количество аминокислотных остатков у  $\alpha$ -субъединицы ХГ на три больше.

В то же время β-субъединицы всех гликопротеиновых гормонов имеют свою индивидуальную химическую структуру, которая определяет их биологическую специфичность.

Синтез и секреция ТТТ по вертикали регулируются гипоталамическим трипептидом — тиролиберином, или тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ). В свою очередь ТТГ воздействует на щитовидную железу, обеспечивая синтез и секрецию  $T_4$  и  $T_3$ . В основе регуляции секреции ТТГ лежит механизм огрицательной и положительной обратной связи: высокие концентрации свободных  $T_4$  и  $T_3$  ингибируют, а низкие — стимулируют выброс ТТГ. Необходимо помнить, что в аденогипофизе дейодирование  $T_4$  с образованием  $T_3$  идет значительно более интенсивно, чем в периферических тканях. Содержание ТГГ в крови не претерпевает значитель-



Рис. 6. Механизм обратной связи в регуляции системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа.

ных изменений на протяжении суток, хотя его уровень несколько выше перед сном. Не выявлено также заметных колебаний в уровне ТТГ в зависимости от возраста. Исключение составляют первые 4-5 дней неонатального периода, когда его уровень высокий.

Содержание ТТГ у людей с эутиреоидным состоянием колеблется от 0,24 до 2,9 мМЕ/л, имеет среднее значение 1,19 мМЕ/л (система "Амерляйт").

В случае гипотиреоза уровень ТГГ повышается. Диагноз полтверждается низкими концентрациями  $\Gamma_4$  и  $\Gamma_3$ . В случае субклинического легкого гипотиреоза, когда уровень с $\Gamma_4$  и  $\Gamma_4$  в крови находится в пределах нормального диапазона, выявление повышенного содержания ТТГ при гипотиреозе деляющее значение. Низкий уровень ТТГ при гипотиреозе свидетельствует о недостаточности гипофиза или гипоталамуса и исключает первичное нарушение функции щитовидной железы.

При гипертирсозе 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.

На рис. 6 схематично показано значение ТТГ, Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в реализации механизма обратной связи при гипертиреозе, эутиреоидном и гипотиреоидных состояниях.

### Факторы, искажающие результаты определения ТТТ

К ним относятся:

- мутная сыворотка;
- присутствие в сыворотке форменных элементов крови;
- уровень триолеина > 60 мг/мл;
- гемолиз (уровень гемоглобина > 0,3 мг/мл);
- содержание билирубина > 0,04 мг/мл.

С помощью современных методов определения ТТГ показано, что его уровень не повышается у беременных и у женщин в период менопаузы.

Фармакологические препараты, искажающие результаты определения  $TT\Gamma$ ,  $T_4$ ,  $T_3$ 

1. Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы — Йодиды. Йод в виде йодидов или его органических форм, как известно, входит в целый ряд препаратов или рептеноконтрастных веществ. В некоторых случаях, особенно при аутоиммунных тиреоздитах, йод может индуцировать гипотиреоз, ингибируя синтез и секрецию тиреоздных гормонов. Раннее действие будет проявляться уменьшением уровня в крови свободных форм Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> и небольшим подъемом уровня ТТТ, а также повышенным выбросом ТТТ при пробе с ТРГ. Более редко йодиды могут вызвать тиреотоксикоз, в частности в случае автономного многоузлового зоба.

Препараты лития. Эта группа веществ может подавлять секрецию Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> и снижать превращение Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>. У некоторых больных снижение уровня сТ<sub>4</sub> может сопровождаться повышением уровня ТТГ и последующим уветичением щитовидной железы. Однако может быть и противоположная реакция. Трудпость заключается в том, что реакция щитовидной железы на препараты лития не прогнозируема. Поэтому ряд авторов рекомендуют проведение оценки гормонального статуса щитовидной железы до назначения препаратов лития и через каждые 3 мес в процессе терапии. Наиболее оптимальным вариантом оценки се функции является определение ТТГ и сТ<sub>4</sub>.

Сульфаниламиды. Препараты оказывают слабое супрессивное действие на щитовидную железу. В течение 10 дней приема контримоксазола уровень ТТ<sub>4</sub> и ТТ<sub>3</sub> снижается на 15%. При более продолжительном введении компенсаторно

нарастает выброс ТТГ.

— Салицилаты. Их прием сопряжен со снижением захвата и секреции йода щитовидной железой, а также вытеснением  $T_4$  из его связи с ТСГ, что приводит к повышению уровня с $T_4$ . При приеме 6-8 г ацетилсалициловой кислоты в день в течение недели происходит снижение реакции гипофиза на введение ТРГ до 30%.

 Фенилбутазон. Уровень ТТ<sub>4</sub> и сТ<sub>4</sub> при приеме этого препарата уменьшается за счет снижения их синтеза.

 Фенклофенак. Его применение формирует субнормальные концентрации сТ<sub>4</sub> и сТ<sub>3</sub>.

2. Препараты, ингибирующие дейодирование T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub>

— Стероиды. Большие дозы дексаметазона (16 мг в день в течение 2,5 дней) значительно снижают превращение  $T_4$  в  $T_3$  с увеличением концентрации реверсивного  $T_3$ . Они снижают базальный уровень ТТГ и реакцию на ТРГ.

— Радиографические контрастные вещества. Пероральное использование орографина для колецистографии значимо ингибирует дейодирование  $T_4$ . В этом случае в конечном результате содержание  $cT_4$  повышается, а уровень  $cT_3$  остается нормальным.

— Амиодарон (кордарон X). Спустя 1 или 2 нед после назначения уровень TTT увеличивается почти в 3 раза, в то время как содержание  $TT_4$  остается нормальным, а уровень  $TT_3$  резко снижается.

-  $\beta$ -Блокаторы. Например, один из этих блокаторов, пропранолол, существенно замедляет конверсию  $T_4$  в  $T_3$ . Другие препараты (альпренолол, атенолол, метопролол) дают подобный эффект.

— Фуросемил. В значительных дозах этот диуретик вызывает снижение уровня  $\mathrm{TT}_4$  и  $\mathrm{cT}_4$  и последующее повышение концентрации  $\mathrm{TT}\Gamma$ .

Вещества, нарушающие катаболизм тиреоидных гормонов

Фенитоин усиливает катаболизм  $T_4$  через соответствующие ферментные системы печени. Длительное применение препарата при эпилепсии требует наблюдения за функцией щитовидной железы. $\checkmark$ 

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. De Groot L. I., Larsen P. R., Refetoff M. D., Stanbury J. B. The Thyroid and its Diseases. 5-th Ed. Chichester, 1984.
- Hamburger J. J. Problems in Clinical Thyroidology. Limited Ed. – 1977.
- Labhart A. Clinical Endocrinology; Theory and Practice. 1986.
- 4. Mardel R. J., Gamlen T. R. Thyroid Function Tests in Clinical Practice. Bristol, 1984.

Поступила 20.06.94