

Значение определения свободных фракций тиреоидных гормонов в сыворотке крови для диагностики функции щитовидной железы

Т.В. Лобачевская

канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, директор по клинической работе клинико-диагностической лаборатории «Глобус Мед», г. Санкт-Петербург

Определение концентрации общего Т4 и Т3 в сыворотке крови и оценка их свободных фракций уже довольно давно стали наиболее распространенными диагностическими методами в тиреологии. Почему же современная эндокринология делает акцент на исследование свободных фракций Т3 и Т4 как более информативных маркеров? Для того, чтобы на основании результатов лабораторных тестов сделать верное заключение о функциональной активности щитовидной железы в целом, врач должен представлять себе не только конечный результат в виде некоего отклонения от референсного интервала, скажем, например, концентраций Т3 и Т4 и уровня тиреотропного гормона (ТТГ), но и понимать общие механизмы жизнедеятельности этого эндокринного органа.

Щитовидная железа – самый крупный эндокринный орган, масса которого у взрослых людей составляет в норме 15–20 г. Более того, эта железа обладает просто поразительной способностью к увеличению. При т. н. зобе масса патологически разросшейся щитовидной железы может достичь нескольких сотен граммов.

Для продукции достаточного количества тиреоидных гормонов необходимо поступление в организм экзогенного йода в достаточном количестве (60–75 мкг/сут). Для транспортировки йода продуцируется специальный гликопротеин – тиреоглобулин (ТГ).

Специфические остатки тирозина в составе ТГ йодируются на поверхности апикальных мембран тиреоцитов, образуя монойод- и дийодтирозины. Тиреопероксидаза катализирует связывание друг с другом двух или одной молекулы дийодтирозина и одной молекулы монойодтирозина, что приводит к продукции Т4 и Т3 соответственно [1, 6, 8].

Основная функция щитовидной железы – продукция такого количества тиреоидных гормонов, которое необходимо для адекватного удовлетворения потребности в них периферических тканей организма.

Щитовидная железа – в какой-то степени уникальный орган внутренней секреции, поскольку способна хранить большое количество готовых тиреоидных гормонов, высвобождая их в кровь очень медленно. В среднем за сутки высвобождается не более 1% имеющегося запаса Т3 и Т4. Все этапы синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов стимулируются ТТГ, который секретируется в гипофизе. ТТГ повышает синтез гормонов Т4 и Т3 и их выделение в кровь. Кроме того, этот регуляторный гормон способствует росту и увеличению числа клеток щитовидной железы. Количество синтезируемого гипофизом ТТГ тоже, в свою очередь, подвержено регуляции со стороны гормона гипоталамуса – тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ).

Предполагается, что основным действующим гормоном является Т3, а тироксин является его предшественником – прогормоном, обеспечивающим постоянный запас гормона в малоактивной форме. Т4 связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством в 10 раз более слабым, чем Т3, т. е. преобладающей метаболически активной формой гормона действительно является Т3. Доказательством того, что Т4 скорее служит прогормоном Т3, являются исследования с применением радиологического метода, показавшие, что 80% циркулирующего в крови Т3 является продуктом дейодирования Т4, а 20% непосредственно образуется в щитовидной железе.

Из 42 нмоль трийодтиронина, образующегося в организме в сутки, лишь 5% образуется непосредственно в щитовидной железе, 95% образуется из тироксина [1, 5].

к сведению

Трийодтиронин не единственный продукт дейодирования тироксина. Кроме него, образуется реверсивный (обратный) трийодтиронин (рТ3), который является практически неактивным агентом и образуется в относительно больших количествах при некоторых хронических болезнях. В норме 34% Т4 дейодируется до Т3, 42% – до рТ3, а оставшиеся 24% непосредственно участвуют в регуляции обменных процессов, разрушаются и экскретируются. Содержание рТ3 резко повышается при состояниях, когда необходимо сберечь энергию или предохранить организм от перегрева (при голодании, повышении температуры тела,

заболеваниях печени и почек, а также в пожилом и старческом возрасте). Определение сывороточного уровня рТЗ помогает при диагностике гипер- и гипотиреоза, связанных с нарушениями дейодирования тироксина. Он повышен при болезни Грейвса и понижен при гипотиреозе.

Большинство йодтиронинов плохо растворяются в воде, вследствие чего обычно находятся в плазме в виде комплексов с белками. Так, Т4 преимущественно связан с тироксин-связывающим глобулином – ТСГ (75–80%), транстиретином и альбумином, аналогично связан и ТЗ.

Несвязанными, или свободными, остаются только 0,04% Т4 и 0,40% ТЗ, и именно эти их количества могут проникать в клетки-мишени [9].

к сведению

Поскольку ТСГ – основной белок плазмы, связывающий тиреоидные гормоны, изменения его количества или способности к связыванию могут сильно влиять на концентрации этих гормонов в крови даже на фоне их неизменной продукции и высвобождения. Скорость удаления ТСГ из плазмы крови и поведение этого белка при изоэлектрофоретическом фокусировании определяются степенью его гликозилирования [11]. ТСГ с повышенным содержанием остатков сиаловых кислот (и следовательно, отрицательно заряженный) устраняется из крови медленнее, чем молекулы ТСГ с положительным зарядом. Сыворотка крови беременных, а также женщин, применяющих пероральные контрацептивы, больных острым гепатитом содержит повышенные количества ТСГ с повышенным содержанием остатков сиаловых кислот [10].

Клинический случай:

На приеме у врача общей практики в медицинском центре пациентка 36 лет, в течение полутора лет принимает оральные контрацептивы, последнее время появились жалобы на сонливость, утомляемость, нарушение концентрации внимания, склонность к отекам. За последние полгода – прибавка в весе около 3 кг. Назначены лабораторные исследования: оценка уровня ТТГ, гормонов щитовидной железы и их свободных фракций. Исследование проводилось с использованием наборов реагентов фирмы «Алкор-Био» (г. Санкт-Петербург): «ТироидИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тироксин», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-свободный Т4», «ТироидИФА-свободный ТЗ».

В результатах исследования (ТТГ – 5,2 мкМЕ/мл (0,23–3,4), Т4 общ – 160 нмоль/л (53–158), ТЗ общ – 2,9 нмоль/л (1,0–2,8), Т4 св – 10,9 пмоль/л (10–23,2), ТЗ св – 4,2 пмоль/л (2,5–7,5)) мы видим достаточно высокие значения общего Т4. Однако свободные фракции ТЗ и Т4 в данном случае отражают истинную концентрацию тиреоидных гормонов у данной пациентки и в совокупности с повышенным уровнем ТТГ отражают картину развивающегося субклинического гипотиреоза. Обычно кон-

центрации свободного Т4 и ТТГ в сыворотке крови при заместительной терапии субклинического гипотиреоза быстро нормализуются, а концентрация свободного Т3, которая при данной патологии изначально нормальная, практически не меняется. Таким образом, на основании разбора этого клинического случая можно предположить, что половые гормоны стероидного типа (в данном случае в большей степени эстрогены) повышают концентрацию ТСГ.

Другими факторами, влияющими на количество и качество ТСГ в крови, могут быть сепсис и состояние после пребывания пациента в условиях искусственного кровообращения [13]. В таких ситуациях активируются сериновые протеазы полиморфноядерных лейкоцитов, которые частично разрушают этот гликопротеин. В результате константа связывания ТСГ и Т4 значительно падает [9].

Преимущества определения свободных фракций щитовидной железы для диагностики патологических изменений хорошо выявляются на примере больных с наследственной дисальбуминемической гипертироксинемией [12, 14]. При этом аутосомно-доминантном нарушении в крови больных накапливается минорный вариант альбумина, который способен с высокой аффинностью связывать Т4, но совсем не способен связывать Т3. В результате в крови возрастает общее содержание Т4 (в среднем до 170 нмоль/л), тогда как количество свободного Т4 и свободного и общего Т3 остается в норме. Носители этой патологии не имеют клинических признаков нарушения функций щитовидной железы.

В таблице представлен перечень заболеваний и состояний, приводящих к изменениям в связывании тиреоидных гормонов, главным образом с ТСГ; в таких случаях определение общей концентрации тиреоидных гормонов чаще всего неинформативно.

Таблица

Состояния/заболевания, приводящие к изменениям в связывании тиреоидных гормонов с тироксинсвязывающим глобулином

Связывание усилено	Связывание ослаблено
Беременность	Применение андрогенов
Гиперэстрогения	Большие дозы глюкокортикоидов
Лечение тамоксифеном	Акромегалия
Прием оральных контрацептивов	Нефротический синдром
Острая перемежающаяся порфирия	Большинство системных заболеваний
Инфекционный гепатит, хронический гепатит на стадии обострения	Повышенная активность
Биллиарный цирроз печени	аспарагиназы
Наследственные заболевания (семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия)	Инттоксикация, лихорадка
ВИЧ-инфекция	

Удивительно, как часто, особенно учитывая общедоступность недорогих высокочувствительных и специфичных лабораторных тестов, не выявляются случаи очевидного и тяжелого гипотиреоза. Исследование уровня ТТГ и свободных фракций Т4 и Т3 – оптимальный диагностический скрининг функциональной активности щитовидной железы.

Если вероятность гипотиреоза представляется весьма высокой (у больного зоб) и стоит вопрос о дифференцировании первичного и вторичного («центрального») происхождения заболевания, обязательно следует провести определение концентрации свободного Т4. По мере прогрессирования гипотиреоза концентрация ТТГ возрастает (причем настораживающим следует считать повышение более 2,50 мкМЕ/мл), тогда как концентрация свободного Т4 снижена (субклинические формы имеют концентрацию около 10–11 пмоль/л). Можно предположить, что длительное сохранение нормального уровня свободной фракции Т3 в крови обусловлено как его постоянной продукцией из Т4, так и активацией продукции Т3 в оставшихся активными тиреоцитах под действием ТТГ.

Следует обратить внимание на тиреоидный статус при хронической почечной недостаточности. Это состояние может сопровождаться развитием анорексии, апатии, отечности вокруг глаз, желтушностью кожи и анемией, что иногда заставляет врача заподозрить гипотиреоз и направить больного на исследование с проведением специфических тестов. При нефротическом синдроме бледность кожных покровов, отечность, гиперхолестеринемия и снижение скорости обменных процессов прямо указывают на возможный гипотиреоз. Часто у таких больных из-за потери значительной доли ТСГ с мочой падает и общая концентрация Т4 в сыворотке (в среднем около 40–45 нмоль/л). Только концентрации свободного Т4 и ТТГ в сыворотке обычно остаются в пределах нормы [9, 3].

При пернициозной анемии и некоторых психических заболеваниях могут наблюдаться бледность кожи, чувство онемения и покалывания в конечностях, как при гипотиреозе [9]. Нередко подозревают наличие гипотиреоза у больных, находящихся в тяжелом состоянии вследствие той или иной системной патологии, особенно если это больные преклонных лет [15]. В таких случаях общая концентрация Т4 нередко бывает ниже нормы, причем иногда значительно (менее 38–40 нмоль/л). В то же время концентрация свободного Т4 обычно нормальна, вплоть до терминальных стадий присутствующей патологии.

В клинических случаях, сопровождающихся тиреотоксикозом (например болезнь Грейвса), лабораторные показатели обычно соответствуют патофизиологическим сдвигам. Концентрация ТТГ в сыворотке крови больного чаще всего значительно ниже нормы, а концентрации тиреоидных гормонов увеличены. При этом относительный прирост со-

держания свободных Т3 и Т4 выше, чем прирост общего количества этих гормонов в крови [3, 7]. При субклиническом тиреотоксикозе концентрация общего Т4 может не выходить за пределы нормальных значений 150–158 нмоль/л, однако концентрация свободного Т4 в таких случаях достигает верхней границы референтного интервала – от 23 пмоль/л и выше. Ориентируясь на значения свободных фракций гормона, врач-клиницист в таких случаях делает вывод о прогрессировании заболевания и меняет терапевтическую тактику.

Определение свободных фракций тиреоидных гормонов является основным в алгоритме оценки функции щитовидной железы. Не связанные с белками фракции обеспечивают весь спектр их метаболической и биологической активности, включая обеспечение механизма обратной связи регуляции гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа.

Список использованной литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тироидология. Медицина, 2007. 816 с.
2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология. 3-е издание, испр. и доп. СПб: СпецЛит, 2011. 424 с.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е издание. Питер, 2006. 386 с.
4. Варварина Г.Н., Рунов Г.П. Гипоталамо-гипофизарные синдромы: Методическое пособие. Нижний Новгород, 2010. 54 стр.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
6. Долгов В.В., Шабалова И.П., Селиванова А.В. с соавт. Щитовидная железа. Гормональные, биохимические исследования, цитологический атлас. М.–Тверь: «Триада», 2009. 132 стр.
7. Петунина Н.А., Трушина Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 216 с.
8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. Кн. 1. М.: БИНОМ, 2010. 464 с.
9. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 385 с.
10. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 416 с.
11. Ain K.B., Mori Y., Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 65. P. 689–696.
12. Docter R., Bos G., Krenning E.P. et al. Inherited thyroxine excess: a serum

abnormaliy due to an increased affinity for modified albumin // Clin. Endocrinol. 1981. Vol. 15. P. 363–371.

13. *Jirasakuldech B., Schussler G.C., Yap M.G. et al.* A characteristic septin cleavage product of thiroxine-binding globulin appears in sepsis sera // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 3996–3999.

14. *Mendel C.M., Cavalieri R.R.* Thiroxine Distribution and metabolism in familial dysalbuminemic hiperthyroxinemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. Vol. 59. P. 499–504.

15. *Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A. et al.* The aging thireoid // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. P. 686–715.