

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Список сокращений и условных обозначений.....	7
Структурно-функциональная характеристика	
щитовидной железы.....	8
Фолликулы — структурная единица щитовидной железы.....	8
Клетки щитовидной железы	8
Компоненты тиреоидной системы.....	10
Роль щитовидной железы в регуляции обмена веществ	10
Каскадная регуляция тиреоидной функции	11
Тиреотропный гормон.....	13
Рецептор тиреотропного гормона	14
Гормоны щитовидной железы	16
Тиреоглобулин	17
Тироксинсвязывающий глобулин	18
Патоморфоз йоддефицитной патологии щитовидной железы.....	20
Оценка гормонального статуса.....	22
Клинические аспекты заболеваний тиреоидной системы	26
Функциональная классификация заболеваний щитовидной	
железы	26
Тиреотоксикоз.....	27
Гипотиреоз.....	28
Эутиреоидный зоб.....	30
Синдром эутиреоидной патологии	31
Этиологическая классификация заболеваний щитовидной	
железы	33
Аутоиммунные тиреопатии.....	35
Аутоантитела к рецептору тиреотропного гормона	36
Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе	38
Аутоантитела к тиреоглобулину.....	39
Особенности функционирования щитовидной железы	
во время беременности	40
Особенности диагностики заболеваний щитовидной железы	
у пожилых пациентов	43

Особенности диагностики заболеваний щитовидной железы у пациентов, принимающих Амиодарон (Кордарон*)	45
Опухолевые образования и канцерогенез в щитовидной железе.....	46
Молекулярные механизмы канцерогенеза	47
Оценка опухолевых поражений	49
Таргетная терапия при раке щитовидной железы.....	52
Истории болезней заболеваний щитовидной железы	55
Синдром эутиреоидной патологии. История болезни № 1	55
Индукцированный гипотиреоз. История болезни № 2	56
Тиреотоксикоз у пожилых. История болезни № 3	58
Гипотиреоз как исход лечения диффузного токсического зоба. История болезни № 4	60
Компенсация гипотиреоза на фоне приема заместительной гормональной терапии эстрогенами. История болезни № 5.....	61
Токсикоз I триместра беременности и его влияние на показатели тиреоидного статуса. История болезни № 6.....	63
Гестационный тиреотоксикоз. История болезни № 7	64
Диагностика нарушения функции щитовидной железы при беременности. История болезни № 8	66
Неонатальный тиреотоксикоз. История болезни № 9	67
Послеродовой тиреоидит. История болезни № 10	69
Послеродовой синдром Шихана. История болезни № 11	70
Дисфункция щитовидной железы, вызванная приемом амиодарона (Кордарона*). История болезни № 12	73
Дифференциальный диагноз при цитокин-индуцированной тиреопатии. История болезни № 13	75
Влияние дисфункции щитовидной железы на течение сахарного диабета 1-го типа. История болезни № 14.....	76
Подострый тиреоидит. История болезни № 15.....	79
Влияние терапии онкологического заболевания на эндокринные железы. История болезни № 16.....	81
Аденома гипофиза. История болезни № 17.....	84
Послеоперационный пангипопитуитаризм, вторичный гипотиреоз. История болезни № 18.....	86

Тиреотоксическая аденома. История болезни № 19	87
Подозрение на медуллярный рак. История болезни № 20	89
Рецидив папиллярного рака. История болезни № 21	92
Синдром резистентности к тиреотропному гормону. История болезни № 22	95
Аутоиммунный тиреоидит после COVID-19. История болезни № 23	98
Фолликулярная аденома. История болезни № 24	101
Фолликулярный рак. История болезни № 25	102
Папиллярный рак. История болезни № 26.....	103
Литература	105
Приложение. Табличный, справочный материал.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Книга предназначена для практического использования в повседневной работе врачами. Кратко изложены основы организации щитовидной железы, сведения по клинико-диагностическому значению определения тиреоидных гормонов, антител к компонентам щитовидной железы, разбираются алгоритмы оптимальной лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы.

Приведены отечественные и международные рекомендации по лабораторной и цитологической диагностике заболеваний щитовидной железы, особенности ведения беременных, пожилых пациентов, принимающих препараты, обогащенные йодом. По ключевым вопросам диагностики приведены истории болезней, задача которых — раскрыть логику лабораторных исследований для формулирования лабораторного заключения, которое позволит клиницисту выбрать адекватный метод лечения. Прогресс в области молекулярно-генетических исследований злокачественных новообразований способствовал открытию присущих опухолевой клетке свойств и пониманию многих ключевых механизмов развития опухоли, что стало основой создания новых лекарственных средств — «таргетных» препаратов, действующих на конкретную мишень.

Руководство предназначено для практикующих врачей, эндокринологов, врачей клинической лабораторной диагностики, а также для студентов, ординаторов медицинских высших учебных заведений.

Книга подготовлена практикующим врачом-эндокринологом, имеющим многолетний опыт поликлинического приема и работы в стационаре, и профессором кафедры клинической лабораторной диагностики.

Авторы благодарны коллегам по совместным изданиям, материалы которых использованы в данном руководстве.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
Анти-рТТГ	— антитела к рецептору к тиреотропному гормону
Анти-ТГ	— аутоантитела к тиреоглобулину
Анти-ТПО	— аутоантитела к тиреопероксидазе
ВДРЩЖ	— высокодифференцированный рак щитовидной железы
ДТЗ	— диффузный токсический зоб
РЙТ	— радиоiodтерапия
рТТГ	— рецептор к тиреотропному гормону
свТ ₃	— свободный трийодтиронин
свТ ₄	— свободный тироксин
СЭП	— синдром эутиреоидной патологии
Т ₃	— трийодтиронин
Т ₄	— тироксин
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	— тиреоглобулин
ТПО	— тиреопероксидаза
ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЩЖ	— щитовидная железа
АКТ	— протеинкиназа В
EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System)	— LATS — длительно действующие тиреоидстимулирующие антитела
MAPK (Mitogen-activated protein kinase)	— митоген-активируемая протеинкиназа
mTOR (Mammalian target of rapamycin)	— мишень рапамицина у млекопитающих
NIS	— натрий-йодидный симпортер
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста
PDGFR	— рецептор тромбоцитарного фактора роста
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	— фактор роста эндотелия сосудов
VEGFR	— рецептор фактора роста эндотелия сосудов

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фолликулы — структурная единица щитовидной железы

В щитовидной железе (ЩЖ) насчитывают около 30 млн фолликулов, которые состоят из сферической массы клеток, окружающих нечеткую центральную часть. Внутри фолликула содержится коллоид — вязкая гомогенная жидкость. В состав коллоида входит тиреоглобулин, в свою очередь содержащий тиреоидные гормоны. Сплетения сосудов окутывают все фолликулы, что обеспечивает непосредственный контакт гормонально активных клеток с кровью.

Фолликулы структурированы таким образом, что коллоид полностью изолирован от капиллярной сети. Формируется гематотиреоидный барьер. В норме перед поступлением в кровь йодсодержащих гормонов предварительно обязательно происходит процесс гидролиза глобулы тироксина и свободные тироксины поступают в кровяной ток. При нарушении структуры фолликулов и контакте с кровью тиреоглобулин развивается аутоиммунная реакция.

Между фолликулами диффузно разбросаны кровеносные капилляры и нервные окончания, непосредственно контактирующие с наружной поверхностью фолликула.

Клетки щитовидной железы

В щитовидной железе человека содержится 3 типа клеток, обладающих индивидуальными морфологическими, гистохимическими, гистогенетическими и функциональными особенностями.

Фолликулярные клетки, или *тироциты (А-клетки)*, составляют основную массу клеток ЩЖ, формируют фолликул и вырабатывают тиреоглобулин. Это мелкие клетки кубического эпителия. При стимуляции железы, в част-

ности при хроническом действии тиреотропного гормона (ТТГ), увеличиваются объем тироцитов и их количество, что может проявляться формированием зоба.

Клетки Ашкенази–Гюртле (В-клетки) — крупные фолликулярные клетки с обильной гранулярной цитоплазмой, в них выявляется высокая экспрессия окислительно-восстановительных ферментов. В-клетки способны накапливать биогенные моноамины, в том числе серотонин, что позволяет отнести их к APUD-системе (диффузной эндокринной системе), представляющей собой рассеянные в разных органах клеточные популяции, продуцирующие биологически активные субстанции, что является главной функцией В-клеток.

Парафолликулярные (С-клетки) составляют не более 1% эпителия ЩЖ. Они в 2–3 раза крупнее тироцитов, небольшими группами размещаются в интерстиции ЩЖ, никогда не граничат с просветом фолликула. Они продуцируют пептидный гормон кальцитонин и ряд других регуляторных пептидов и биогенных аминов, что позволяет относить их к APUD-системе.

КОМПОНЕНТЫ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Роль щитовидной железы в регуляции обмена веществ

Основная функция тиреоидной системы — настройка метаболизма организма под условия внешней среды, в которой он функционирует. С этой определяющей ролью связаны влияния тиреоидных гормонов на обмен белков, углеводов, липидов, водно-электролитный обмен, деятельность центральной нервной системы, пищеварительного тракта, гемопоэз, функции сердечно-сосудистой системы, в том числе частоты сердечных сокращений, потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям. При отсутствии секреции гормонов ЩЖ основной обмен падает на 40–60% относительно нормы. Повышенная функция ЩЖ может привести к повышению основного обмена на 60–100% нормы.

При тиреотоксикозе постоянно увеличено потребление кислорода (дыхание), усиливаются процессы окисления субстратов, повышается потребление жирных кислот, углеводов, но при этом эффективность синтеза аденозинтрифосфата снижена. Другими словами, при гипертиреозе необходимая интенсивность энергетического обмена (образования аденозинтрифосфата) достигается за счет повышенного потребления кислорода и субстратов — больные худеют. Нагрузка для таких больных становится проблемной из-за уменьшения потенциальной возможности интенсификации энергообразования. Больные задыхаются при выполнении физической нагрузки.

При тиреотоксикозе постоянно увеличенное потребление субстратов и кислорода и сниженная эффективность их использования даже в покое приводят к истощению резервов, нарушению метаболической адаптации к изменяющимся условиям функционирования организма во внешней среде и дезадаптации. При гипотиреозе происходят замедление метаболических процессов, общая вялость.

Часть неиспользованной энергии, предназначенной на синтез аденозинтрифосфата, при тиреотоксикозе рассеивается в виде тепловой энергии. Поэтому нарушение функции ЩЖ проявляется изменением функции терморегулирования организма. Плохая переносимость тепла является одним из важных субъективных ощущений пациентов с болезнью Грейвса и одним из ее диагностических признаков. Частота выявляемости этих больных врачами возрастает и является максимальной в летние, наиболее жаркие, месяцы.

В печени, почках, скелетных мышцах, сердечной мышце и жировой ткани тиреоидные гормоны вызывают истощение энергетических запасов и делают ткани гиперчувствительными к катехоламинам. Синтез белков подавляется, катаболизм их увеличивается. Тиреоидные гормоны усиливают глюконеогенез (синтез глюкозы из аминокислот), что ведет к повышению пула глюкозы, однако из-за увеличенного потребления глюкозы периферическими тканями гипергликемия, как правило, невысокая. Тиреоидные гормоны вызывают снижение в организме липидов, включая сывороточный холестерин, истощают запасы глюкозы, аминокислот и жирных кислот. Поскольку влияние трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) на распад холестерина проявляется в большей степени, чем на синтез, при дефиците тиреоидных гормонов содержание липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке возрастает. При избытке T_4 и T_3 сывороточные концентрации этих веществ, напротив, снижаются.

Каскадная регуляция тиреоидной функции

Тиреоидная система построена по принципу каскадной организации с саморегуляцией механизмами обратной связи. Гипоталамус вырабатывает тиреотропин-рилизинг-гормон — тиреолиберин, который стимулирует в передней доле гипофиза синтез ТТГ. ТТГ, в свою очередь, через специфический рецептор к тиреотропному гормону (рТТГ) активирует в ЩЖ синтез T_4 и T_3 , которые по механизму отрицательной обратной связи способны ингибировать выработку тиреолиберина и ТТГ (рис. 1).

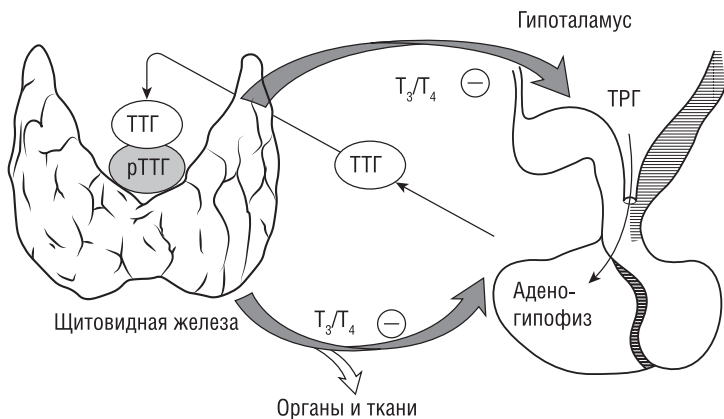


Рис. 1. Каскадная регуляция тиреоидной функции: тиреолиберин → тиреотропный гормон → рецептор к тиреотропному гормону → тироксин → трийодтиронин → органный и тканевой метаболизм. Тироксин и трийодтиронин оказывают отрицательный эффект на гормональную функцию гипоталамуса (отрицательная обратная связь)

В кровотоке T_4 и T_3 связываются с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). В периферических клетках T_4 конвертируется в активный T_3 или неактивный реверсивный трийодтиронин (rT_3). Направление конверсии T_4 в T_3 или rT_3 определяется выработкой печенью разного типа дейодиназ. Через выработку ТСГ и разных типов дейодиназ печень включается в периферическую регуляцию тиреоидной функции.

Биологически активный T_3 , связываясь с внутриклеточным рецептором, влияет через нуклеиновые кислоты, активируя синтез специфических белков, оказывающих биологический эффект на клеточный метаболизм и функцию внутриклеточных белков.

Каскадная регуляция позволяет тиреоидной системе адекватно настраиваться для обеспечения как метаболических потребностей, так и выполнения функциональных нагрузок в организме человека при разных условиях функционирования.

Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон (ТТГ) имеет 2 субъединицы: α -цепь идентична другим тропным полипептидным гормонам [лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)], β -цепь определяет специфические гормональные свойства гормонов. Гомологичность α -цепи проявляется физиологически: при беременности или хорионкарциноме состояние тиреотоксикоза развивается при избыточной продукции ХГЧ маткой. ХГЧ проявляет ТТГ-миметическую активность, поэтому при беременности часто возникает состояние гипертиреоза.

Основными факторами, регулирующими синтез ТТГ, являются ингибирующее влияние тиреоидных гормонов и стимулирующее воздействие тиреолиберина. Гипофизарная секреция ТТГ очень чувствительна к изменениям концентрации T_4 и T_3 в сыворотке крови. Снижение или повышение этой концентрации на 15–20% приводит к обратным сдвигам в секреции ТТГ. Увеличение содержания свободных T_4 и T_3 подавляет секрецию ТТГ. Уменьшение содержания свободных T_4 и T_3 стимулирует секрецию тиреотропина.

ТТГ — наиболее мощный стимулятор секреции и синтеза тиреоидных гормонов, по своему эффекту намного превосходящий другие стимуляторы. В некоторых случаях гиперфункции ЩЖ (болезнь Грейвса) в роли сильных ее стимуляторов выступают и тиреостимулирующие иммуноглобулины, например длительно действующий тиреоидный стимулятор, причем считается, что их действие опосредовано клеточными механизмами, весьма близкими, если не идентичными, тем, которые опосредуют эффекты ТТГ. На секрецию тиреоидных гормонов влияют некоторые агенты, в норме присутствующие в организме или в ЩЖ, такие как простагландины и катехоламины, но эти факторы имеют меньшее значение, чем ТТГ.

ТТГ играет центральную роль в регуляции роста и функционировании ЩЖ: стимулирует синтез тиреоидных гормонов, увеличивает размеры и количество фолликулов,

стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток ЩЖ (кроме С-клеток) и их функциональное состояние (включая синтез тиреоглобулина и секрецию T_3 и T_4). Продолжительная ТТГ-стимуляция сопровождается усилением васкуляризации и гипертрофией ЩЖ.

Возраст практически не влияет на уровень ТТГ в сыворотке крови, за исключением периода раннего детства и старческого возраста. У новорожденных отмечается существенное повышение концентрации ТТГ в сыворотке крови, особенно в первые несколько часов после рождения, в течение нескольких дней этот показатель стабилизируется. Возможно, это происходит вследствие выраженного снижения температуры окружающей среды при рождении ребенка. Поэтому не рекомендуется сразу в первые часы после рождения у ребенка брать кровь на исследование врожденного гипотиреоза, которое проводится по уровню ТТГ. У пациентов старше 70 лет концентрация ТТГ в сыворотке крови может быть несколько снижена, но, как правило, остается в норме.

Стресс, соматостатин, эстрогены, глюкокортикоиды, охлаждение влияют на образование ТТГ. Изолированная недостаточность ТТГ встречается крайне редко; как правило, выражена при гипопитуитаризме. По этой причине при дефиците соматотропного гормона необходимо выяснить содержание T_4 в крови. При дефиците ТТГ развивается вторичный гипотиреоз.

Рецептор тиреотропного гормона

Рецептор ТТГ (рТТГ) относится к суперсемейству трансмембранных G-белков. Внутриклеточные эффекты стимуляции рТТГ обеспечиваются эффектами, опосредованными через Gs-белок и Gq-белок.

Активация Gs-белка сопровождается стимуляцией аденилатциклазы → образованием циклического аденозинмонофосфата → фосфорилированием широкого спектра внутриклеточных белков. Через механизм повышения уровня циклического аденозинмонофосфата увеличивается:

- транскрипция гена тиреоглобулина — повышается синтез тиреоглобулина и тем самым формирование T_4 и T_3 ;
- транскрипция транспортеров йодидов — происходит активация поступления йодидов в тироцит;
- транскрипция тиреопероксидазы — усиливается йодирование тиреоглобулина;
- захват тироцитами коллоида со зрелым тиреоглобулином — повышается секреция T_4 и T_3 и их содержание в системе циркуляции.

Активация Gq-белка приводит к стимуляции фосфолипазы C и формированию фосфоинозитол 4,5-бисфосфат- Ca^{+2} (PIP) сигнального пути → увеличению внутриклеточного Ca^{+2} , стимуляции сократительных элементов, что способствует выделению тиреоидных гормонов из фолликулов в кровотоки.

С функционированием ТТГ-рецептора связаны некоторые заболевания ЩЖ. При врожденном отсутствии или неполноценности G-белка развивается *врожденный гипотиреоз*. На ТТГ-рецепторы могут влиять антитела (Анти-рТТГ), которые полиморфны. Наряду с двумя типами тиреоид-стимулирующих антител, получивших названия «LATS-фактор» и «LATS-протектор», существуют ТТГ-блокирующие антитела, ответственные за развитие идиопатической атрофии ЩЖ. Во всех случаях чрезмерной активации ТТГ-рецепторов развивается *гипертиреоз*, эта активация может вызываться как избытком ТТГ, так и некоторыми лигандами, оказывающими ТТГ-подобное действие. При *диффузном токсическом зобе (ДТЗ) (болезнь Грейвса)* гиперактивность ЩЖ связана с присутствием тиреоид-стимулирующих антител, которые связываются с ТТГ-рецепторами и активируют их. Выявление высокого уровня аутоантител к рецептору в крови больных болезнью Грейвса является прогностическим предвестником рецидива заболевания. Некоторые бактерии имеют мембранные белки, полностью гомогенные ТТГ-рецептору, на них формируется тиреоид-стимулирующее антитело и развивается *иммунный гипертиреоз*, осложняющий инфекционную патологию. Постоянно повышенный уровень тиреоидных

гормонов вызывает у новорожденных преждевременное сращивание швов черепа, нарушение интеллекта.

Антитела, связывающиеся с ТТГ-рецептором, блокируют биологическую активность ТТГ. Это является причиной нечувствительности щитовидной железы к ТТГ и неизбежно вызовет гипотиреоз. В организме больного может происходить переключение синтеза тиреоид-стимулирующих антител на блокирующие антитела. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства.

Экспрессия гена рецептора ТТГ происходит не только в фолликулярных клетках ЩЖ, но также и в ретробульбарных тканях, что объясняет офтальмопатии при болезни Грейвса. Мутации гена многочисленны, их последствия — синдромы резистентности ЩЖ к эффектам ТТГ.

Гормоны щитовидной железы

Щитовидная железа вырабатывает два тиреоидных гормона — T_4 и T_3 .

Тироксин синтезируется исключительно в ЩЖ и нигде более, поэтому количество T_4 в плазме отражает синтетическую функцию ЩЖ. В то же время T_4 является относительно малоактивным тиреоидным гормоном, фактически — прогормоном.

Трийодтиронин — биологически активный гормон. Только 7–20% T_3 образуется в норме в ЩЖ, большая часть образуется в результате периферического дейодирования T_4 по внешнему фенольному кольцу. Дейодирование происходит в первую очередь в печени, которая вырабатывает фермент дейодиназу.

Реверсивный трийодтиронин (rT_3) также формируется из T_4 , но rT_3 образуется в результате дейодирования по внутреннему фенольному кольцу, при этом тиреоидная активность теряется. rT_3 биологически неактивен, у него отсутствует функциональная тиреоидная активность.

Тиреоидные гормоны в свободной форме по химической структуре чрезвычайно уязвимы, поэтому в системе

циркуляции они связаны и защищены от разрушения *TSG*, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином, вырабатываемым печенью.

Тиреоидные гормоны — гидрофобные молекулы, что не позволяет T_4 и T_3 свободно проникать внутрь клеток через липидный бислой клеточной мембраны. Поэтому проникновение внутрь клеток обеспечивается наличием на клетке *рецепторов-транспортеров*. Гормоны проникают внутрь клеток-мишеней в неизмененном виде, в клетках они взаимодействуют с ядерным рецептором, который активируется при наличии тиреоидных гормонов.

Физиологическое значение структурных особенностей T_4 и T_3

1. T_4 лучше связывается с тиреоид-связывающим глобулином. Период полувыведения T_4 из системы циркуляции составляет 7 дней, аналогичный показатель T_3 — 0,75 дня.

2. T_4 является относительно малоактивным тиреоидным гормоном, фактически — прогормоном, он слабо связывается непосредственно с рецепторами тиреоидных гормонов в тканях.

3. T_3 биологически более активен по сравнению с T_4 , фактически T_4 — предгормон.

Органами-мишенями для йодированных тиреоидных гормонов являются практически все ткани организма.

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин (ТГ) — основной компонент коллоида, большой йодированный гликозилированный белок с молекулярной массой 660 кДа. Тиреоглобулин синтезируется в тироцитах, йодирование и реакции формирования гормонов T_4 и T_3 в составе тиреоглобулина происходят в коллоиде при участии фермента тиреопероксидазы на апикальной мембране тироцитов. Освобождение T_4 и T_3 происходит после гидролиза ТГ и экзоцитоза гормонов в кровотоки. Таким образом, ТГ является предшественником T_4 и T_3 . ТГ представляет собой форму хранения T_3 и T_4 в коллоиде.

ЩЖ отличается от других эндокринных желез способностью запасать большое количество гормонов, которые хранятся в фолликулах в количествах, достаточных для обеспечения нормальных потребностей организма в течение 2—3 мес. Поэтому при прекращении синтеза гормонов их дефицит не обнаруживается на протяжении нескольких месяцев.

Небольшое количество ТГ выходит из ЩЖ через лимфу и содержится в крови здоровых людей в концентрации до 60 мкг/л сыворотки. Выход ТГ в кровь увеличивается при стимуляции ЩЖ.

ЩЖ является единственным источником тиреоглобулина в организме.

При некротизирующих опухолях, склонных к метастазированию, разрушение фолликулов сопровождается интенсивным поступлением тиреоглобулина в кровоток. ТГ в сыворотке крови определяют как **онкомаркер** после радикально проведенного лечения онкологического заболевания щитовидной железы.

В клетках высокодифференцированных злокачественных новообразований ЩЖ (папиллярная и фолликулярная аденокарциномы) усилено образование ТГ. Определение его концентрации в сыворотке крови используется для контроля лечения и диагностики рецидива этих опухолей ЩЖ.

Тироксинсвязывающий глобулин

ТСГ — печеночный гликопротеин с м.м. 54 кДа, служащий основным белком, связывающим T_4 и T_3 в кровотоке. В результате гормоны защищаются от протеолиза. Время их циркуляции в крови становится достаточно продолжительным. Период полувыведения T_4 составляет около 7 дней, T_3 — около суток (табл. 1).

Транспортной функцией для тиреоидных гормонов обладают несколько сывороточных белков. ТСГ захватывает около 75% циркулирующих T_4 и T_3 . Тироксинсвязывающий преальбумин связывает около 15% T_4 и 5% T_3 , альбумин — около 10% T_4 и 20% T_3 .

Таблица 1. Характеристика тироксина и трийодтиронина в системе циркуляции в норме

	T₄, тироксин	T₃, трийодтиронин
Скорость образования, мкг/сут	90	35
Количество образований в щитовидной железе, %	100	20
Время полувыведения из крови, сут	7	0,75
Общее содержание в плазме, нмоль/л (мкг/л)	51–142 (40–110)	1,2–3,4 (0,75–2,2)
Количество свободного, %	0,03	0,3
Количество связанного с белками плазмы, %	99,97	99,7
Количество связанного с ТСГ, %	70–75	70–75
Количество связанного с альбумином, %	5–10	20–25
Количество связанного с транстеритином, %	15–20	0–5

ТСГ связывает T_4 и T_3 со сродством, в 100 раз превышающим сродство тироксинсвязывающего преальбумина. Различия в связывании T_4 и T_3 объясняются тем, что при физиологических рН T_4 ионизирован, а T_3 нет. Примерно 99,97% циркулирующего T_4 и 99,7% T_3 связано с белками. Принято считать, что в таком состоянии они не обладают метаболической активностью, но находятся в равновесии со свободными фракциями гормонов. Нет сомнений, что свободный T_4 (св T_4) и свободный T_3 (св T_3) участвуют в метаболизме, так как доступны для клеточных рецепторов. При взаимодействии с клетками-мишенями из связанного состояния гормоны лучше всего освобождаются из альбумина. Альбумин-гормональный комплекс быстрее диссоциирует, чем комплексы с ТСГ и тироксинсвязывающим преальбумином. Поскольку с альбумином связан больший процент T_3 (20–25%), чем T_4 (5–10%), то клиренс T_3 примерно в 25 раз выше, чем клиренс T_4 .

ТСГ образуется в печени, и его синтез повышается эстрогенами (беременность и таблетированные противозачаточные средства). Снижение продукции ТСГ имеет место при терапевтическом введении андрогенов или глюкокортикоидов и при некоторых болезнях печени. Известны примеры наследственного увеличения или уменьшения уровня ТСГ. Во всех этих случаях регистрируются сдвиги общего содержания T_4 и T_3 , тогда как величина их сво-

бодной фракции не меняется. Салицилаты конкурируют с T_3 и T_4 за связывание с ТСГ, что приводит к снижению общего уровня гормонов без изменения количества их свободных форм, это нужно учитывать при интерпретации результатов диагностических тестов.

Патоморфоз йоддефицитной патологии щитовидной железы

Йод поступает в организм из пищевых продуктов, в которых содержится в виде неорганических йодидов, он быстро всасывается в кишечнике, из крови активно транспортируется в тироциты против электрохимического и концентрационного градиентов. Этот транспорт осуществляется «йодным насосом» — трансмембранным белком натрий-йодидным симпортером (NIS). NIS поддерживает концентрацию йода в тироцитах в 30–50 раз выше, чем в крови. В апикальной части клетки с помощью фермента тиреопероксидазы (ТПО) йод связывается с тирозином, присутствующим в составе ТГ, происходит йодирование ТГ с образованием в его составе T_4 и T_3 .

Адекватное потребление йода составляет 150–300 мкг/сут. Образование T_4 прогрессивно увеличивается при превышении этого уровня потребления йода, но подавляется выход тиреоидных гормонов из ЩЖ (отрицательная обратная связь). При существенном поступлении йода (в пределах 1–2 мг/сут) образуется больше T_4 , несколько снижается чувствительность ТТГ-рецепторов, при этом уровень циркулирующего в крови ТТГ имеет тенденцию к возрастанию. При уменьшении потребления йода до 50–100 мкг/сут усиливается образование T_4 из-за повышения эффективности его использования и стимулирующего действия ТТГ на рецепторы, хотя уровень ТТГ в плазме при этом не увеличивается, но имеется тенденция к увеличению размеров железы.

Патологические нарушения функции ЩЖ наблюдаются при очень низком потреблении йода (<50 мкг/сут) или при потреблении более 5 мг йода/сут. При малом потреблении йода его не хватает для синтеза T_4 , несмотря на максималь-