

WHO/DIL/00.4
RUSSIAN
Original: ENGLISH
Distr.: Limited



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

К.К. Хойк, А.Каллнер, А.С. Канагазабапати, В. Ризен

ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ (НАБЛЮДЕНИЕ)

ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Редакторы – Н.Д.Тронько и Г.Н. Сушкевич

Женева 2001

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	5
1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
2. ВВЕДЕНИЕ	11
2.1 Заболевания щитовидной железы	11
2.2 Лабораторная диагностика	12
2.3 Нетиреоидное заболевание (НТЗ) (Псевдодисфункция щитовидной железы)	13
3. ПРИНЦИПЫ ИЗМЕРЕНИЙ	14
3.1 Общие аспекты, касающиеся исполнения иммунологических анализов	14
3.2 Измерения <i>in vitro</i>	15
3.3 Измерения <i>in vivo</i>	15
3.3.1 Функциональные тесты	17
3.3.2 Диагностические методы визуализации щитовидной железы	17
4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ТЕСТОВ	18
4.1 Аспекты, учитываемые до проведения анализов	18
4.2 Спецификации процедур измерения	19
5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	20
6. ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ	23

СОКРАЩЕНИЯ

КВ	коэффициент вариации
ЭДТА	этилендиаминтетраацетат (натриевая или калиевая соль)
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
СТЗ	свободный трийодтиронин
СТ4	свободный тироксин
ХГч	человеческий хорионический гонадотропин
МЭП	Международный эталонный препарат
ЛГ	лютеотропный гормон, лютеотропин
мЕд	миллиединицы (международные)
СМНИ	Совет по медицинским научным исследованиям
НТЗ	Нетиреоидное заболевание (заболевание, не связанное с щитовидной железой)
ТГ	тиреоглобулин
АтТГ	антитела к тиреоглобулину
ТПО	тиреоидная пероксидаза
АтТПО	микросомальные антитела/ антитела к тиреодной пероксидазе
ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон, тиреолиберин
АтРТ	антитела к рецепторам тиреостимулирующего гормона (ТТГ)
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЗ	трийодтиронин
Т4	тироксин
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

1. Определения

Требования, предъявляемые при аккредитации (accreditation specification or requirement): аналитические и производственные цели, описанные посредством неопределенности измерения, затрат времени, диагностической информативности и т.д.

Точность (accuracy): близость результата измерения к истинному значению измеряемой величины.

Примечание: 1. Точность является качественной характеристикой.
2. Термин прецизионность не следует использовать вместо термина «точность».

Анализируемый компонент (analyte): компонент, указанный в названии измеряемого количества (измеряемой величины).

Смещение (bias): систематическая погрешность показаний измерительного прибора.

Примечание: Смещение показаний измерительного прибора обычно оценивается посредством усреднения погрешности при определенном количестве повторных измерений.

Калибровка (calibration): набор операций, которые при заданных условиях устанавливают соотношение между показаниями измерительного прибора или системы измерений, либо величинами, представленными мерой вещества, и соответствующим известным значением измеряемой величины.

Примечание: 1. Результат калибровки позволяет провести оценку погрешности показаний измерительного прибора, измерительной системы, меры вещества или передачу величин отметкам на условных шкалах.
2. Калибровка может определять и другие метрологические свойства. Результат калибровки может быть записан в документе, иногда называемом сертификатом калибровки или отчетом о калибровке.
3. Результат калибровки иногда выражается как калибровочный фактор или серия калибровочных факторов в виде калибровочной кривой (VIM*6.13).

*International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, ISO, Geneva, 1993

Калибровочная функция (calibration function): сигнал измерительной системы как функция указанного значения измеряемой величины.

Примечание: 1. Калибровочная функция может быть представлена в виде уравнения, в простейшем случае - с калибровочным фактором или в виде аналитической калибровочной кривой (иногда называемой «аналитической кривой» или «стандартной кривой»)
2. Указанное значение может быть установленным значением референтного материала.

Сертифицированный референтный материал (certified reference material -CRM): имеющий сертификат референтный материал, одна или более величин свойств которого сертифицированы посредством процедуры, устанавливающей прослеживаемость по отношению к точно воспроизведенной единице, в которой выражается величина свойства и для которой каждая сертифицированная величина характеризуется неопределенностью при установленном доверительном уровне. (ISO Guide 30:1992, VIM 6.14)

Внешняя оценка качества (external quality assessment): проверка результатов измерений или наблюдений, проведенная в определенном учреждении путем сравнения с результатами, полученными в других учреждениях на том же материале, предоставляемом учреждением-организатором внешней оценки качества, которое также проводит статистическую обработку полученных данных.

Примечание: 1. Другой термин - "межлабораторное сравнение результатов исследований". (ISO/IEC Guide 2:1986,12.5)
2. «Внешняя оценка качества» является предпочтительным термином в лабораторной медицине

Внутренний контроль качества (internal quality control): методики и виды работ, которые проводятся на рабочих местах для того, чтобы убедиться в выполнении требований к качеству обслуживания.

Измеряемая величина (measurand): физическая величина, измеряемая или измеренная в соответствии с основной целью измерительной задачи.

Измерение (measurement): совокупность операций для определения величины измеряемого количества. (VIM 2.1)

Процедура измерения (measurement procedure): совокупность операций, описанных с помощью подробных терминов и используемых при выполнении конкретных измерений в соответствии с данным методом. (VIM 2.5)

Измерительный сигнал (measurement signal): количество, представленное измеряемой величиной и функционально относящееся к ней. (VIM 2.8)

Измерительная система (measuring system): полная совокупность измерительных приборов и другого оборудования, объединенных для выполнения специальных измерений. Система измерения может также включать в себя материалы, такие, как химические и/или биологические вещества. (VIM 4.5)

Курирующая лаборатория (mentor laboratory): лаборатория, которая отвечает за установление прослеживаемости результатов по отношению к референтному материалу в одной или нескольких лабораториях и помогает в обучении и развитии этих лабораторий.

Наблюдение (observation): совокупность операций, проводимых с объектом, для классификации его свойства в соответствии с номинальной или качественной шкалой.

Организационная структура (organizational structure): обязанности, руководство и характер взаимоотношений, в соответствии с которыми организация выполняет свои функции. (ISO 8402)

Прецизионность (precision): близость независимых результатов измерения друг к другу в заданных условиях.

Примечание: 1. Прецизионность измерений может быть оценена по качественной шкале как "низкая, средняя, высокая".
2. Прецизионность обычно выражается количественно при статистических измерениях посредством обратной концепции - "непрецизионность измерений" (imprecision of measurements).
3. Прецизионность зависит только от распределения "случайных погрешностей измерения" (random errors of measurement).

Принцип измерения (principle of measurement) - научное обоснование метода измерения. (VIM 2.3)

Свойство (property), в общем смысле: Характеристика явления, тела или вещества, которая может быть определена количественно

Примечание: Все свойства могут быть отнесены к разряду количественных или качественных, но "измеряемые свойства" в общем понимании принадлежат к разряду различий или величин отношения.

Качество (quality): совокупность черт и характеристик продукта или обслуживания, которые влияют на способность этого продукта или обслуживания удовлетворять существующие или предполагаемые потребности. (ISO 8402)

Гарантия качества (quality assurance): все планируемые и систематически выполняемые действия, необходимые для обеспечения уверенности в том, что продукт или обслуживание будут удовлетворять данным требованиям к качеству (ISO 8402).

Управляющий по вопросам качества (quality manager): сотрудник или сотрудники, несущие ответственность за гарантию качества внутри лаборатории. Этот сотрудник назначается заведующим лабораторией и контактирует непосредственно с руководством. Желательно, чтобы управляющий по вопросам качества был сотрудником лаборатории и отвечал в большей степени за выполнение исследований, чем за административную работу.

Управление качеством (quality management): часть работы по общему руководству, которая определяет и внедряет политику качества. (ISO 8402)

Руководство по качеству (quality manual): документ, устанавливающий политику качества, систему качества и обеспечение качества в организации.

Примечание: Руководство по качеству может включать в себя другие документы, относящиеся к организации качества в лаборатории. (ISO/IEC Guide 25)

План обеспечения качества (quality plan): документ, регламентирующий порядок работы (кто и как), организацию кадров и материальной базы (кто и с чем) и

последовательность (когда и в каком порядке) мероприятий, имеющих отношение к лаборатории (в частности). (ISO 8402)

Политика качества (quality policy): общие намерения и направления в обеспечении качества работы организации в том виде, как они выражаются ее руководством. (ISO 8402)

Система качества (quality system): организационные структуры, области ответственности, методы, процессы и ресурсы, необходимые для внедрения управления качеством. (ISO 8402)

Количество (quantity), измеряемое или физическое: характеристика явления, тела или вещества, которая может быть выявлена качественно и определена количественно.

Референтный материал (reference material): материал или вещество, одно или более свойств величин которого достаточно однородны и хорошо установлены для использования калибровки аппарата, оценке методики выполнения измерений или передачи установленных значений материалам. (ISO Guide 30:1992, VIM 6.13)

Сравнение результатов анализа разделенной пробы от пациента (split patient sample comparison): сравнение результатов измерений или наблюдений в различных лабораториях аликвот реальной пробы пациента. Это может выявить эффекты матрикса, которые, в ряде случаев, сильно влияют на результаты определенных методов анализа, а также определить корректирующие меры при выявлении смещения.

Анализ (test): техническая операция, которая состоит из определения одной или более характеристик или функций данного продукта, материала, оборудования, организма, физического явления, процесса или обслуживания в соответствии с определенной методикой.

Примечание: Результат анализа обычно записывают в документе, иногда называемом отчетом об анализе или сертификатом анализа. (ISO/IEC Guide 2:12.1)

Прослеживаемость (traceability): свойство результата измерения или величины стандарта, которое может быть соотнесено с данными средствами сравнения, как правило, национальным или международным стандартами, посредством проведения непрерывной цепи сравнений, каждое из которых имеет установленную неопределенность. (VIM 6.10)

Правильность (trueness): близость между средним значением величины, полученной из большого числа результатов измерения, и истинным значением.

Примечание: 1. Правильность измерения может быть выражена по качественной шкале как "низкая, средняя, высокая".
2. Правильность обычно выражается количественно с помощью статистического понятия "смещение", которое является обратным по отношению к правильности.

Подтверждающее исследование (verification): подтверждение путем исследования и обеспечение доказательства того, что специфические требования выполняются.

Примечание: В контексте эксплуатации измерительного оборудования, данный термин используется в значении "поверка", которая предоставляет возможность проверить, что

отклонения значений, определенных с помощью измерительного прибора от соответствующих известных значений измеряемого количества, существенно меньше, чем максимально допустимая погрешность, определенная стандартом, нормативным документом или подробной инструкцией к средству измерения. В результате "поверки" принимается решение об использовании в работе, регулировке, ремонте, применении для менее точных измерений или заключении о том, что оборудование устарело. Во всех случаях требуется сохранение записи о проведенной "поверке" в учетной документации каждого измерительного прибора.

2. ВВЕДЕНИЕ

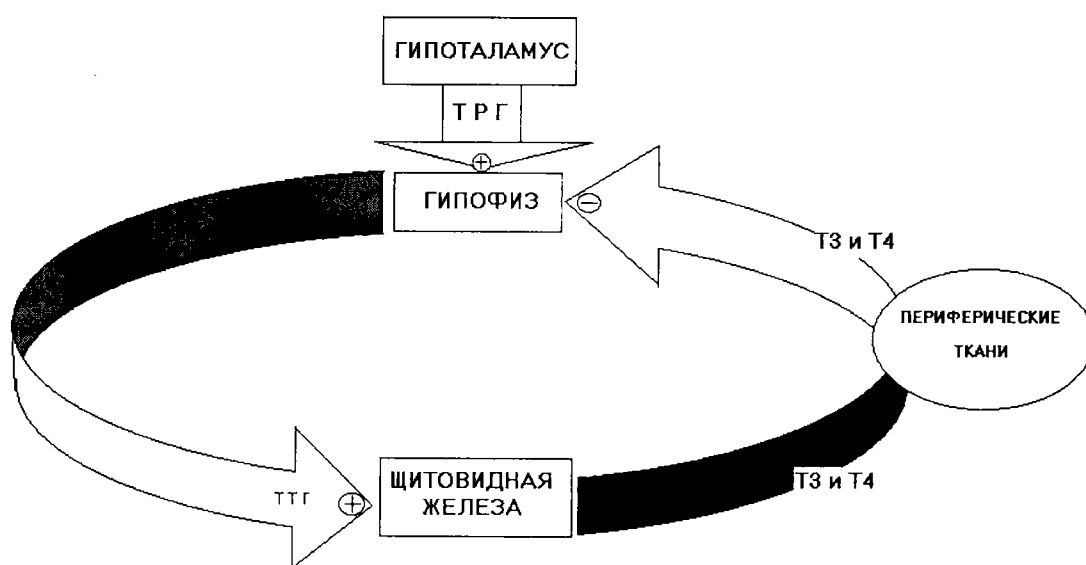
2.1 Заболевания щитовидной железы

Во всем мире заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенной эндокринной патологией и занимают второе место после диабета. Гиперфункция щитовидной железы – гипертиреоз, а также гипофункция – гипотиреоз встречаются у 2% и 1% населения соответственно. Распространенность среди мужчин составляет одну десятую часть распространенности среди женщин. Гипер- и гипотиреоз могут быть проявлениями заболеваний щитовидной железы, могут быть вторичными в результате нарушения функции гипофиза, или третичными в результате нарушения функции гипоталамуса. По причине йодной недостаточности в пище, в эндемичных областях распространенность зоба или активных узлов щитовидной железы может достигать 15%. В щитовидной железе могут развиваться различные типы опухолей, и она может повреждаться эндогенными антителами (аутоантитела).

В результате йодной недостаточности или действия на щитовидную железу блокирующих агентов, тяжелый гипотиреоз у матери при отсутствии лечения может привести к развитию кретинизма у новорожденных. Распознавание этой патологии является делом первостепенной важности. Поэтому во многих странах скрининг новорожденных путем определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) стал обязательным. Взятие крови должно проводиться в первые два дня или на 5-7 день после рождения. Вторичный врожденный гипотиреоз встречается очень редко и не может быть диагностирован при скрининге новорожденных путем измерения уровня ТТГ.

Рисунок 1. Принцип обратной связи в регуляции гормонов щитовидной железы

Тонкая регуляция функции щитовидной железы осуществляется по принципу обратной



связи. Гипофиз продуцирует тиреотропин (ТТГ), который стимулирует щитовидную железу производить и

выделять тироксин (Т4). Более 99% тироксина в плазме связывается белками плазмы (тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин (транстиренин) и альбумин) и транспортируется в связанной форме. Менее 1% тироксина циркулирует в свободной форме (Т4своб.). Суммарное содержание связанного и свободного Т4 составляет общий тироксин (Т4). На периферии тироксин дейодирован в трийодтиронин (Т3). Активными гормонами щитовидной железы являются свободный Т3 и свободная фракция Т4. Петля обратной связи замыкается действием Т3 и Т4 на гипофиз. Таким образом, гиперфункция щитовидной железы подавляет продукцию ТТГ и наоборот, гипофункция щитовидной железы стимулирует гипофиз производить больше ТТГ (Рисунок 1).

Болезни щитовидной железы являются серьезными заболеваниями и даже могут угрожать жизни больного, но обычно поддаются лечению, контролю и излечению. Признаки и симптомы явного гипер- и гипотиреоза хорошо известны и обычно без труда диагностируются. В то время, как субклинические состояния имеют неявные клинические проявления и могут имитировать другие болезни. Заболевания, не связанные с щитовидной железой, (нетиреоидные заболевания, НТЗ, см. ниже), например, почечная недостаточность, заболевания печени, скоротечные инфекции и болезни метаболизма, могут вызывать адаптивные реакции со стороны щитовидной железы. Кроме того, заболевания щитовидной железы могут только частично быть ответственными за сложную симптоматику. Следовательно, выработка рациональных лабораторных стратегий является чрезвычайно важной для проведения дифференциальной диагностики различных состояний, чтобы выбрать правильный диагноз и лечение.

2.2 Лабораторная диагностика

Эффективные лабораторные стратегии основываются на первичном измерении уровня ТТГ в сыворотке крови при условии доступности методик, определяющих достаточно низкие концентрации гормона. Дифференциальная диагностика заболеваний щитовидной железы требует дополнительного измерения уровней СТ4, СТ3 и аутоантител.

Гормоны щитовидной железы (тироксин, Т4 и трийодтиронин, Т3) участвуют в регуляции энергетического обмена. Для диагностики болезней щитовидной железы были разработаны биохимические и функциональные тесты, например, определение уровня базального метаболизма. В современной медицине эти исследования утратили свое значение, и их заменило прямое определение гормонов. На рисунке 2 схематично представлена типичная интерпретация результатов измерения гормонов. В некоторых случаях биохимическая ситуация может быть более сложной. Так, комбинация пониженных концентраций ТТГ и СТ4 может наблюдаться при заболевании, не связанном с щитовидной железой (НТЗ). Гипофиз стимулируется тиролиберин (ТРГ, тиреотропный рилизинг гормон), продуцируемым гипоталамусом. Однако, измерение этого гормона не играет существенной роли в диагностике заболеваний щитовидной железы.

Рисунок 2. Взаимоотношения между гормонами щитовидной железы и клиническими состояниями



2.2 Нетиреоидное заболевание (НТЗ) (Псевдодисфункция щитовидной железы)

Заболевание, не связанное с щитовидной железой, характеризуется низкой концентрацией сывороточного Т3 и встречается при многих состояниях, включая острые и системные болезни. При НТЗ СТ4 повышен, в то время как ТТГ и Т3 снижены. При выздоровлении повышенный уровень ТТГ может сохраняться в течение месяцев, в то время как уровень Т4своб. часто является низким и уровень СТ3 нормальным. Следовательно, во время острой стадии заболевания проведение биохимических тестов не считается оправданным. Симптомы НТЗ могут развиваться в результате подавленного или сниженного дейодирования Т4, приводящего к низким концентрациям Т3.

3. ПРИНЦИПЫ ИЗМЕРЕНИЙ

3.1 Общие аспекты, касающиеся исполнения иммунологических анализов

Измерение малых концентраций гормонов в сложном спектре сыворотки является трудной аналитической задачей. Для решения этой проблемы применяются методы, основанные на иммунных реакциях между антигенами и специфическими антителами. Различают два вида методов: конкурентные и неконкурентные. Конкурсентные анализы предпочтительнее используются для антигенов с меньшей молекулярной массой, в то время как неконкурентные методы применяют для антигенов с большей молекулярной массой.

При конкурентных анализах взятая проба смешивается с малыми количествами меченного антигена (метка). После последующего добавления специфического антитела образовавшийся комплекс антиген-антитело становится неподвижным, и непрореагировавшая метка удаляется. Сигнал, полученный в ходе последующего измерения, соответствует концентрации исследуемого вещества.

Для идентификации метки пользуются несколькими принципами. Радиоактивный изотоп (^{14}C , ^3H или ^{125}I) может быть введен в молекулярную структуру или соединен с антигеном. В этом случае меченный антиген играет роль метки. При других принципах используют энзимы, флюоресцентные или люминисцентные заменители в качестве нерадиоактивной метки. В настоящее время предпочитают использовать нерадиоактивные методы. Главными их преимуществами являются безопасность в обращении и размещении реагентов, более длительный срок хранения и большее разнообразие в дизайне измерительной процедуры. Во многих странах при использовании методик с радиоактивными изотопами со стороны национальных властей требуется официальное одобрение для приобретения реагентов и разрешение на их применение.

При неконкурентных анализах используют два антитела: одно из них связано с прочной фазой, и второе антитело несет маркер, который может быть энзимом, красителем и др. Неконкурентные методы применяют для измерения больших серий проб; в настоящее время стало доступным оборудование для автоматизированного измерения. В качестве измерительного прибора используют фотометр, люминометр или другой подходящий прибор.

Для измерения СТ4 и СТ3 существуют различные типы иммунологических анализов, аналоговые и двухэтапные. При двухэтапном иммунологическом анализе до того, как антитело реагирует с гормоном-антигеном, производят отделение СТ4 и СТ3 от связывающих гормон белков (главным образом, альбумина и преальбумина) в сыворотке крови. При аналоговом методе не производят отделения гормонсвязывающих белков в сыворотке, и поэтому может случаться нежелательная интерференция. Этим объясняется более высокое качество исполнения двухэтапных иммунологических анализов по сравнению с одноэтапным аналоговым методом.

3.2 Измерения in vitro

Измерение тиреостимулирующего гормона (ТТГ)

Концентрация ТТГ повышена при первичном гипотиреозе и снижена при первичном гипертиреозе. Для диагностики обоих состояний используется один и тот же тест при условии, что измерение проводится в период патологически повышенной или пониженной концентрации ТТГ. Третье и четвертое поколения тестов на ТТГ могут быть использованы для определения концентраций ТТГ 0,01 мЕд/л или менее, а также свыше 20 мЕд/л. Эти методы могут быть калиброваны в соответствии с международным эталонным материалом по ТТГ (IRP 80/558)¹.

Поколение	Предел выявления, мЕд/л
1ое	1 – 2
2ое	0.1 – 0.02
3е	0.01 – 0.02
4е	0.001 – 0.002

В современных тестах, в основном, удалось решить проблему искусственно повышенных концентраций ТТГ, которая существовала при использовании ранних методов по причине наличия гетерофильных антител в сыворотках пациентов.

Измерение общего тироксина Т4

Концентрация общего Т4 зависит от концентрации тироксинсвязывающих белков. Несмотря на доступность хороших методов по определению общего тироксина (Т4), результаты не обеспечивают информацию, соответствующую клинике.

Измерение свободного тироксина (СТ4)

Биологически активной формой тироксина является его свободная фракция. Обычно используют нерадиоизотопные иммунологические анализы с применением ферментов или химилюминисцентных маркеров. Международный эталонный материал по СТ4 отсутствует, и поэтому результаты будут зависеть от метода.

¹ Обеспечивается Международной лабораторией по биологическим стандартам, Национальный институт по биологическим стандартам и контролю, South Mimms, Potters Bar, Herts. U.K. Tel.: 0044 1707 654753, Fax.: 0044 1707646730, e-mail: enquiries@nibsc.ac.uk

Измерение общего (Т3) и свободного трийодтиронина (СТ3)

Т3 является биологически наиболее активным гормоном щитовидной железы. Подобно общему Т4, концентрации общего Т3 весьма зависят от связывающих белков, и поэтому результаты измерения общего Т3 могут вводить в заблуждение. Для измерений СТ3 существует несколько нерадиоизотопных анализов. Международный эталонный материал по СТ3 отсутствует.

Измерение сывороточного тиреоглобулина (ТГ.)

Тиреоидный внутриклеточный белок, тиреоглобулин (ТГ), выделяется в сыворотку в ничтожных количествах. Концентрация ТГ. в сыворотке повышена у больных, страдающих карциномой; ТГ. используют в качестве маркера для наблюдения за развитием метастазов. Освобождение ТГ. стимулируется ТТГ, и поэтому при назначении любого лечения, подавляющего функцию щитовидной железы, необходимо это учитывать. Результаты измерений могут искажаться из-за перекрестных реакций между реагентами и наличия антител к тиреоглобулину. Так как даже низкие концентрации ТГ. представляют диагностическую ценность, для спецификации процедур измерения важным является предел выявления ТГ. Международный эталонный материал отсутствует.

Другие методы

В настоящее время такие методы, как индекс СТ4 и связанные с ним непрямые методы, а именно захват Т4, захват Т3 (отношение связывания тиреоидного гормона), и тироксинсвязывающая способность, не рекомендуются более к использованию.

Аутоантитела против тиреоглобулина и рецепторов ТТГ (АтРТ)

Метод определения аутоантител к тиреоглобулину уступает по качеству методу определения антител к рецепторам ТТГ с точки зрения его диагностической чувствительности и специфичности. В настоящее время не имеется международной договоренности по калиброванию существующих процедур измерения. Поэтому очевидны непредсказуемые колебания между результатами, когда используют различные реагенты и калибраторы.

Антитела к ТПО/антитела к микросомальному антигену

Антиген микросомальных антител был идентифицирован как тиреоидная пероксидаза, отсюда антитела стали называться антителами к ТПО. В настоящее время не имеется международной договоренности по калиброванию существующих тестов на антитела к ТПО. Следовательно, при использовании различных реагентов и калибраторов результаты измерения могут различаться.

Антитела к тиреоглобулину

В настоящее время не существует эталонного материала, согласованного на международном уровне, по иммунологическому измерению антител к тиреоглобулину.

3.3 Измерения in vivo

3.3.1 Функциональные тесты

Стимулирующий тест с тиреотропным релизинг гормоном (ТРГ)

ТРГ применяется внутривенно (200мкг или 7мкг/кг у детей), интраназально (2мг) или орально (40мг). Определение базальной и пиковой концентраций ТТГ следует проводить через 30 минут при внутривенном и интраназальном введении и через 180 минут при оральном применении.

3.3.2 Диагностические методы визуализации щитовидной железы

Методы визуализации щитовидной железы используется при диагностике:

- подозреваемого или доказанного диффузного увеличения щитовидной железы;
- узлов щитовидной железы;
- болезни Грейвса (Базедовой болезни).

Ультразвуковое обследование в возможном сочетании с Допплеровским тестом являются методами выбора при проведении анатомической локализации и определения размеров щитовидной железы и/или при исследовании структурных изменений, указывающих на патологические процессы. В некоторых случаях производится тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы под контролем ультразвукового исследования.

Изотопные исследования с пертехнатом технеция ^{99m}Tc и йодидом ^{123}I с использованием гамма-счетчиков предоставляют хорошую информацию, касающуюся функции щитовидной железы и специфических зон (“узлов”). Однако, определить точную анатомическую локализацию и размер узлов не удастся.

У больных с диффузным увеличением щитовидной железы следует дополнительно рассматривать необходимость получения изображения и проведения компьютерной томографии на предмет внутригрудного роста щитовидной железы при возможной девиации и компрессии трахеи.

4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ТЕСТОВ

Для большинства исследуемых показателей, обсуждаемых выше, разработаны схемы по внешней оценке качества. Лаборатории должны регулярно участвовать в исследованиях, чтобы обеспечивать сравнимые результаты.

При диагностике и мониторинге эндокринных нарушений обязательной является воспроизводимость результатов всех измерений. Поэтому лаборатории должны работать согласно эффективной системе качества. Эта система должна включать постоянную регистрацию и оценку результатов измерений контрольных проб, использование процедур типа Shewhart и учитывание правил Westgard для контроля качества.

4.1 Аспекты, учитываемые до проведения анализов

Для всех измерений обычно используется сыворотка; однако согласно рекомендациям производителя реагентов, можно также исследовать гепаринизированную, цитратную плазму или плазму с добавлением EDTA. Результаты, полученные при исследовании сыворотки и плазмы, могут отличаться. За исключением антител все описанные исследуемые субстанции сохраняются стабильными в течение нескольких недель при температуре от 4 до 8 градусов С. Пробы для выявления антител должны быть заморожены, если измерения не проводятся в тот же день.

Мутные пробы должны быть отцентрифугированы до проведения измерения.

Пациенты, получающие терапию по поводу заболеваний щитовидной железы, должны прервать лечение на 1 месяц до взятия проб, чтобы можно было проверить их исходное состояние.

Секреция ТТГ в кровь происходит по циркадному ритму с высокими уровнями в ранние утренние часы (от 2 до 4 часов утра) и низкими значениями в поздние послеобеденные часы (от 17 до 18 часов).

В ранние сроки беременности концентрации СТ4 и СТ3 повышаются и концентрация ТТГ снижается.

Не наблюдается значительных изменений в уровне СТ3 со второго дня жизни и в уровне СТ4 с 30 дня жизни.

После родов женщины могут страдать послеродовой дисфункцией щитовидной железы, обусловленной аутоиммунным тиреоидитом или аутоиммунным гипертиреозом (болезнью Грейвса).

Лекарства, включая амиодарон, салицилаты, карбамазепин и фенклофенак, влияют на результаты измерения СТ4 и СТ3. Терапия литием оказывает побочный эффект на функцию щитовидной железы.

4.2 Спецификации процедур измерения

В таблице 2 представлены допустимые коэффициенты вариации для всех измерений. Значения в таблице 2 используются только для общей ориентации, так как справочные интервалы зависят от выбора метода.

Для определения некоторых веществ важными являются специальные критерии, которые обеспечиваются производителем используемых реагентов. Так например, для измерения ТТГ специальные критерии следующие:

- предел выявления < 0,05 мЕд/л, вариации между анализами < 20%
- перекрестная реактивность с гликопротеинами типа ХГч, ФСГ и ЛГ < 0,01%
- параллелизм между кривыми разведения проб сывороток больного и калибровочной кривой (отклонение $\pm 10\%$)
- точное измерение стандартного материала, который добавляется к сыворотке больного, $\pm 10\%$
- результаты измерений эталонных материалов ВОЗ или МНИС с $\pm 5\%$ ожидаемого значения

Таблица 2. Спецификации качества и предварительные справочные интервалы		
Исследуемый параметр	Спецификация качества, Рассеяние (КВ %)	Справочный интервал
ТТГ у взрослых, мЕд/л	< 10	0,4 – 5,0 ²
ТТГ у новорожденных, мЕд/л	< 10	< 20
СТ4 пмоль/л*	< 10	10 - 23
СТ3 пмоль/л*	< 10	5,4 – 12,3
Антитела к ТПО, кЕд/л*	< 15	< 100
АтРТ, Ед/л	< 15	Зависит от метода
Антитела к ТГ, Ед/л	< 15	Зависит от метода
Тиреоглобулин (ТГ) мкг/л	< 10	< 60 < 1 у больных после тотальной тиреоидэктомии

***Основано на нескольких кит-наборах**

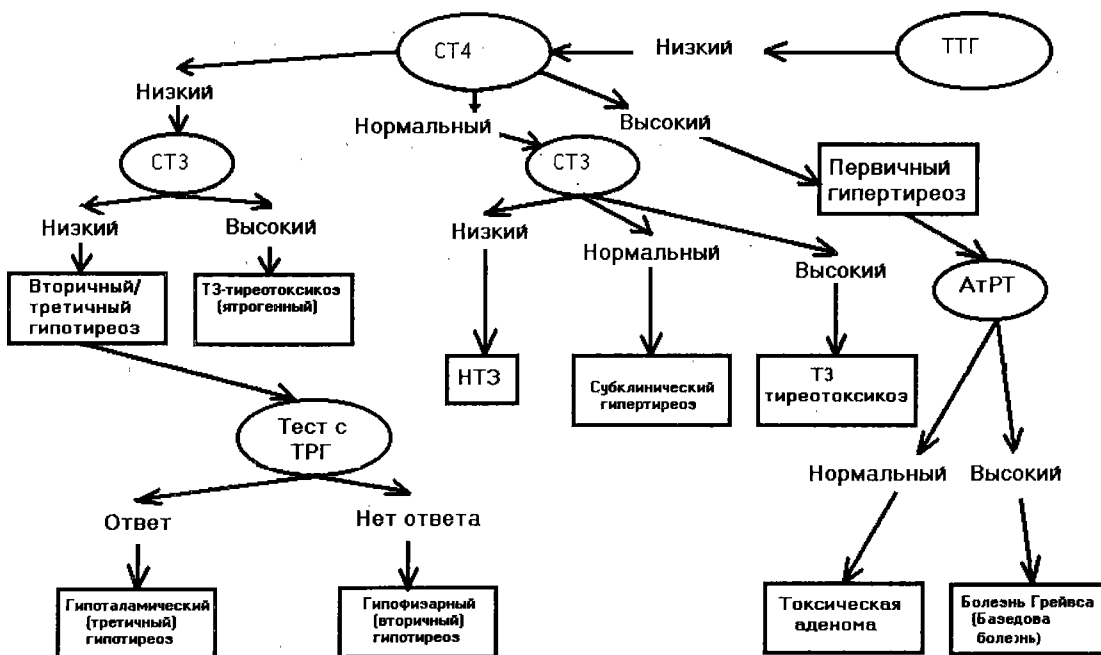
² Нижняя граница справочного интервала для ТТГ четко не определена. У некоторых лиц могут наблюдаться низкие значения ТТГ без клинически выраженных симптомов гипертиреоза.

5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТТГ

Благодаря усовершенствованию методики метод измерения ТТГ стал первым в ряду тестов, проводимых с целью оценки функции щитовидной железы. Тест на ТТГ также широко используется для выявления гипотиреоза у новорожденных.

Рисунок 3. Диагностические стратегии при пониженном уровне ТТГ в сыворотке. Определяемые параметры указаны в овалах, диагноз в прямоугольных фигурах.



Наряду с измерением уровней свободных тиреоидных гормонов определение ТТГ проводится при:

- диагностике первичного и вторичного гипотиреоза
- диагностике клинического гипертиреоза, слабовыраженных и субклинических состояний и нетиреоидных заболеваний
- тонкого регулирования заместительной терапии Т4 и Т3 при гипотиреозе и после удаления щитовидной железы.

СТЗ и СТ4

Как представлено на рисунках (Рисунки 3 и 4), измерения СТЗ и СТ4 проводятся в комбинации с определением ТТГ для установления диагноза (например, гипо-, гипертиреоза и вторичного гипотиреоза).

Дополнительно СТЗ измеряется:

- для исключения ТЗ-тиреотоксикоза в случаях пониженного уровня ТТГ и нормального или сниженного значения СТ4 (Рисунок 3);
- для контроля заместительной терапии после удаления щитовидной железы.

Антитела

Существует только несколько клинических ситуаций, когда следует проводить определение антител. Если имеется подозрение на тиреоидит, необходимо определять антитела к тиреоидной пероксидазе, а в случаях нормальных значений антител к ТПО – антитела к ТГ. Другими показаниями являются послеродовой тиреоидит, при котором обычно наблюдаются повышенные концентрации антител к ТПО, в то время как повышение антител к ТГ является необычным, и подострый тиреоидит (де Кервена), при котором может быть повышена только концентрация антител к ТГ.

Определение АtrT целесообразно при установлении этиологии первичного гипертиреоза.

Тиреоглобулин (ТГ)

Измерение тиреоглобулина проводится при наблюдении за больными с дифференцированной папиллярной или фолликулярной карциномой щитовидной железы, после удаления щитовидной железы и для раннего выявления рецидива злокачественного заболевания. Определение ТГ считается также целесообразным при дифференциальной диагностике действительного тиреотоксикоза с другими формами гипертиреоза.

Тест со стимуляцией ТРГ

Тест со стимуляцией ТРГ является ценным при исследовании способности гипофиза секретировать ТТГ. Этот тест проводится при диагностике вторичного гипотиреоза или вторичного гипертиреоза. В каждом случае следует учитывать эффективность этого исследования с точки зрения затрат на него.

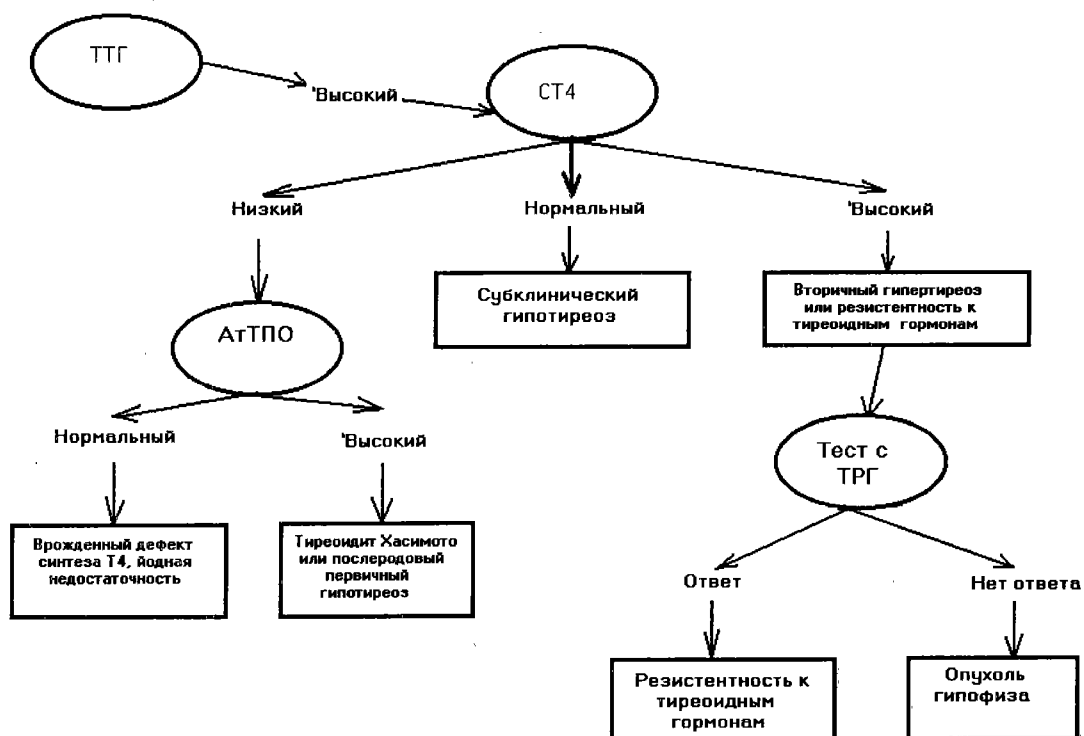
Диагностику заболеваний щитовидной железы целесообразно начинать с измерения ТТГ. При получении низких или повышенных результатов ТТГ (значения ниже или выше справочного интервала ТТГ) для дальнейшей характеристики стадии заболевания следует определять уровень СТ4 (Рисунок 3 и 4). При диагностике гипотиреоза, если ТТГ оказывается повышенным, исследование СТЗ не требуется (Рисунок 4). Уровень СТЗ важно определять при

наблюдении за ситуациями с одновременно низкими значениями ТТГ и СТ4 (Рисунок 3). Вопрос о дальнейших исследованиях решается лабораторией (рефлекс-тестирование) в зависимости от результатов первичного измерения ТТГ. Без консультации с клиницистом рефлекс-тестирование обычно не выходит за рамки определения СТ4

Для оценки состояний, связанных с дисфункцией гипофиза, целесообразно проводить тест со стимуляцией ТРГ (тиролиберином).

В случаях, если больной принадлежит к группе риска или имеет неясные симптомы, даже при выявлении «нормальных» концентраций ТТГ, желательно проводить обследование в более поздние сроки (спустя 3-5 лет). В некоторых странах для женщин старше 50 лет рекомендуется скрининг на ТТГ.

Рисунок 4. Диагностические стратегии при повышенном уровне ТТГ в сыворотке



6. ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

American College of Physicians: Clinical Guideline, part 1. Screening for thyroid disease. Amer Soc Internal Med 1998;129:141 -143. Also available at <http://acponline.org>

Helfand M and Redfem CC. Clinical Guideline, part 2. Screening for thyroid disease. An update. Am Soc Internal Med 1998;129:144 -158. Also available at <http://acponline.org>.

Tabb Moore W, Eastman RC. Laboratory Evaluation of Diseases of the Thyroid, in Tabb Moore Eastman RC, eds. Diagnostic Endocrinology, Mosby (Publishers) London, St. Louis, 1996, pp 177-20

Thomas Lothar. Clinical Laboratory Diagnostics. TH-Books, Frankfurt 1998, ISBN 3-9805215-4-0

Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations, WHO/DIL/LAB 99.1 Rev.1, World Health Organization, Geneva 1999

International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. Berlin, Beuth Verlag GmbH, 199

Список авторов

Dr C. Heuck

Diagnostic Imaging and Laboratory Technology
World Health Organization
Avenue Appia
1211 Geneva 27, Switzerland

Professor A. Kallner

Department of Clinical Chemistry
Karolinska Hospital S-17176 Stockholm,
Sweden

Professor A.S. Kanagasabapathy

Department of Clinical Biochemistry
Christian Medical College and Hospital P.O.
Box No. 3 Vellore 632 004, Tamil Nadu,
India

Professor W. Riesen

Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
des Kantons St. Gallen, Kantonsspital Postfach
9001 St. Gallen, Switzerland

Благодарность

Авторы выражают благодарность доктору Кумари С., советнику Регионального бюро, SEARO (Региональное бюро для стран Юго-восточной Азии), Нью Дели, за рецензию и ценные предложения по улучшению этой рукописи.

ВОЗ/ДИЛ/00.4

стр. 22

Редакторы русской версии

Профессор Н.Д.Тронько, Институт
эндокринологии и метаболизма, Киев, Украина

Профессор Г.Н.Сушкевич, Всемирная
Организация здравоохранения

Перевод с английского – Е.С. Кинг-Гуляева, канд. мед. наук