

mindray

CLIABook II

Узнайте больше о щитовидной железе

mindray
healthcare within reach

Следите за Mindray в социальных сетях



Присоединяйтесь к LabClub, глобальному онлайн-сообществу для специалистов лабораторной диагностики.



www.mindray.com

P/N: ENG-CLIABook-210X36P-20220602
©2022 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,Ltd. Все права защищены.



Содержание

Предисловие

Глава 1 03

Два основных типа аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и роль серологических тестов

— Болезнь Грейвса

— Болезнь Хашимото

Глава 2 09

Рак щитовидной железы и его диагностика

Глава 3 15

Различные типы групп для оценки функции щитовидной железы и специальный диапазон референтных интервалов

— Беременные женщины

— Дети

— Взрослые и пожилые люди

Глава 4 19

Резюме и презентация публикаций, связанных с щитовидной железой

Приложение 23

Список литературы 25

Выражение благодарности редакционной коллегии 26

Узнайте больше о щитовидной железе

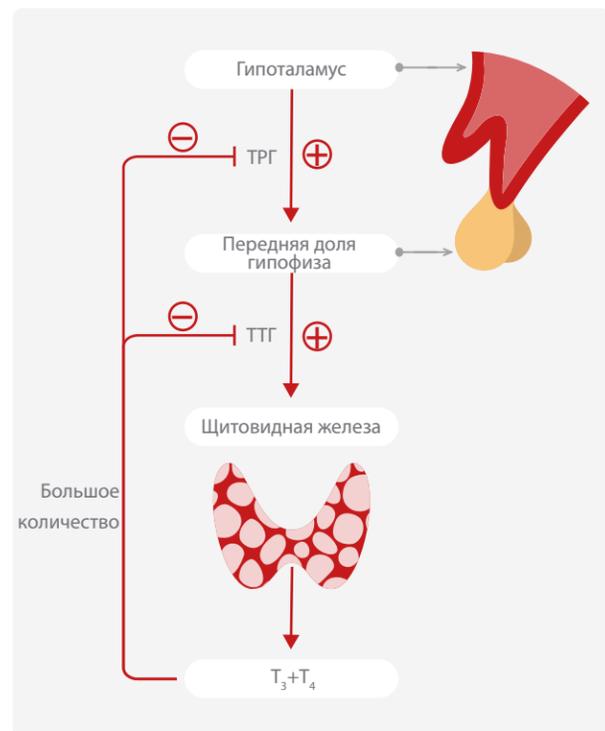


Тина Лю, к.м.н., научный руководитель клиники Mindray

Щитовидная железа представляет собой эндокринную железу в форме бабочки, которая расположена спереди и ниже гортани. Она вырабатывает два типа гормонов, а именно трийодтиронин или Т3, тироксин или Т4 и кальцитонин. Т3 и Т4 представляют собой йодсодержащие гормоны на основе тирозина, которые помогают регулировать обмен веществ в нашем организме.

Т3 помогает ускорить основной уровень метаболизма, особенно если нам приходится приспосабливаться к окружающей среде. Гормоны щитовидной железы помогают активировать симпатическую нервную систему, которая отвечает за реакцию «бей или беги». Это увеличивает сердечный выброс, частоту дыхания и умственную активность. Гормоны щитовидной железы также играют определенную роль в увеличении секреции сальных и потовых желез и стимулировании роста волосяных фолликулов. Кроме того, они играют очень важную роль в развитии, работают синергически с гормоном роста, способствуют росту длинных трубчатых костей, гормоны также необходимы для нормального развития мозга.

Выработка и секреция гормонов щитовидной железы находятся под контролем оси гипоталамус-гипофиз. На следующем рисунке показана петля отрицательной обратной связи, которая регулирует секрецию гормонов щитовидной железы.



Для правильной работы, уровень гормонов щитовидной железы должен поддерживаться в пределах нормы. С этой целью организм использует отрицательную обратную связь, что означает, что высокие уровни гормонов щитовидной железы приказывают гипоталамусу и передней доле гипофиза прекратить секрецию TRH и TTH соответственно, чтобы снизить секрецию гормонов щитовидной железы.

Различные типы заболеваний щитовидной железы могут влиять на структуру или функцию щитовидной железы. Поскольку щитовидная железа контролируется гипофизом и гипоталамусом, нарушения в этих тканях также могут повлиять на функцию щитовидной железы и вызвать проблемы.

Ниже представлены некоторые из распространенных типов заболеваний щитовидной железы:

1. **Гипотиреоз:** Гипотиреоз является результатом выработки щитовидной железой недостаточного количества гормонов. Это может развиваться из-за проблем с щитовидной железой, гипофизом или гипоталамусом. Некоторые распространенные причины гипотиреоза включают: тиреоидит Хашимото, резистентность к гормонам щитовидной железы и другие типы тиреоидита, такие как острый тиреоидит и послеродовой тиреоидит.

2. **Гипертиреоз:** Гипертиреоз характеризуется чрезмерной выработкой гормонов щитовидной железы, но является менее распространенным заболеванием, чем гипотиреоз. Некоторые из наиболее распространенных причин гипертиреоза - болезнь Грейвса, токсический многоузловой зоб, чрезмерное потребление йода и узлы щитовидной железы, которые сверхэкспрессируют гормоны щитовидной железы (известны как «горячие» узлы).

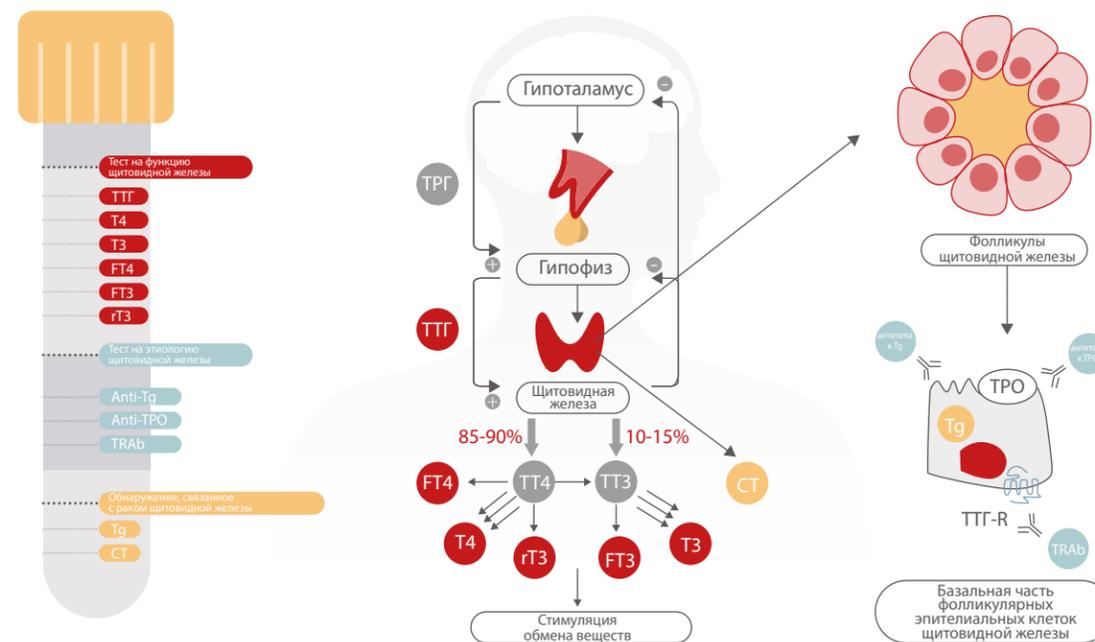
3. **Зоб:** Зоб просто характеризует увеличение щитовидной железы, независимо от причины. Зоб не является конкретным заболеванием. Он может быть связан с гипотиреозом, гипертиреозом или нормальной функцией щитовидной железы.

4. **Узелки щитовидной железы:** Узелок щитовидной железы - это комок или аномальное новообразование внутри щитовидной

железы. Причинами возникновения узелков могут выступать доброкачественные кисты, доброкачественные опухоли или, реже, рак щитовидной железы. Узелки могут быть одиночными или множественными и могут различаться по размеру. 5. **Рак щитовидной железы:** Рак щитовидной железы гораздо чаще встречается у взрослых женщин, чем у мужчин или подростков. Существуют различные виды рака щитовидной железы в зависимости от конкретного типа клеток в щитовидной железе, которые стали злокачественными.

Как диагностируются заболевания щитовидной железы? В дополнение к тщательному анамнезу и физикальному осмотру для диагностики заболеваний щитовидной железы используется несколько специализированных тестов, таких как анализы крови, визуализация, сканирование щитовидной железы, тонкоигольная аспирация и биопсия. Анализы крови обычно и в основном проводятся для измерения уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ. Врачи также могут назначить анализы крови для выявления антител к ткани щитовидной железы, таких как титры антител к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, антитела, стимулирующие рецептор ТТГ (TRAb).

Mindray предоставляет необходимый пакет анализов крови на определение функции щитовидной железы у пациентов, включая TSH, T3, T4, FT3, FT4, антитела к TPO, антитела к Tg. Обсуждается роль анализов крови на определение функции щитовидной железы у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы или раком щитовидной железы, а также анализ референтных диапазонов тиреоидных гормонов в различных популяциях. Между тем, в брошюре также обсуждается значение обратного Т3 (rT3) в лечении синдрома эутиреоидной слабости (ESS) и перечислены некоторые статьи, опубликованные Mindray за последние годы. Надеюсь, что вы найдете эту брошюру полезным инструментом для диагностики заболеваний щитовидной железы.



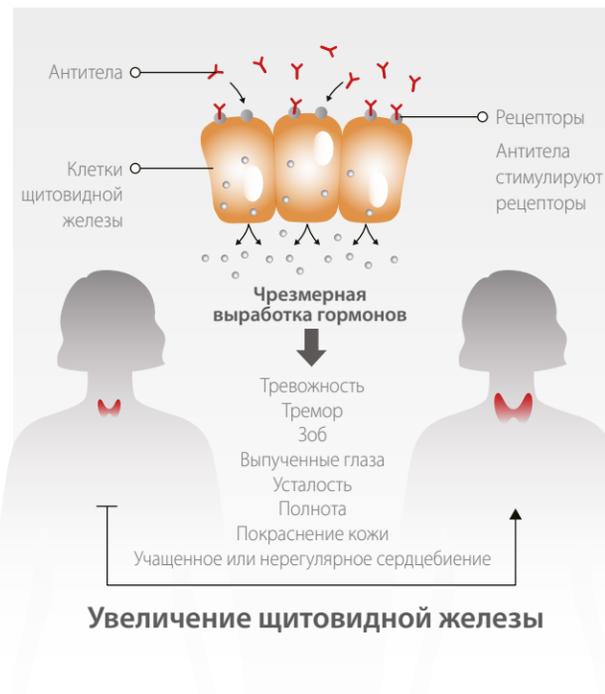
Два основных типа аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и роль серологических тестов

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы (АИТД), которое включает болезнь Грейвса (GD) и тиреоидит Хашимото (HT), поражает (по оценкам) 5% населения в целом, что делает его одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний^[1].

Болезнь Грейвса

Что такое болезнь Грейвса?

Болезнь Грейвса - это заболевание иммунной системы, которое является наиболее распространенной причиной гипертиреоза.



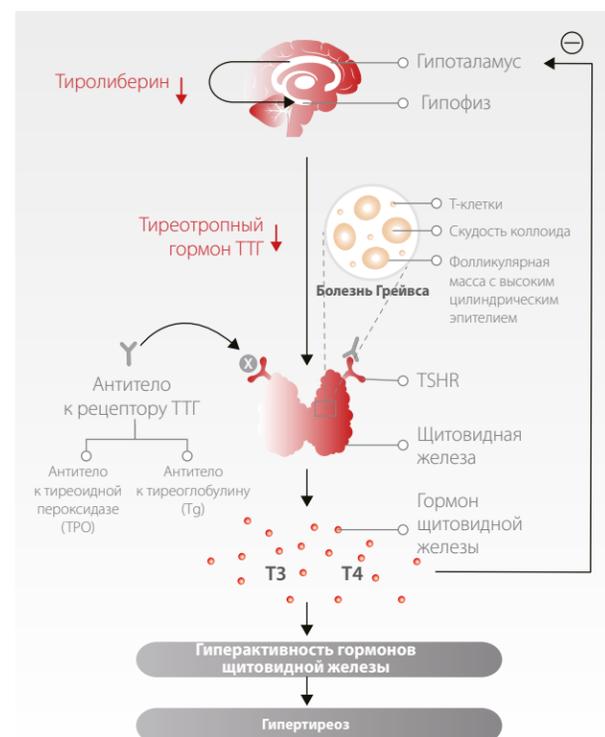
Обзор

Болезнь Грейвса характеризуется аномальным зобом и гипертиреозом. При болезни Грейвса иммунная система атакует щитовидную железу, заставляя ее вырабатывать больше гормонов щитовидной железы, чем необходимо организму, что ускоряет многие функции организма. Чрезмерная выработка гормонов щитовидной железы может повлиять на многие системы организма и вызывать признаки и симптомы, которые могут сильно отличаться у разных людей. Общие симптомы болезни Грейвса включают гипертиреоз, заболевания глаз и кожи. Хотя болезнь Грейвса может поразить любого человека, она чаще встречается у женщин и людей молодого возраста.

Отличительной чертой GD является наличие стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR).

Привлекательная гипотеза заключается в том, что болезнь Грейвса вызывается дефектом отрицательного отбора аутореактивных Т-клеток к TSHR. Было показано, что ряд генетических вариантов, связанных с болезнью Грейвса, влияют на центральную толерантность (TSHR) или периферическую толерантность (FOXP3 и CD25)^[2]. Антитела к TSHR в настоящее время подразделяются на стимулирующие, блокирующие и нейтральные в зависимости от их способности связываться с различными типами эпитопов и разнообразия их биологических действий. Стимулирующие антитела к TSHR вызывают гипертиреоз при болезни Грейвса.

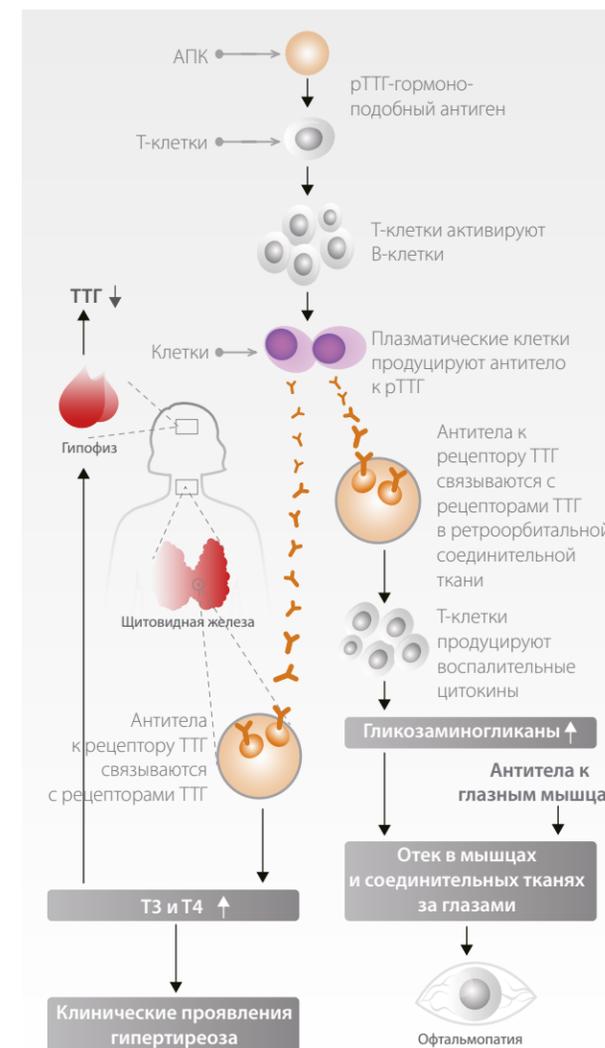
Патофизиологический процесс болезни Грейвса



В здоровой щитовидной железе клетки фолликулярного эпителия продуцируют коллоид. При болезни Грейвса клетки фолликулярного эпителия уплотняются и пролиферируют, трансформируясь в высокие клетки. В последствии это приводит к образованию скудного коллоида. Кроме того, при болезни Грейвса присутствует лимфоцитарная инфильтрация.

Откуда берутся такие аутоантитела?

Антигенпрезентирующая клетка (АПК) в этом контексте может представлять рТТГ-подобный антиген, который активирует плазматические клетки для выработки аутоантител к рТТГ. На самом деле, эти аутоантитела действуют аналогично тиреотропным гормонам, но ограничиваются только гормонами щитовидной железы. Из-за наличия по всему телу (особенно в глазах и ногах) подобных рецепторам стимулирующих гормонов может возникнуть перекрестная реактивность, вызывающая офтальмопатию или дерматопатию.



У кого больше шансов заболеть болезнью Грейвса?

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин, при этом соотношение женщин и мужчин колеблется от 5:1 до 10:1^[3]. Болезнь Грейвса чаще встречается у женщин, лиц старше 30 лет^[4] и у тех, у кого в семейном анамнезе присутствует болезнь Грейвса или Хашимото. Другие аутоиммунные заболевания, такие как витилиго, аутоиммунный гастрит, диабет 1 типа и ревматоидный артрит, связаны с употреблением продуктов с содержанием никотина^[5,6].



Каковы симптомы и осложнения болезни Грейвса?

Болезнь Грейвса может вызывать гипертиреоз и характеризуется увеличением скорости метаболизма и увеличением симпатической активности^[7,8].



Как врачи диагностируют болезнь Грейвса?

Диагноз гипертиреоз ставится на основании симптомов и физических признаков и подтверждается лабораторным исследованием. Сначала измеряют уровни гормонов щитовидной железы (тироксина/T4 и трийодтиронина/T3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, а затем измеряют уровни антител к рецептору тиреотропина (TRAb), которые являются антителами к рецептору ТТГ, повышение которых подтверждает диагноз болезнь Грейвса.

Анализ на ATRAb помогает диагностировать болезнь Грейвса, но может подтвердить диагноз токсического многоузлового зоба. Анализ также проводят в течение последних трех месяцев беременности, чтобы проверить риск рождения ребенка с болезнью Грейвса или гиперактивной щитовидной железой.

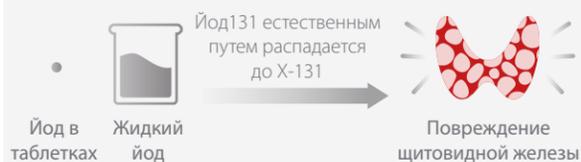


Лечение болезни Грейвса

Терапия лекарственными препаратами



Радиоiodная терапия



Хирургия - тиреоидэктомия

Полная/частичная

Препараты группы тионамидов	
Бета-блокаторы	
Рецидив/отсутствие реакции → на медикаментозную хирургию	
Терапия радиоактивным йодом	

При интерпретации результатов функции щитовидной железы следует учитывать некоторые преданалитические факторы, поскольку они могут зависеть от этих факторов^[9].

Физиологические различия

- Соотношение ТТГ/FT4
- Беременность
- Возраст
- Биологические различия

Патологические различия

- Нарушение функции щитовидной железы
- Медицинское лечение
- Печеночная или почечная недостаточность
- Системное заболевание

Различия в выборке

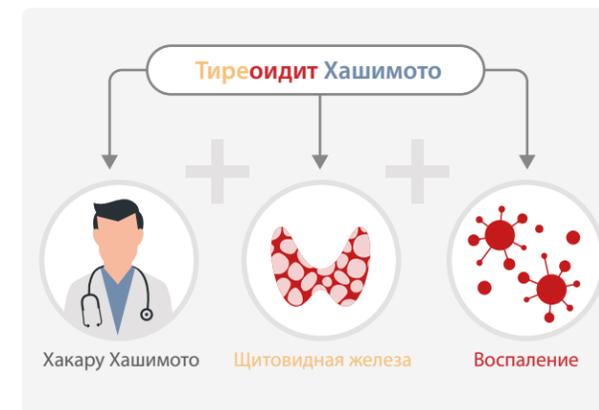
- Мешающие факторы



Тиреоидит Хашимото

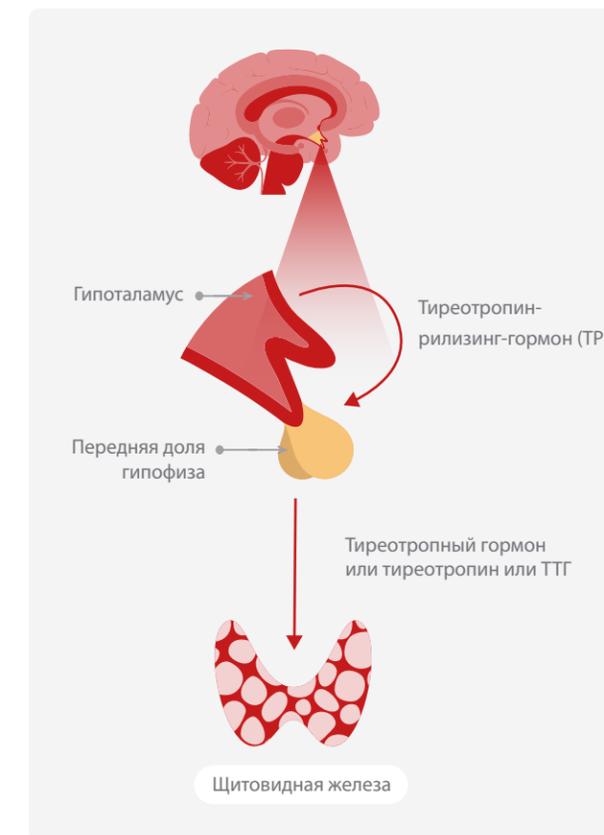
Что такое тиреоидит Хашимото?^[10-13]

Тиреоидит Хашимото, названный в честь японского врача Хакару Хашимото, который впервые описал данное заболевание, относится к группе заболеваний, при которых наблюдается та или иная форма воспаления щитовидной железы. По сути, это аутоиммунное разрушение щитовидной железы, которое обычно постепенно прогрессирует до гипотиреоза или состояния слишком низкого уровня «гипо-» гормонов щитовидной железы. На самом деле, тиреоидит Хашимото является наиболее распространенной причиной гипотиреоза в регионах мира с достаточным количеством йода в рационе, основного структурного элемента гормонов щитовидной железы.



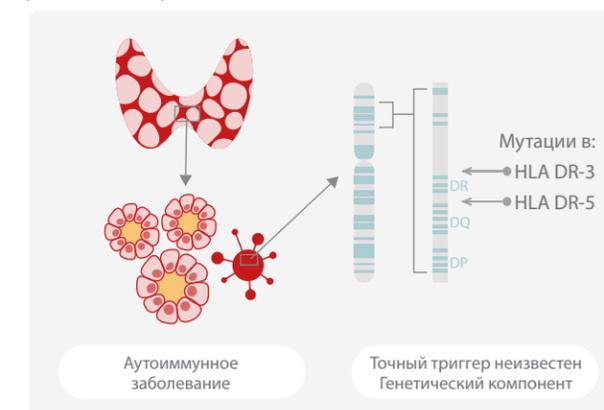
В норме гипоталамус, расположенный в основании мозга, выделяет тиреотропин-рилизинг-гормон, или тиротропин, в портальную систему гипофиза, которая представляет собой сеть капилляров, соединяющих гипоталамус с передней долей гипофиза. Затем передняя доля гипофиза вырабатывает собственный гормон, называемый тиреотропным гормоном, тиреотропином или просто ТТГ. ТТГ стимулирует щитовидную железу, которая представляет собой железу, расположенную на шее и похожую на два больших пальца, соединенных вместе в форме буквы «V».

Гормоны щитовидной железы также участвуют в ряде других процессов, таких как контроль секреции сальных и потовых желез, рост волосных фолликулов и регулирование синтеза белков и мукополисахаридов фибробластами кожи. Чтобы все это работало должным образом, уровень гормонов щитовидной железы должен поддерживаться в пределах нормы. Организм использует отрицательную обратную связь для достижения этой цели, что означает, что низкий уровень гормонов щитовидной железы сообщает гипоталамусу и гипофизу увеличить секрецию ТРГ и ТТГ соответственно.



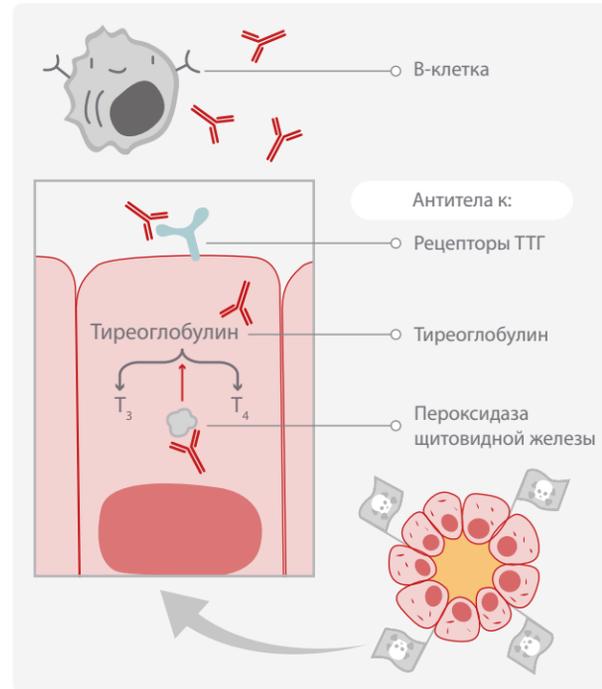
Патофизиологический процесс болезни Хашимото^[14-17]

Итак, тиреоидит Хашимото - это аутоиммунное заболевание, которое означает, что иммунная система выходит из-под контроля и начинает атаковать наши собственные фолликулярные клетки в щитовидной железе. Точный триггер для этой реакции неизвестен, но, по-видимому, существует генетический компонент. Например, мутации в специфических генах антигена лейкоцитов человека, называемых HLA-DR3 и HLA-DR5, связаны с развитием тиреоидита Хашимото.



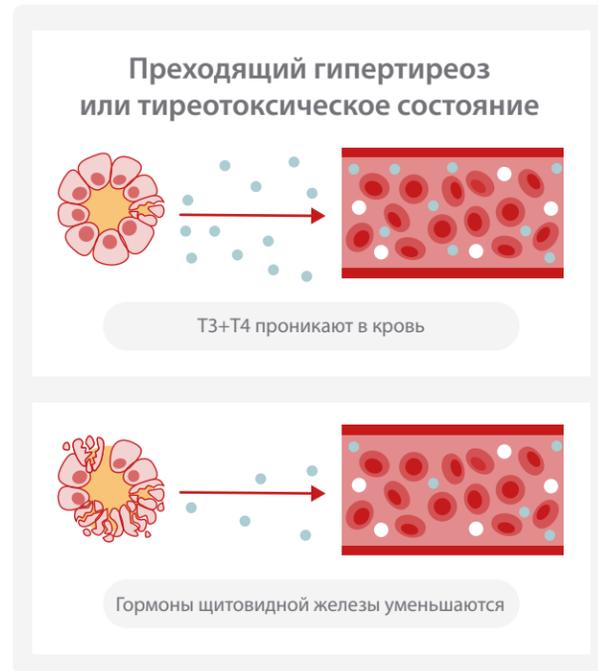
Патофизиологический процесс болезни Хашимото

Если иммунный ответ вызывается нашим собственным белком, этот белок называется аутоантигеном. При тиреоидите Хашимото активированные В-клетки вырабатывают аутоантитела к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину или рецепторам ТТГ. Эти аутоантитела связываются с этими мишенями и блокируют их, препятствуя нормальной функции щитовидной железы. Между тем, Т-хелперы к CD4+ продуцируют воспалительные цитокины, такие как интерферон-γ, которые привлекают макрофаги в щитовидную железу, которые затем вызывают повреждение фолликулов. Эти цитокины также привлекают другой тип Т-лимфоцитов, называемых цитотоксическими Т-клетками к CD8+. Цитотоксические Т-клетки к CD8+ непосредственно нацелены на фолликулярные клетки щитовидной железы и разрушают их.



Стадии болезни Хашимото^[18-19]

Гипоталамус и гипофиз реагируют увеличением выработки ТРГ и ТТГ, но в конечном итоге щитовидная железа слишком повреждается, чтобы вырабатывать достаточное количество гормонов щитовидной железы. Тем временем коллоид истощается, и фолликулы атрофируются или просто уменьшаются в размерах. Другими словами, по мере прогрессирования заболевания щитовидная железа содержит больше иммунных клеток и соединительной ткани и меньше функционирующих клеток щитовидной железы.



Симптомы болезни Хашимото^[20]

Симптомы тиреоидита Хашимото обычно начинаются в фазе гипотиреоза и напрямую связаны с низким уровнем Т3 и Т4. У людей часто наблюдается зоб, что означает, что их щитовидная железа увеличена и иногда имеет узелки или шишки, которые иногда могут давить на трахею и вызывать охриплость голоса, или на пищевод и вызывать трудности с глотанием. Снижение скорости метаболизма может привести к тому, что люди легко устают, чувствуют слабость и холод, страдают от запоров и быстро набирают вес даже без каких-либо изменений в диете или физических упражнениях. Обычно также замедляются частота сердечных сокращений и дыхания.



Симптомы болезни Хашимото

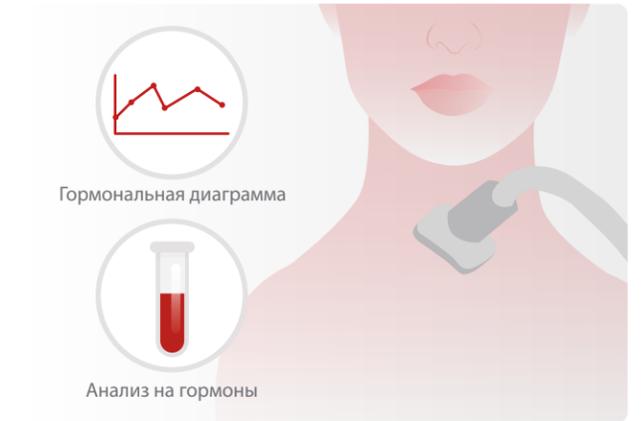
Кожа может стать сухой и грубой из-за уменьшения потоотделения, а волосы и ногти могут стать ломкими и иногда выпадать. Увеличение уровня пролактина вследствие повышенного уровня тиреотропин-рилизинг-гормона также может вызвать такие проблемы, как нарушение менструального цикла, галакторея (молочные выделения из сосков) и бесплодие. В тяжелых случаях развивается микседема, что означает повышенное отложение различных белков и мукополисахаридов в верхних слоях кожи, что приводит к отеку или припухлости, особенно вокруг глаз, рук и ног.



Диагностика болезни Хашимото^[21-23]

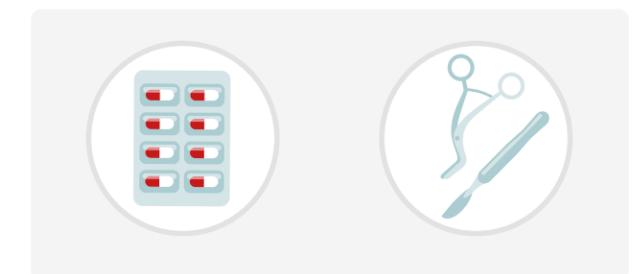
Диагностика тиреоидита Хашимото обычно основывается на сочетании низкого уровня свободных гормонов щитовидной железы в сыворотке крови и повышенного уровня ТТГ с высоким уровнем соответствующих аутоантител, главным образом антител к тиреоидной

пероксидазе и антитела к тиреоглобулину. При подозрении на лимфому щитовидной железы следует использовать тонкоигольную аспирацию для получения биопсии.



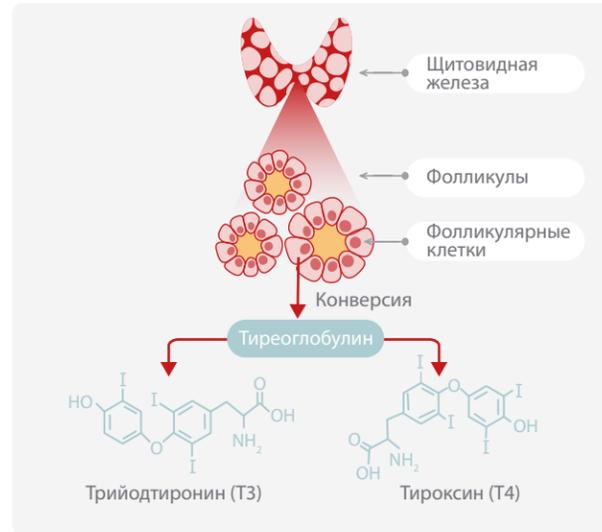
Лечение болезни Хашимото^[24]

Лечение тиреоидита Хашимото обычно требует пожизненной замены гормонов щитовидной железы, в основном левотироксином. Если имеется очень большой зоб, сдавливающий дыхательные пути или пищевод, или при подозрении на лимфому, то может потребоваться хирургическое вмешательство и удаление.

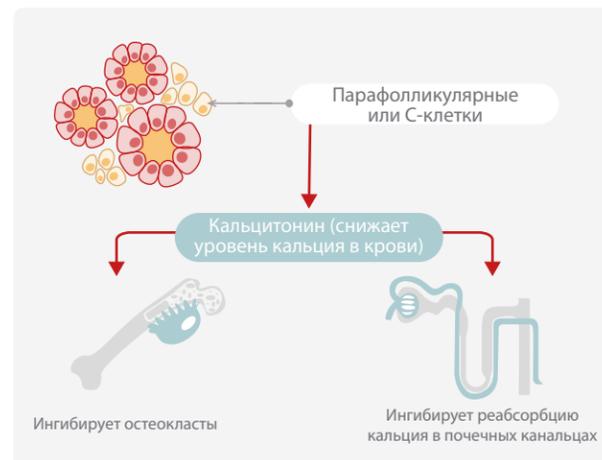


Рак щитовидной железы и его диагностика

Строение и физиология щитовидной железы



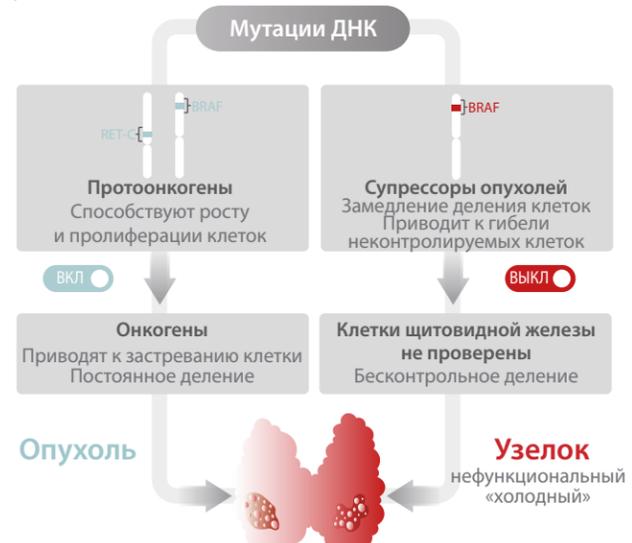
Щитовидная железа - это эндокринная железа в области шеи, которая вырабатывает гормоны щитовидной железы. Если клетки щитовидной железы начинают бесконтрольно делиться, то это считается раком щитовидной железы. Если мы увеличим изображение щитовидной железы, то обнаружим тысячи фолликулов, которые представляют собой небольшие полые сферы, стенки которых выстланы фолликулярными клетками и разделены небольшим количеством соединительной ткани. Фолликулярные клетки превращают содержащийся в фолликулах белок тиреоглобулин в два йодсодержащих гормона, трийодтиронин или Т3 и тироксин или Т4^[25].



Щитовидная железа также состоит из парафолликулярных или С-клеток, которые находятся рядом с фолликулами. Эти клетки вырабатывают кальцитонин, гормон, который снижает уровень кальция в крови путем ингибирования остеокластов. Остеокласты - это костные клетки, которые разрушают костную ткань, высвобождая кальций для поступления в кровоток. Кальцитонин также ингибирует реабсорбцию кальция клетками почечных канальцев, позволяя кальцию выводиться с мочой. Мутации ДНК могут привести к тому, что клетки щитовидной железы станут раковыми^[25].

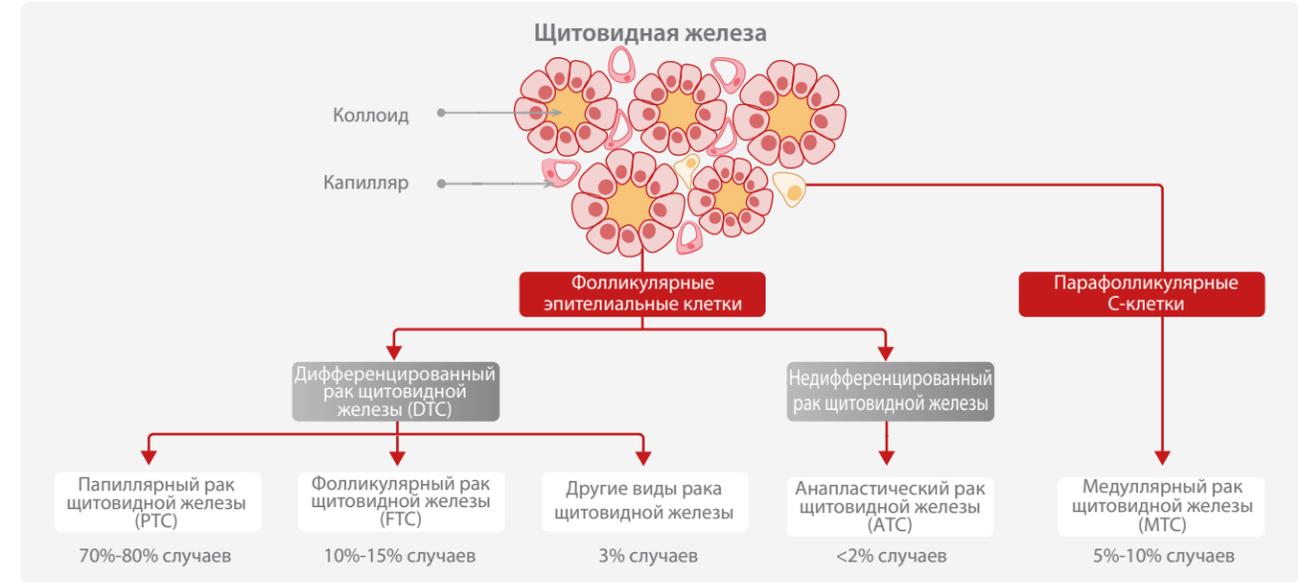
Этиология рака щитовидной железы и узловых образований

Мутации ДНК могут привести к тому, что клетки щитовидной железы станут раковыми. Например, мутация может превратить протоонкогены, такие как RET и BRAF (гены, кодирующие белки, которые способствуют росту и пролиферации клеток), в онкогены. Это означало бы, что белки заставляют клетку застревать в положении «включено» и постоянно делиться, что приводит к превращению клетки щитовидной железы в опухоль. Существуют и другие гены, называемые супрессорами опухолей, такие как PTEN, которые замедляют деление клеток или заставляют клетки умирать, если они делятся бесконтрольно. Мутации ДНК могут также отключить гены-супрессоры опухолей, что позволяет клеткам щитовидной железы, которые пытаются бесконтрольно делиться, оставаться бесконтрольными. Со временем неконтролируемое деление клеток щитовидной железы приведет к образованию скопления клеток внутри щитовидной железы, называемого узелком. Чаще всего узелки нефункциональны, поэтому они не вырабатывают гормоны щитовидной железы, и их называют «холодными» узелками^[25].

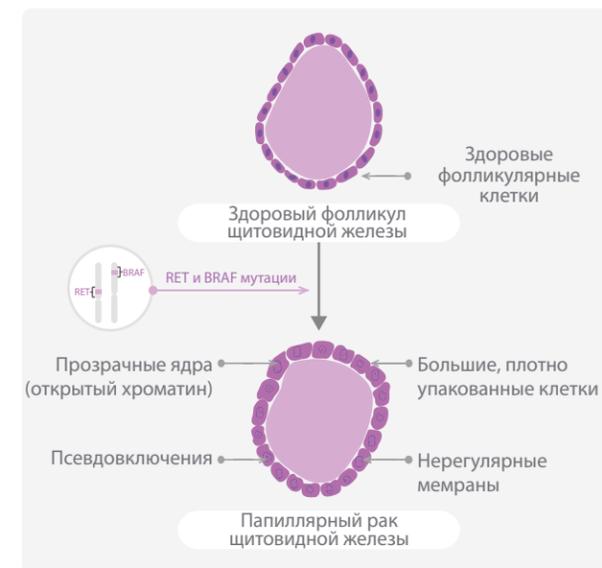


Виды рака щитовидной железы

В настоящее время существует три основных типа рака щитовидной железы: дифференцированный, медуллярный и анапластический. Дифференцированный рак щитовидной железы (DTC) возникает из фолликулярных клеток, и он носит название дифференцированный, потому что раковые клетки выглядят и действуют как нормальные клетки щитовидной железы. В рамках DTC выделяют три группы: папиллярный, фолликулярный и другие виды рака щитовидной железы, такие как карцинома клеток Хюртле^[25].



Папиллярный рак щитовидной железы (PTC)



Первая группа, папиллярные карциномы, представляет собой наиболее распространенную форму рака щитовидной железы и связана с мутациями генов RET и BRAF, а также воздействием ионизирующего излучения в детстве. Название «папиллярные» относится к тому факту, что эти опухоли имеют пальцевидные продолжения фолликулярных

клеток, известных как сосочки, которые имеют тенденцию медленно разрастаться к близлежащим лимфатическим сосудам и вторгаться в близлежащие лимфатические узлы на шее. У большинства людей такой тип рака поддается лечению, если его диагностировать на ранней стадии. Это наиболее распространенный тип рака щитовидной железы, на PTC приходится от 70% до 80% случаев рака щитовидной железы. Хотя такой рак может возникнуть в любом возрасте, большинство случаев происходит в возрасте от 30 до 60 лет. Это заболевание в три раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и обычно протекает более агрессивно у пожилых пациентов^[26].

Фолликулярный рак щитовидной железы (FTC)



Второй тип, фолликулярные карциномы, также известные как фолликулярные аденокарциномы, представляют собой вторую по распространенности форму рака щитовидной железы. Этот тип рака щитовидной железы чаще ассоциируется со странами, где люди имеют низкий уровень йода в рационе, но он также связан с активацией онкогена RAS или деактивацией гена-супрессора опухоли PTEN. Оттуда фолликулярные карциномы могут проникать в близлежащие кровеносные сосуды и распространяться на другие части тела, такие как легкие, печень, кости и мозг, но, что интересно, они обычно не поражают близлежащие лимфатические узлы. Фолликулярный рак щитовидной железы составляет менее 15% всех случаев рака щитовидной железы. Клетки Хюртле являются вариантами FTC. Клетки Хюртле также наблюдаются при таких заболеваниях, как тиреоидит Хашимото, когда воспаляется щитовидная железа. Такой тип рака щитовидной железы встречается в основном у взрослых в возрасте от 40 до 60 лет. Женщины болеют чаще мужчин. Раковые клетки могут проникать в кровеносные сосуды и перемещаться в ткани, такие как кости или легкие^[27].

PTC и FTC, а также менее распространенная карцинома клеток Хюртле классифицируются как дифференцированная карцинома щитовидной железы (DTC), которая берет свое начало из фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы. PTC и FTC прогрессируют медленно и обычно имеют хороший прогноз, особенно при ранней постановке диагноза^[28].

Медуллярный рак щитовидной железы (MTC)

Медуллярные карциномы щитовидной железы возникают из C-клеток. Существует более высокая концентрация C-клеток в верхней части медуллярного вещества щитовидной железы, в которой обычно возникают эти опухоли. На его долю приходится около 3% всех случаев рака щитовидной железы. Он возникает из C-клеток или парафолликулярных клеток, которые вырабатывают кальцитонин (регулирует уровень кальция и фосфата в крови и способствует росту костей), а повышенный уровень кальцитонина указывает на рак. Обычно он диагностируется в возрасте от 40 до 50 лет, женщины и мужчины заболевают в равной степени. По сравнению с другими типами рака щитовидной железы, он с большей вероятностью передается по наследству (семейная медуллярная карцинома щитовидной железы, FMTC)^[29-30].

Анапластический рак щитовидной железы (ATC)

Наконец, имеются анапластические карциномы щитовидной железы. Это редкая форма рака щитовидной

железы, названная так из-за наличия измененных клеток, которые совсем не похожи на здоровые клетки щитовидной железы. На его долю приходится менее 2% всех случаев рака щитовидной железы (77% у женщин). В отличие от других опухолей щитовидной железы, она агрессивна, быстро растет и распространяется. Таким образом, ATC является наиболее инвазивным типом рака щитовидной железы среди всех видов рака щитовидной железы. Он часто выходит за пределы фиброзной капсулы щитовидной железы и проникает в близлежащие структуры. Обычно он развивается у пациентов старше 65 лет, и женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины. Прогноз является наихудшим среди всех видов рака щитовидной железы, 5-летняя выживаемость составляет 5%^[31-32].

Симптомы рака щитовидной железы

На ранних стадиях рак щитовидной железы обычно не проявляет никаких признаков или симптомов.

По мере роста опухоли щитовидной железы она может вызывать следующие симптомы^[33]:

- Новообразование или узел на шее: наиболее распространенный симптом рака щитовидной железы. В щитовидной железе обнаруживается плотное неподвижное новообразование с неровной поверхностью. Железы менее подвижны вверх и вниз во время глотания.
- Может наблюдаться постоянная охриплость или изменение голоса, а также частый кашель, не связанный с простудой.
- Затрудненное глотание или дыхание.
- Увеличение лимфатических узлов на шее.
- На поздней стадии может возникнуть боль в ушах, затылке, плечах и других частях тела.

Симптомы рака щитовидной железы



Факторы риска развития рака щитовидной железы

Факторы риска развития рака щитовидной железы включают ионизирующее излучение, семейный анамнез, пол, ожирение, употребление алкоголя и курение. Недавние исследования также продемонстрировали взаимосвязь между воздействием антипиренов и PTC^[34].

1. Пол и раса

Рак щитовидной железы чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Люди европеоидной расы или азиаты более склонны к развитию рака щитовидной железы.

2. Возраст

Большинству больных раком щитовидной железы от 20 до 55 лет.

3. Радиационное облучение

Воздействие высоких уровней радиации может увеличить риск развития рака щитовидной железы.

4. Генетические факторы

Большинство случаев рака щитовидной железы являются спорадическими, только 5% случаев DTC характеризуются как семейные (в основном PTC), и около 25% случаев MTC наследуются как аутосомный признак. Определенные генетические синдромы повышают риск развития рака щитовидной железы. К ним относятся миелоидный рак щитовидной железы в семейном анамнезе и множественные эндокринные новообразования (тип 2A и тип 2B).

Мутации в определенных генах также являются важными причинами рака щитовидной железы. При раке щитовидной железы, также часто встречаются мутации в семействах BRAF и RAS. При раке щитовидной железы происходят также хромосомные транслокации, такие как транслокации рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR гамма), что наблюдается примерно в 30% случаев фолликулярного рака щитовидной железы^[35-36].



Диагностика рака щитовидной железы^[37]



Всесторонняя и тщательная диагностика рака щитовидной железы включает в себя ряд процедур и анализов, которые лечащий врач может использовать для диагностики рака щитовидной железы и исключения других заболеваний щитовидной железы. Обычно процесс диагностики рака щитовидной железы начинается с обнаружения опухоли или узелка в железе.

Некоторыми из основных методов диагностики рака щитовидной железы являются:

Анализ крови: Анализ крови не могут диагностировать сам рак щитовидной железы или обнаружить раковое образование в щитовидной железе, но они могут исключить другие заболевания и определить, работает ли щитовидная железа должным образом. Анализ крови, которые может использовать лечащий врач, включают тиреотропный гормон (ТТГ), Т3, Т4, кальций и тиреоглобулин.

1. ТТГ: Лечащий врач может проверить уровень ТТГ в крови, чтобы оценить активность щитовидной железы и обследовать на гипотиреоз (недостаточная активность щитовидной железы) или гипертиреоз (гиперактивность щитовидной железы). Результат такого обследования может помочь лечащему врачу определить, какую следует провести диагностику, чтобы визуализировать

узелок. Тем не менее, при раке щитовидной железы уровень ТТГ обычно в норме.

2. Т3 и Т4: Это основные гормоны, которые вырабатывает щитовидная железа. Лечащий врач может проверить их уровень, чтобы оценить функцию щитовидной железы. Как и ТТГ, уровень этих гормонов обычно находится в норме при раке щитовидной железы.

3. Кальций: При подозрении на медуллярный рак щитовидной железы лечащий врач обычно назначает анализ кальция, поскольку его высокие уровни могут служить показателем заболевания.

4. Тиреоглобулин: Щитовидная железа вырабатывает белок, называемый тиреоглобулином, который затем превращается в Т3 и Т4. Если вы уже лечились от рака щитовидной железы и вам проводили тиреоидэктомию, лечащий врач может проверить ремиссию или рецидив рака, посмотрев на уровень тиреоглобулина. Хотя этот анализ не может диагностировать рак, он может быть его маркером. Если у вас отсутствует щитовидная железа, которая бы вырабатывала тиреоглобулин, если его уровень в крови слишком низкий или если он повышается после достижения низких значений, это может указывать на рак. В этом случае лечащий врач, скорее всего, проведет другую диагностику для проверки и соответствующего лечения.



Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем (FNA)

Тонкоигольная аспирация (FNA) - это метод диагностики рака щитовидной железы. Раковые клетки обычно выглядят иначе, чем здоровые клетки, поэтому тип рака щитовидной железы определяется путем микроскопического исследования клеток щитовидной железы, обнаруженных в узелках (скоплениях на шее) или наростах.



Лобэктомия

В случае неопределенных образцов биопсию обычно повторяют и / или могут провести генетическую или молекулярную диагностику. При повторении неопределенных результатов лечащий врач может рассмотреть возможность хирургической биопсии или операции по удалению половины щитовидной железы, которая называется лобэктомией.



Молекулярная (генетическая) диагностика

Считается, что многие генетические изменения играют важную роль в формировании опухоли щитовидной железы. Частое возникновение мутаций RAS при фолликулярной аденоме позволяет предположить, что активированный RAS может играть определенную роль на ранней стадии онкогенеза. Молекулярные тесты (классификация экспрессии генов) можно использовать для постановки диагноза, когда результат тонкоигольной аспирационной биопсии является неопределенным.



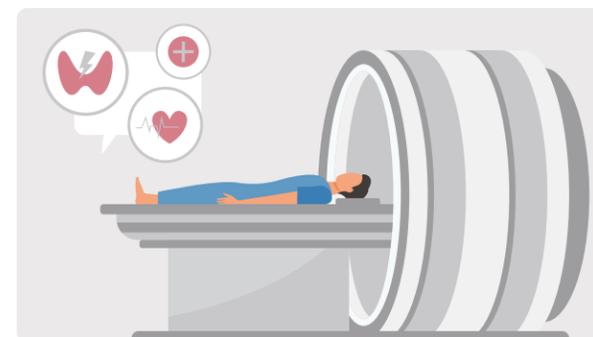
Ларингоскопия

Реже, если узел щитовидной железы находится близко к гортани, может проводиться ларингоскопия, чтобы убедиться, что узел не мешает голосовым связкам. Вам также могут провести ларингоскопию, если вы собираетесь сделать операцию по удалению части или всей щитовидной железы, чтобы проверить, правильно ли двигаются ваши голосовые связки.



Визуализация

Чтобы найти подозрительные участки, которые могут быть раковыми, и определить, как далеко мог распространиться рак, используют различные виды визуализации. К ним относятся ультразвуковое исследование, радиойодное сканирование, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).



Лечение рака щитовидной железы^[38-40]

1. Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения различных видов рака щитовидной железы, за исключением АТС. Обычно используются другие вспомогательные методы лечения, такие как нуклиды, гормоны щитовидной железы и внешнее облучение. Хирургическое лечение рака щитовидной железы включает частичную тиреоидэктомию или лобэктомию и полную тиреоидэктомию.

2. Эндокринная терапия

ТТГ может стимулировать пролиферацию раковых клеток щитовидной железы через свой рецептор. Поэтому после операции применяется терапия гормонами щитовидной железы, такими как ингибиторы ТТГ. Этот метод может значительно снизить рецидивы и смертность от рака у пациентов с различными типами рака щитовидной железы. Между тем, пациенты должны принимать достаточное количество добавок с тироксином.

3. Радионуклидная терапия

Некоторым пациентам с папиллярной или фолликулярной карциномой может потребоваться системный радиоактивный йод (РАИ) после тиреоидэктомии. При попадании радиоактивного йода в кровотока он избирательно разрушает оставшуюся ткань щитовидной железы и раковые клетки, не затрагивая другие клетки. Аджьювантная терапия применима к пациентам старше 45 лет, с множественными раковыми очагами, локально инвазивными опухолями и отдаленными метастазами.

4. Химиотерапия

Химиотерапия редко используется для лечения рака щитовидной железы, за исключением злокачественных опухолей, таких как недифференцированный рак щитовидной железы.

5. Внешняя лучевая терапия

Этот метод в основном используется для лечения АТС.

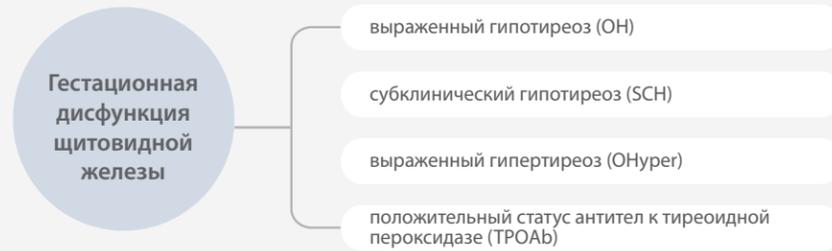


Различные типы групп для оценки функции щитовидной железы и специальный диапазон референтных интервалов



Во время беременности правильная функция щитовидной железы матери важна как для матери, так и для ребенка^[41], особенно в первом триместре, когда развивающийся плод полностью зависит от своей матери в отношении гормонов щитовидной железы, которые имеют решающее значение для развития мозга и нервной системы^[42].

Гестационная дисфункция щитовидной железы является распространенным эндокринным заболеванием с частотой встречаемости 2-4%^[43], типичные типы гестационной дисфункции щитовидной железы включают выраженный гипотиреоз (OH), субклинический гипотиреоз (SCH), выраженный гипертиреоз (OHyper) и положительный статус антител к пероксидазе щитовидной железы (ТРОАb).



Было показано, что дисфункция щитовидной железы связана с осложнениями беременности и неблагоприятными перинатальными исходами, включая отслойку плаценты^[44], преэклампсию^[45], выкидыш^[46,47], гестационный диабет^[48], неонатальную смерть^[49], ограничение внутриутробного роста^[50] и нейрпсихологического развития^[51].



Несколько исследований показали, что большая часть беременных женщин страдает заболеваниями щитовидной железы, особенно субклиническим гипотиреозом и выраженным гипотиреозом в первом триместре^[52] беременности. Повышение секреции щитовидной железы редко встречается у беременных женщин. Всем беременным женщинам следует проводить плановый дородовой скрининг щитовидной железы. Однако у беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы не всегда развиваются симптомы, а при появлении таких симптомов иногда их можно отнести к самой беременности^[53].

Беременность	
Заболевания щитовидной железы	
Усталость	
Тошнота	
Увеличение веса	
Изменения в коже, волосах, ногтях	
Бессонница	
Запор	
Головокружение	
Перепады настроения	
Головная боль	

Учитывая эти факты, крайне важно точно оценить функцию щитовидной железы матери в лаборатории и определить контрольные интервалы для нормальной функции щитовидной железы во время беременности. Руководящие принципы Эндокринного общества, Американской ассоциации щитовидной железы (АТА) и Европейской ассоциации щитовидной железы (ЕТА) рекомендуют рассчитывать референтные интервалы для каждого триместра индивидуально каждому центру^[54-56].

В руководящих принципах АТА рекомендован универсальный скрининг функции щитовидной железы для всей гестационной популяции, а не скрининг только для беременностей с высоким риском^[57]. Компания Mindray установила референтные интервалы для нормальной функции щитовидной железы для беременных женщин в течение трех триместров (см. таблицу ниже). Это решение позволяет лабораториям точно оценить функцию щитовидной железы матери и избежать неправильной постановки диагноза и несвоевременной диагностики субклинического заболевания щитовидной железы. В свою очередь это помогает уменьшить неблагоприятные исходы беременности, такие как выкидыш, преждевременные роды, мертворождение и снижение интеллекта плода.

Показатели	Триместр	Референтные диапазоны, специфичные для Mindray
ТТГ, мкМЕ/мл	Первый	0.09-4.87
	Второй	0.47-4.79
	Третий	0.50-5.40
FT4 пмоль/л	Первый	10.63-19.82
	Второй	7.21-17.04
	Третий	6.95-13.45
FT3 пмоль/л	Первый	3.25-4.93
	Второй	2.94-4.81
	Третий	2.89-4.23
Т3 нмоль/л	Первый	1.09-2.46
	Второй	1.3-3.0
	Третий	1.1-2.84
Т4 нмоль/л	Первый	90-211
	Второй	99-226
	Третий	85-218

Гормоны щитовидной железы оказывают большое влияние на рост детей, миелинизацию нервной системы, обмен веществ и функции органов. Заболевание щитовидной железы является одной из наиболее распространенных эндокринопатий в детском возрасте, и оно может вызвать ряд заболеваний, включая врожденный гипотиреоз, приобретенный гипотиреоз, болезнь Грейвса и узлы щитовидной железы. Учитывая основополагающую функцию гормонов щитовидной железы, у детей с нарушением функции щитовидной железы могут развиваться такие последствия, как агенезия и нарушение созревания легких,

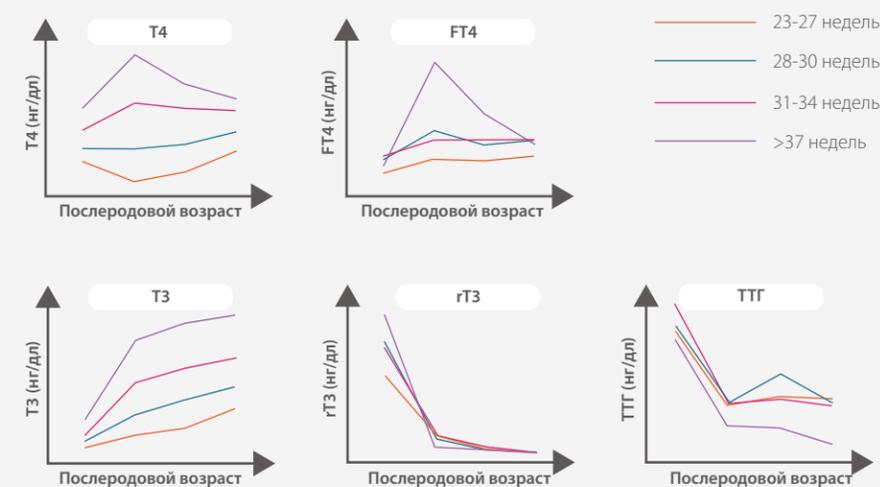
которые будут длиться в течение их жизни. Чтобы предотвратить последствия, пациенты младенческого и подросткового возраста должны пройти диагностику и лечение как можно раньше^[58].

У младенцев и подростков клинические симптомы и этиология отличаются от таковых у взрослых пациентов. Вследствие своей незрелости и роста у младенцев и подростков уровень гормонов щитовидной железы в сыворотке крови не всегда соответствует уровню взрослых пациентов.

Следовательно, референтные интервалы для гормонов щитовидной железы взрослых не подходят для непосредственного применения у младенцев и подростков^[58,59].

Уровень гормонов щитовидной железы у младенцев в основном соответствует следующей динамике. После рождения всплеск секреции ТТГ гипофизом сопровождается увеличением циркулирующих концентраций Т3 и Т4, достигая уровня гипертиреоза по сравнению с таковым позже в детском и подростковом возрасте. Впоследствии уровень ТТГ снижается в течение первой недели после рождения из-за подавления обратной связи повышенным уровнем сывороточного Т4 как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза. Эти перинатальные изменения секреции гормонов щитовидной железы необходимо учитывать при проведении анализов на функцию щитовидной железы у недоношенных и доношенных новорожденных. Для йодтиронинов были установлены некоторые конкретные контрольные интервалы. Принимая во внимание значительное влияние возраста и пола, эти контрольные интервалы обеспечивают важный клинический инструмент для точной оценки функции щитовидной железы у детей и подростков^[59].

Mindray стремится обеспечить лучшее медицинское обслуживание для всех пациентов. Мы сотрудничали с известными больницами Китая, чтобы установить контрольные интервалы для младенцев и подростков в зависимости от пола и возраста. Соответствующие контрольные интервалы могут быть применены в платформе серии CL, чтобы предложить клиницистам и врачам мощный инструмент для постановки точного диагноза. Это исследование было опубликовано в научных журналах^[60].



Щитовидная железа, как и другие эндокринные органы, претерпевает важные функциональные изменения в процессе старения. Физиологические изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, путаница между симптомами заболеваний щитовидной железы и проявлениями старения, сопутствующие заболевания или сосуществование с гериатрическими синдромами и полиорганной дисфункцией - все это увеличивает сложность диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых людей^[61].

Изменение гормонов щитовидной железы с возрастом



С изменением функции щитовидной железы гормоны щитовидной железы также меняются с возрастом. По сравнению с молодыми людьми верхняя граница референтного диапазона ТТГ для пожилых людей увеличивается на 0,3 мЕ/л на каждые 10 лет увеличения возраста после 40 лет^[62]. (Это число может незначительно отличаться в разных исследованиях). Процент людей с высоким уровнем ТТГ в сыворотке (4,5 мЕ/л) увеличивается с возрастом. Кроме того, уровень ТТ3 и уровень FT3 незначительно уменьшаются, уровень FT4 незначительно увеличивается или остается неизменным, а соотношение FT3/FT4

незначительно уменьшается. По данным Американского исследования сердечно-сосудистых заболеваний (CHS), после 13 лет наблюдения за субъектами со средним возрастом 72 года уровень ТТГ увеличился на 13% (0,34 мЕ/л), уровень FT4 увеличился на 1,7% (0,2 нг/л), а уровень ТТ3 снизился на 13% (-149 нг/л). Исследование не показало большой разницы между испытуемыми и контрольной группой^[63], не страдающей заболеваниями. Изменение оси НРТ с возрастом может стать защитным механизмом для пожилых людей, замедляющим их собственный катаболизм. В частности, по мере замедления метаболизма пожилых людей конверсия Т4 в Т3 уменьшается, а ингибирование ТТГ с обратной связью ослабляется, что приводит к повышению уровня ТТГ.

Изменение уровня гормонов щитовидной железы во время скрининга и диагностики заболеваний

Текущие референтные диапазоны гормонов щитовидной железы в основном предназначены для молодых людей, поэтому они могут привести к ошибочной диагностике субклинического заболевания.

Возьмем, к примеру, субклинический гипотиреоз, который характеризуется нормальным уровнем FT4 и повышенным уровнем ТТГ. Если используется общий референтный диапазон гормонов щитовидной железы, субклинический гипотиреоз может диагностироваться с возрастающей частотой с увеличением возраста. В частности, распространенность субклинического гипотиреоза колеблется от 3% до 16% у лиц в возрасте 60 лет и старше^[64]. В отличие от выраженного гипотиреоза, субклинический гипотиреоз у пожилых людей не связан с нарушением физических и когнитивных функций, депрессией, нарушениями обмена веществ или низким качеством жизни^[65].

В результате рекомендуется полностью оценить состояние щитовидной железы у пожилых людей с помощью комплексной гериатрической оценки (CGA), которая оценивает повседневную жизнедеятельность, психическое и эмоциональное состояние, питание и т.д. Тем не менее, ТТГ всегда признается лучшим маркером для скрининга заболеваний щитовидной железы.

	Все участники (n=657)			Референтная популяция без заболевания (n=533)		
	Этап включения	Δ с течением времени	% Δ	Этап включения	Δ с течением времени	% Δ
ТТГ (мЕ/л)	2.6 (3.6)	0.34 (2.3) ^a	+13%	2.3(1.4)	0.28(1.4) ^a	+12%
FT4 (нг/дл)	1.2 (0.2)	0.02 (0.18) ^a	+1.7%	1.2(0.2)	0.03(0.17) ^a	+2.5%
Т3 (нг/дл)	116.9 (19.5)	-14.9 (20.8) ^a	-13%	116.9(19.5)	-14.9(19.5) ^a	-13%

Резюме и презентация публикаций, связанных с щитовидной железой

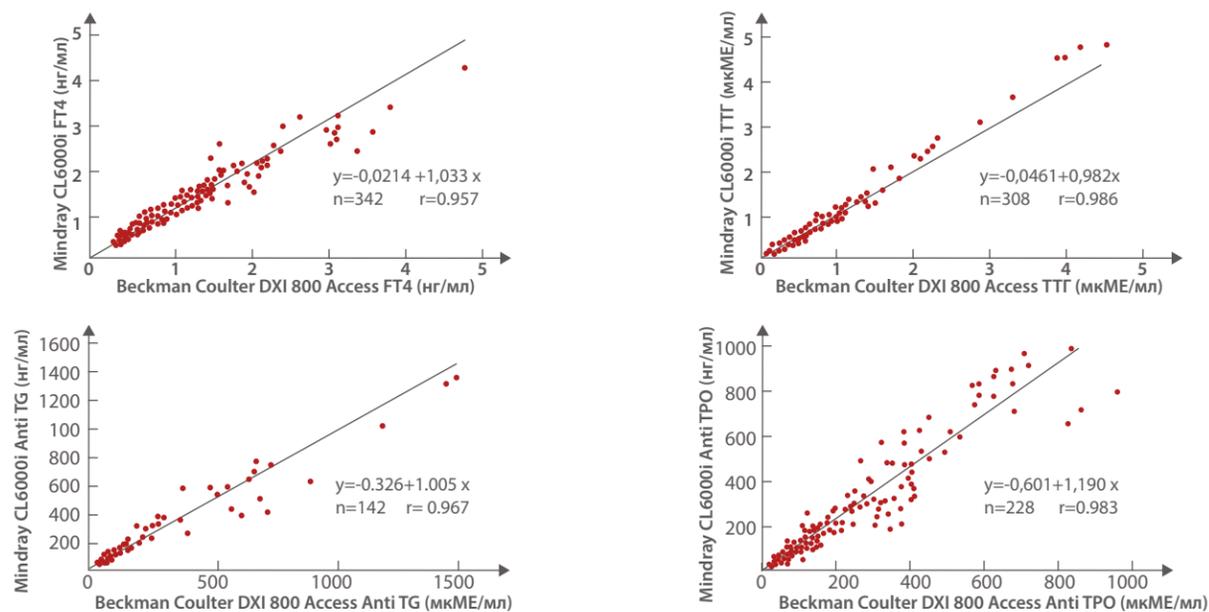
Сравнение методов и проверка точности анализов на функцию щитовидной железы CL-6000i(TFT) компании Mindray^[71]

Методы Mindray CL-6000i FT3, FT4, ТТГ, антитела к Тg и антитела к ТРО обладают хорошими аналитическими характеристиками и высокой точностью во всех тестах

Таблица 1: Результаты исследования точности при использовании BioRad QC Mindray CL-6000i для измерения в соответствии с CLSI EP 15-A3.

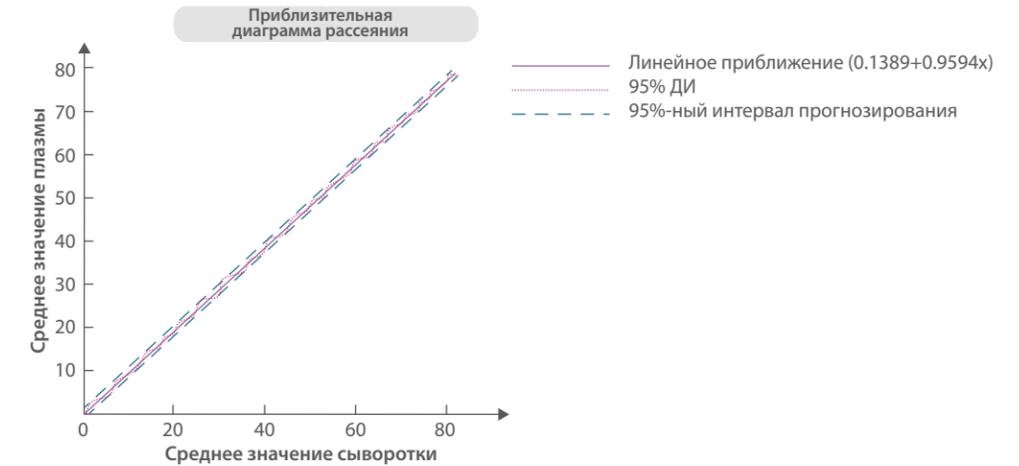
Измеряемые величины	Наше исследование				Жалобы производителя		
	Уровень	Средний	Повторяемость (CV %)	Неточность WL (CV %)	Средний	Повторяемость (CV %)	Неточность WL (CV %)
FT3 (пг/мл)	1	2.27	2.36	2.57	4.60	4.20	8.54
	2	6.04	1.85	2.85	14.78	3.54	7.47
	3	10.23	1.86	2.43	*	*	*
FT4 (нг/дл)	1	0.98	1.66	4.61	1.28	4.47	9.07
	2	2.22	1.45	3.79	2.61	3.56	7.29
	3	3.99	0.91	3.93	*	*	*
ТТГ (мкМЕ/мл)	1	0.28	2.38	2.59	0.58	3.53	8.14
	2	3.64	1.89	2.10	62.54	3.32	7.61
	3	24.34	1.36	2.14	*	*	*
Антитела к Тg (МЕ/мл)	1	40.98	3.48	3.78	8.29	4.65	8.99
	2	80.01	3.08	3.09	261.32	4.70	8.94
Антитела к ТРО (МЕ/мл)	1	30.13	3.30	3.35	10.14	4.72	8.77
	2	83.89	3.31	3.60	100.48	3.93	6.82

Для FT4, ТТГ, антител к Тg и антител к ТРО анализ Mindray был удовлетворительно сопоставим с анализом Beckman Coulter-DXI 800

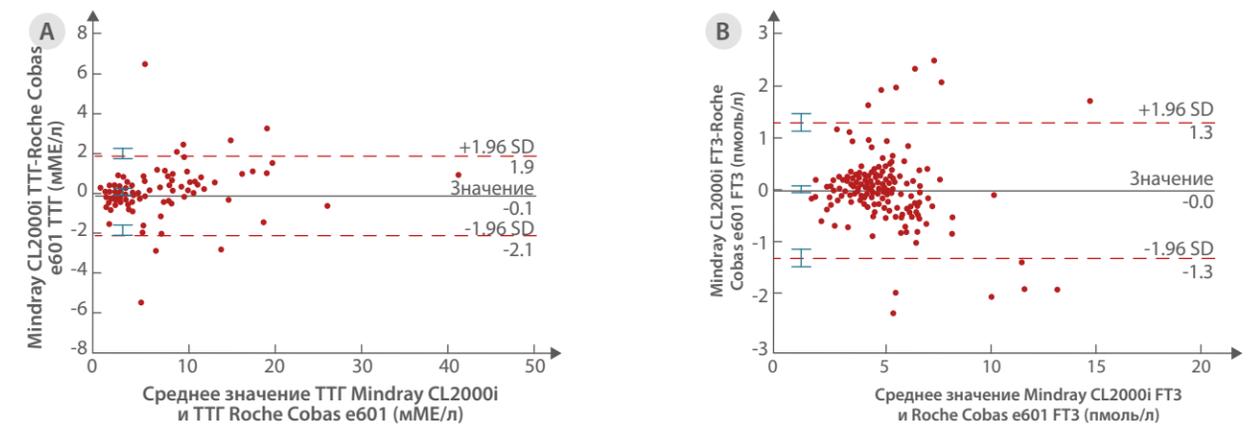


Оценка аналитических характеристик шести измеряемых функций щитовидной железы системы Mindray CL-2000i^[72]

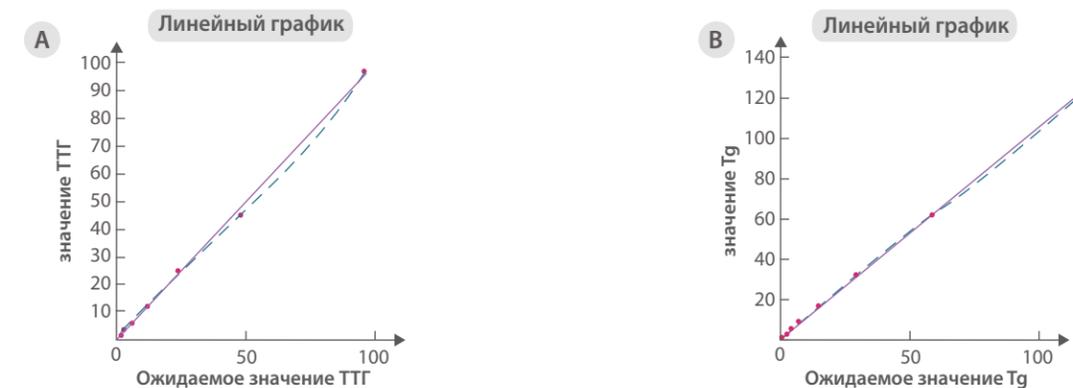
Образцы плазмы и сыворотки имеют хорошую согласованность и взаимозаменяемость (эффект матрицы был незначительным для ТТГ)



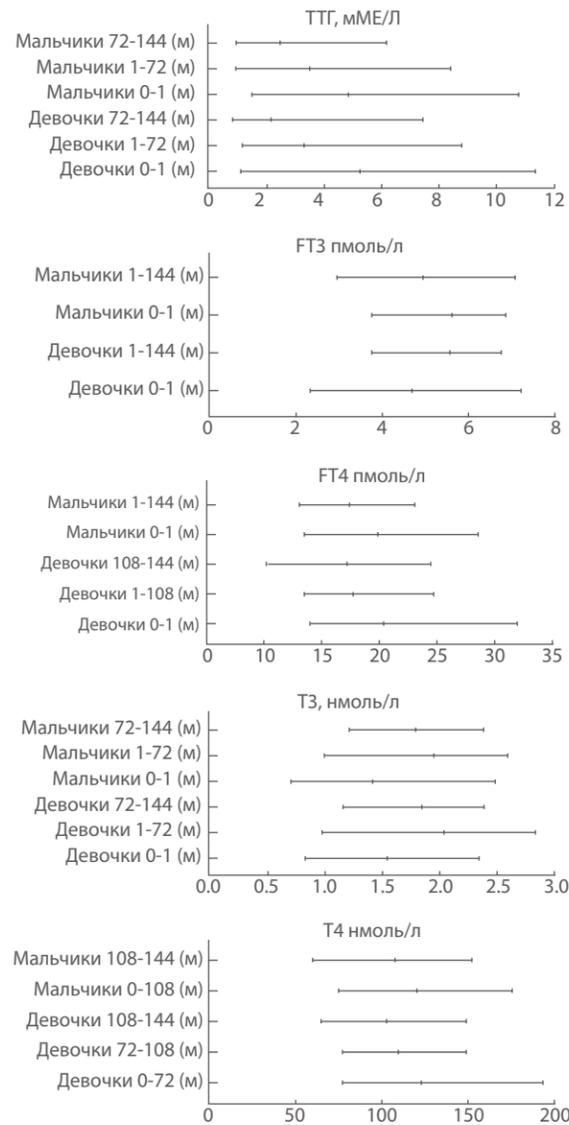
ТТГ и FT3 показали хорошую сопоставимость между Mindray CL-2000i и Roche Cobas 6000 e601



Анализы линейности продемонстрировали хорошую линейность для ТТГ и Тg

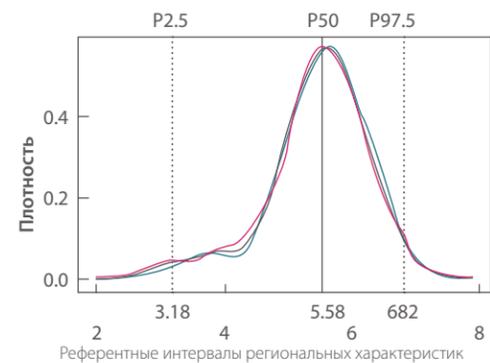


Референтные интервалы гормонов щитовидной железы в зависимости от возраста и пола в китайской педиатрии: проспективное обсервационное исследование 1279 здоровых детей^[73]



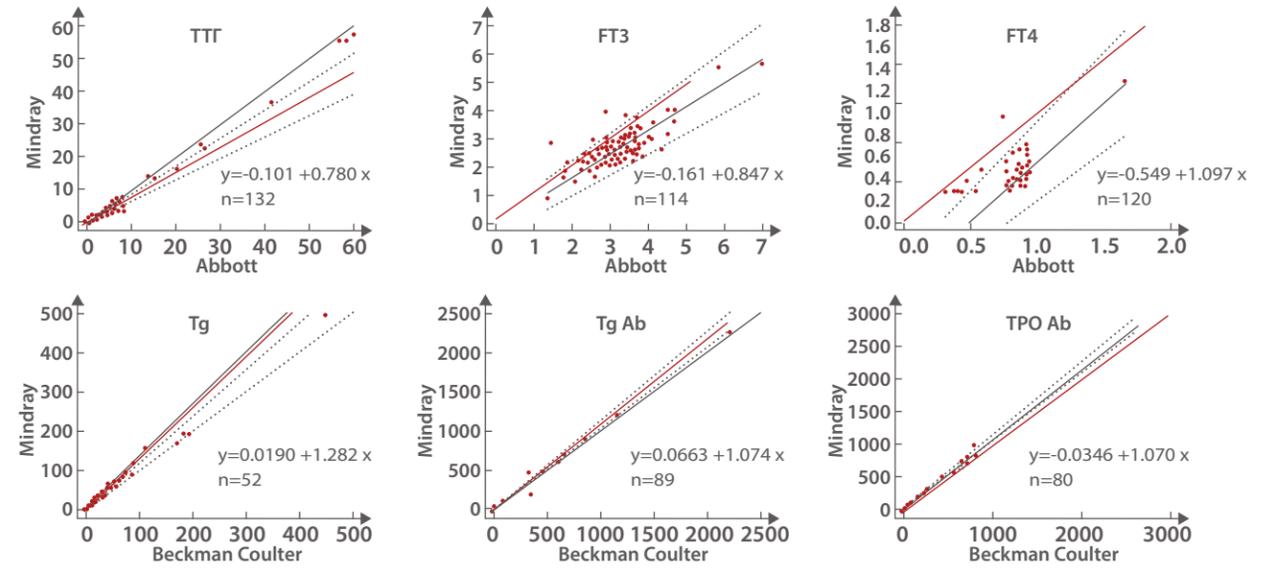
Гормоны щитовидной железы	Группы	Возрастная группа (месяцы)	РЛ, P50 [P2.5, P97.5]		
ТТГ (мМЕ/л)	Девочки	0-1	5.23 [1.08, 11.35]		
		1-72	3.24 [1.14, 8.83]		
		72-144	2.14 [0.83, 7.42]		
	Мальчики	0-1	4.91 [1.46, 10.78]		
		1-72	3.40 [0.95, 8.38]		
		72-144	2.48 [0.96, 6.21]		
FT3 (пмоль/л)	Девочки	0-1	4.67 [2.35, 7.27]		
		1-144	5.58 [3.77, 6.80]		
		0-1	4.95 [2.96, 7.08]		
	Мальчики	1-144	5.64 [3.81, 6.86]		
		FT4 (пмоль/л)	Девочки	0-1	20.08 [13.82, 31.83]
				1-108	17.63 [13.26, 24.80]
108-144	17.12 [10.16, 24.34]				
Мальчики	0-1	19.89 [13.34, 28.65]			
	1-144	17.43 [12.90, 23.04]			
	Т3 (нмоль/л)	Девочки	0-1	1.40 [0.72, 2.46]	
1-12			1.94 [0.99, 2.58]		
12-144			1.78 [1.22, 2.38]		
Мальчики		1-12	2.02 [0.98, 2.83]		
		12-144	1.83 [1.15, 2.39]		
		Т4 (нмоль/л)	Девочки	0-72	120.48 [75.28, 192.48]
72-108	107.87 [77.03, 146.91]				
108-144	100.92 [63.29, 146.94]				
Мальчики	0-108		118.36 [73.63, 173.85]		
	108-144		105.68 [59.31, 150.72]		

Педиатрические референтные интервалы, зависящие от пола и возраста, для ТТГ, FT3, FT4, T3 и T4



Оценка эффективности новой хемилюминесценции Панель для иммуноанализа щитовидной железы CL-1200i^[74]

Mindray CL-1200i имеет хорошую корреляцию с Abbott для ТТГ, FT3, FT4 и Beckman Coulter для Tg, TgAb и TPOAb

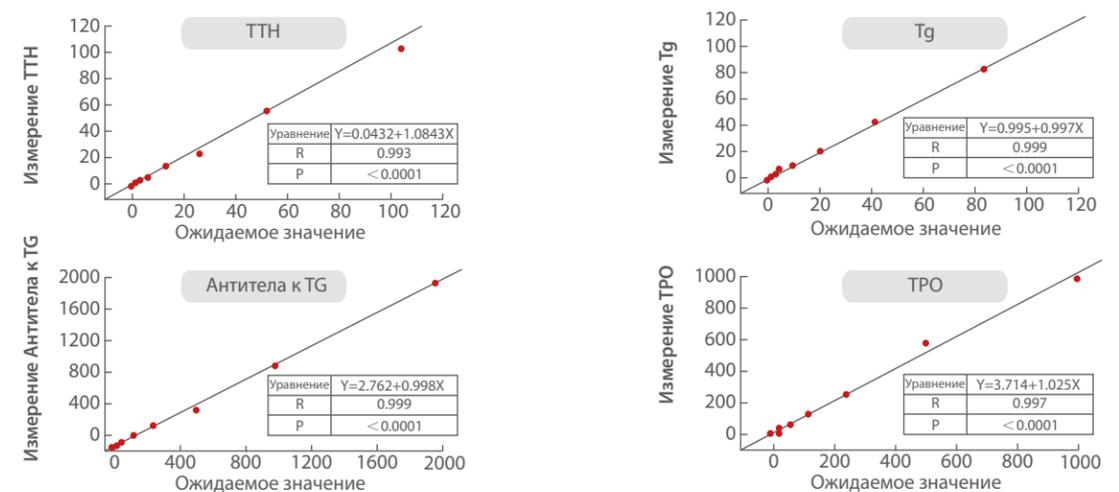


Аналогичная точность с Abbott Architect Plus или Beckman Coulter UniCel Dxl 800

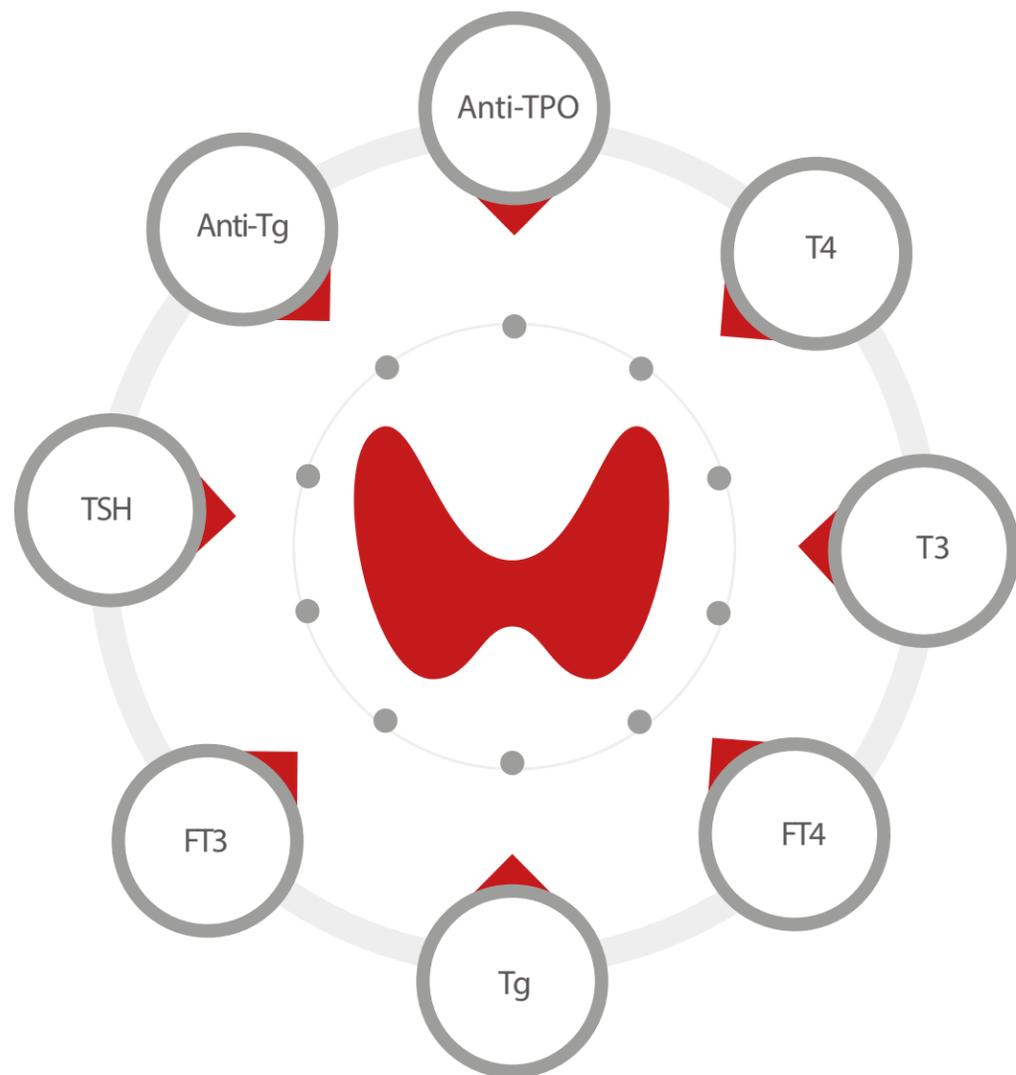
Таблица. Чувствительность указывается как нижний уровень количественного определения (LLOQ) для каждого анализа/платформы.

LLOQ	CL-1200i (Mindray)	Architect Plus (Abbott)	UniCel Dxl 800 (Beckman Coulter)
ТТГ	≤0.02 мкМЕ/мл	≤0.01 мкМЕ/мл	---
FT3	≤0.88 пг/мл	≤1.0 пг/мл	---
FT4	≤0.3 пг/мл	≤0.4 нг/дл	---
Tg	≤0.1 пг/мл	---	≤0.1 нг/дл
антитела к Tg	≤0.9 МЕ/мл	---	≤0.9 МЕ/мл
Антитела к TPO	≤0.25 МЕ/мл	---	≤0.25 МЕ/мл

Обнаружены отличные коэффициенты линейной корреляции для ТТГ, Tg, антителам к Tg и TPO



Панель щитовидной железы



180T/h

800T/h
+240T/h

240T/h

2000T/h
+480T/h

480T/h



Список литературы

Список литературы

- [1] Ли Нью-Джерси, Ли К.Х., Хаммерстад С.С., Стефан М., Томер Ю. Иммуногенетика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: всесторонний обзор (Lee NJ, Li CW, Hamnerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review). Журнал Аутоиммунитет. Ноябрь, 2015; 64: 82-90 (J Autoimmun. 2015 November;64:82-90).
- [2] Донг И.Х., Фу Д.Г. (DongYH.Fu DG.) Аутоиммунное заболевание щитовидной железы: механизм, генетика и современные знания (Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge). Европейский обзор медицинских и фармакологических наук 2014; 18: 3611-3618 (Eur Rev Med Pharamcol Sci. 2014;18:3611-3618).
- [3] Донг И.Х., Фу Д.Г. (DongYH.Fu DG.) Аутоиммунное заболевание щитовидной железы: механизм, генетика и современные знания (Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge). Европейский обзор медицинских и фармакологических наук 2014; 18: 3611-3618 (Eur Rev Med Pharamcol Sci. 2014;18:3611-3618).
- [4] Кахали Г.Дж., Барталена Л., Хегедус Л., Ленхардт Л., Поппе К., Пирс Ш. Руководство Европейской ассоциации щитовидной железы 2018 года по лечению гипертиреоза Грейвса (Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism). Европейский журнал по щитовидной железе. 2018; 7(4): 167-186. doi: 10.1159/000490384; (European Thyroid Journal. 2018;7(4): 167-186. doi: 10.1159/000490384).
- [5] Феррари С.М., Фаллахи Р. Руффилли И. и соавт. (Ferrari SM, Fallahi R, Ruffilli I, et al.) Ассоциация других аутоиммунных заболеваний у пациентов с болезнью Грейвса (с оптьальмопатией или без): обзор литературы и крупносериный отчет (The association of other autoimmune diseases in patients with Graves'disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series). Обзоры аутоиммунных заболеваний. 2019; 18(3): 287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001 (Autoimmunity Reviews. 2019; 18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001)
- [6] Ротонди М., Вирили С., Пинто С. и соавт. (Rotondi M, Virili C, Pinto S, et al.) Клинический фенотип болезни Грейвса, возникающий как изолированное состояние или в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (The clinical phenotype of Graves'disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases). Журнал эндокринологических исследований. 2020; 43(2): 157-162. doi: 10.1007/S40618-019-01094-7 (Journal of Endocrinological Investigation. 2020;43(2): 157-162. doi: 10.1007/S40618-019-01094-7)
- [7] Мэтью П., Роула П. Гипертиреоз (Mathew P, Rawla P. Hyperthyroidism). В: StatPearls [Интернет], StatPearls Publishing. Обновлено 21 ноября 2020 года (Updated November 21,2020). Дата обращения: 14 июля 2021 года (Accessed July 14,2021).
- [8] Антонелли А., Фаллахи П., Элиа Г. и соавт. (Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al.) Болезнь Грейвса: клинические проявления, иммунный патогенез (цитокины и хемокины) и терапия (Graves'disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines), and therapy). Лучшая практика и исследования в области клинической эндокринологии и метаболизма (Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism). 2020; 34(1): 101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388
- [9] Национальная академия клинической биохимии (NACB): практические рекомендации по лабораторной медицине: лабораторная поддержка для диагностики и мониторинга заболеваний щитовидной железы (The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB): laboratory medicine practice guidelines: laboratory supporting for the diagnosis and monitoring of thyroid disease).
- [10] <https://www.thyroid.org/hashimotos-thyroiditis/>
- [11] <https://www.webmd.com/women/hashimotos-thyroiditis-symp-toms-causes-treatments>
- [12] Тиреоидит Хашимото (лимфоцитарный тиреоидит) (Hashimoto's thyroiditis (lymphocytic thyroiditis)). Американская ассоциация щитовидной железы (American Thyroid Association).
- [13] <https://www.thyroid.org/hashimotos-thyroiditis/>. Дата обращения: 19 октября 2021 года (Accessed Oct. 19, 2021).
- [14] Дэвис Т.Ф. Патогенез тиреоидита Хашимото (хронический аутоиммунный тиреоидит) (Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis)), <https://www.uptodate.com/contents/search>. Дата обращения: 19 октября 2021 года (Accessed Oct. 19,2021).
- [15] Гипотиреоз (недостаточная активность щитовидной железы) (Hypothyroidism (underactive)). Американская ассоциация щитовидной железы (American Thyroid Association). <https://www.thyroid.org/hypothyroidism/> Дата обращения: 28 сентября 2021 года (Accessed Sept. 28,2021).
- [16] Мелмед С. и соавт. (Melmed S, et al.) Гипотиреоз и тиреоидит (Hypothyroidism and thyroiditis). В: Учебник эндокринологии Уильямса. 14-е изд. Эльзевир; 2020 год (In: Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Elsevier; 2020). <https://www.clinicalkey.com>. Дата обращения: 19 октября 2021 года (Accessed Oct. 19,2021).
- [17] Ралли М. и соавт. (Ralli M, et al.) Тиреоидит Хашимото: обновленная информация о патогенетических механизмах, диагностических протоколах, терапевтических стратегиях и потенциальной злокачественной трансформации (Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation). Обзоры аутоиммунных заболеваний. 2020; doi:104 016/j.au- trev.2020.102649 (Autoimmunity Reviews. 2020; doi:104 016/j.au- trev.2020.102649).
- [18] Зоб. Американская ассоциация щитовидной железы (Goiter. American Thyroid Association) <https://www.thyroid.org/goiter/> Дата обращения: 28 сентября 2021 года (Accessed Sept. 28,2021).
- [19] Ли С.И. и соавт. Исследование, мониторинг и лечение дисфункции щитовидной железы во время беременности (Lee SY, et al.Testing, monitoring, and treatment ofthyroid dysfunction in pregnancy).
- [20] Журнал клинической эндокринологии и метаболизма. 2021; doi: 10.1210/clinem/dgaa945 (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; doi:10.1210/clinem/dgaa945).
- [21] Исследования на функцию щитовидной железы. Американская ассоциация щитовидной железы (Thyroid function tests. American Thyroid Association), <https://www.thyroid.org/thyroid-function-tests/> Дата обращения: 28 сентября 2021 года (Accessed Sept. 28,2021).

- [22] Лечение гормонами щитовидной железы. Американская ассоциация щитовидной железы (Thyroid hormone treatment. American Thyroid Association). <https://www.thyroid.org/thyroid-hormone-treatment/> Дата обращения: 19 октября 2021 года (Accessed Oct. 19,2021).
- [23] Голдман Л. и соавт. Щитовидная железа. В: Медицина Голдмана-Сесила. 26-е изд. Эльзевир; 2020 год (Elsevier; 2020). <https://www.clinicalkey.com> Дата обращения: 27 октября 2021 года (Accessed Oct. 27,2021).
- [24] <https://www.wikihow.com/Treat-Hashimoto%27s-Disease#iinfo>
- [25] <https://www.cusabio.com/c-20962.html>
- [26] <https://www.mypathologyreport.ca/papillary-thyroid-carcinoma/>
- [27] Аррибас Дж., Каста И., Иви Дж., Маркос Р. и соавт. (Arribas J, Caste I Ivi J, Marcos R, et al.) Экспрессия YU1 при дифференцированном раке щитовидной железы [Ж], Эндокринная патология, 2015,26 (2): 111-118 (Expression ofYU1 in Differentiated Thyroid Cancer [J], Endocrine Pathology, 2015,26(2): 111 1-118).
- [28] Наги Р., Рингель М.Д. Генетическая предрасположенность к немедуллярному раку щитовидной железы [Ж]. Гормоны и рак. 2015, 6(1): 13-20 (Nagy R, Ringel M D. Genetic Predisposition for NonmedullaryThyroid Cancer [J], Hormones and Cancer, 2015,6(1): 13-20)
- [29] Никифоров И.Е., Никифорова М.Н. Молекулярная генетика и диагностика рака щитовидной железы [Ж]. ОБЗОР ЭНДОКРИНОЛОГИИ, 2011, 7 (10): 569-580 (Nikiforov Y E, Nikiforova M N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer [J], NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY, 2011,7(10): 569-580).
- [30] Карнейру РМ., Карнейру Б.А., Агульник М. и соавт. Таргетная терапия при распространенном дифференцированном раке щитовидной железы [Ж]. Обзоры лечения рака, 2015, 41 (8): S0305737215001243. (Carneiro R M, Carneiro B A, Agulnik M, et al.Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer [J], CancerTreatment Reviews, 2015, 41(8): S0305737215001243).
- [31] Сюй Б., Госейн Р. Геномный ландшафт малодифференцированной и анапластической карциномы щитовидной железы [Ж], Эндокринная патология, 2016, 27 (3): 205-212 (Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma [J], Endocrine Pathology, 2016,27(3): 205-212).
- [32] Хоанг Дж.К., Нгуен К.С.В., Дэвис Л. Гипердиагностика рака щитовидной железы: ответы на пять ключевых вопросов [Ж], Академическая радиология, 2015, 22 (8): 1024-1029 (Hoang J K, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of Thyroid Cancer: Answers to Five Key Questions [J], Academic Radiology, 2015,22(8): 1024-1029).
- [33] Хоффман К., Лоренцо А., Батт К.М. и соавт. (Hoffman K, Lorenzo A, Butt C M, et al.) Воздействие огнезащитных химических веществ и возникновение и тяжесть папиллярного рака щитовидной железы: исследование случай-контроль [Ж], Международная окружающая среда, 2017, 107: 235-242 (Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study [J], Environment International, 2017,107:235-242).
- [34] Лоидиш М.Б., Стратакис С.А. Онкоген RET в MEN2, MEN2B, МТС и другие формы рака щитовидной железы [Ж]. Экспертный обзор противораковой терапии, 2008, 8 (4): 625-632 (Lodish M B, Stratakis C A. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms ofthyroid cancer [J], Expert Review of AnticancerTherapy, 2008, 8(4): 625-632)
- [35] Отсутствует. Интегрированная геномная характеристика папиллярной карциномы щитовидной железы [Ж], Клетка, 2014,159 (3): 676-690 (Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma [J], Cell, 2014,159(3): 676-690).
- [36] Раман Р. Кениг Р.Дж. Слитый белок Pax-8-PPAR-у при карциноме щитовидной железы [Ж], Обзор эндокринологии, 2014, 10 (10): 616-623 (Raman R Koenig R J. Pax-8-PPAR-γ fusion protein in thyroid carcinoma [J], Nature Reviews Endocrinology, 2014,10(10): 616-623).
- [37] Американское онкологическое общество (American Cancer Society). Исследования на рак щитовидной железы (Tests for Thyroid Cancer).
- [38] Бионди Б., Филетти С., Шлюмбергер М. Гормонотерапия щитовидной железы и рак щитовидной железы: переоценка [Ж], Эндокринология и метаболизм в клинической практике, 2005, 1 (1): 32-40 (Biondi B, Filetti S, Schlumberger M.Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment [J], Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 2005,1(1): 32-40).
- [39] Маццаферри Э.Л. Современные подходы к первичной терапии папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы [Ж], Журнал клинической эндокринологии и метаболизма, 2001, 86 (4): 1447-1463 (Mazzafferri E L. Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer [J], Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001,86(4): 1447-1463)
- [40] Шпитцвег С., Библия К.С., Хофбауэр Л.К. и соавт. (Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, et al.) Распространенный дифференцированный рак щитовидной железы, устойчивый к радиоактивному йоду: симптом йодида натрия и другие новые терапевтические мишени [Ж], Ланцет. Диабет и эндокринология, 2014, 2(10): 830-842 (Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporterand other emerging therapeutic targets [J], The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2014, 2(10): 830-842).
- [41] Лафранчи С.Х. и соавт. (LaFranchi SH, et al.) Является ли недостаточность щитовидной железы во время беременности фактором риска неблагоприятных исходов беременности и развития? (Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and development outcomes?) Щитовидная железа 2005 15 60-71 (Thyroid 2005 15 60-71).
- [42] Морреале и соавт. (Morreale, et al.) Гормон щитовидной железы у матери на ранних сроках беременности и развитие мозга плода (Maternal thyroid hormone early in pregnancy and fetal brain development). Передовой опыт и исследования (Best Practice and Research). Клиническая эндокринология и метаболизм 2004 18 225-248 (Clinical Endocrinology and Metabolism 2004 18 225-248).
- [43] Красас Г.Е., Поппе К., Глиноер Д. Функция щитовидной железы и репродуктивное здоровье человека (Krassas GE, Poppe K, Glinoor D.Thyroid function and human reproductive health). Обзор эндокринологии 2010; 31: 702-55 (Endocr Rev 2010;31:702-55).
- [44] Кейси Б.М. и соавт. (Casey BM, et al.) Субклинический гипотиреоз и исходы беременности (Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes). Акушерство и гинекология (2005) 105:239-45 (Obstet Gynecol. (2005) 105:239-45).
- [45] Леунг А.С. и соавт. (Leung AS, et al.) Перинатальный исход при беременности

с гипотиреозом (Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies). Международный журнал акушерства и гинекологии (1993) 43: 349-53. (Int J Gynecol Obstet. (1993) 43:349-53).

[46] Негро Р. и соавт. (Negro R, et al.) Повышенная частота невынашивания беременности у женщин с отрицательными антителами к щитовидной железе с уровнями ТТГ от 2,5 до 5,0 в первом триместре беременности (Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy). Журнал клинической эндокринологии и метаболизма (2010) 95: E44-E8 (J Clin Endocrinol Metab. (2010) 95:E44-E8).

[47] Гур Е. и соавт. Антитела к щитовидной железе у беременных с эутиреоидным и субклиническим гипотиреозом с аутоиммунным гипотиреозом: влияние на гематологические показатели и послеродовое кровотечение (Gur E, et al.Thyroid antibodies in euthyroid and subclinical hypothyroid pregnant women with autoimmune hypothyroidism: effects on hematological parameters and postpartum hemorrhage). Pol Gynaecol. (2015) 86:666-71.

[48] Тудела С.М. и соавт. (Tudela CM, et al.) Связь субклинического заболевания щитовидной железы с частотой гестационного диабета (Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes). Акушерство и гинекология (2012) 119: 983-8 (Obstet Gynecol. (2012) 119:983-8).

[49] Марака С. и соавт. (Maraka S, et al.) Субклинический гипотиреоз во время беременности: систематический обзор и мета-анализ. Щитовидная железа. (2016) 26: 580-90 (Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. (2016) 26:580-90).

[50] Тонг З. и соавт. Влияние субклинической дисфункции щитовидной железы у матери и аутоиммунитета на ограничение внутриутробного роста: систематический обзор и мета-анализ (Tong Z, et al.The effect of subclinical maternal thyroid dysfunction and autoimmunity on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis). Медицина (Балтимор). (2016) 95: e3677 (Medicine (Baltimore). (2016) 95:e3677).

[51] Ли И. и соавт. (Li Y, et al.) Нарушения функции щитовидной железы у матери во время беременности влияют на нервно-психическое развитие их детей в возрасте 25-30 месяцев (Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months). Клиническая эндокринология (2010) 72: 825-9. (Clin Endocrinol. (2010) 72:825-9.)

[52] Судха Шарма, и соавт. (Sudha Sharma, et al.) Распространенность нарушений функции щитовидной железы во время беременности (Prevalence ofThyroid Disorders in Pregnancy). Международный журнал исследований и обзоров. (2020) 2349-9788 (International Journal of Research & Review. (2020) 2349-9788)

[53] Лебо С.О. и Мандель С.Дж. (LeBeau SO & Mandel SJ) Заболевания щитовидной железы во время беременности (Thyroid disorders during pregnancy). Клиники эндокринологии и метаболизма Северной Америки 2006 351 17-136 (Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2006 351 17-136)

[54] Де Гроот Л. и соавт. (De Groot L, et al.) Лечение дисфункции щитовидной железы во время беременности и после родов: руководство по клинической практике эндокринного общества (Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline). Журнал клинической эндокринологии и метаболизма 2012; 97: 2543-65. (J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2543-65.)

[55] Стагнаро-Грин А. и соавт. (Stagnaro-Green A, et al.) Рекомендации Американской ассоциации щитовидной железы по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и после родов. Щитовидная железа 2011; 21: 1081-125 (Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.Thyroid 2011 ;21:1081 -125).

[56] Лазарус Дж. и соавт. 2014 Руководство Европейской ассоциации щитовидной железы по лечению субклинического гипотиреоза у беременных и детей (Lazarus J, et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children). Европейский журнал по щитовидной железе 2014; 3: 76-94 (Eur Thyroid J 2014;3:76-94).

[57] Ян И. и соавт. (Yang Y, et al.) Дисфункция щитовидной железы у матери и риск гестационной анемии: метаанализ и новые данные (Maternal Thyroid Dysfunction and Gestational Anemia Risk: Meta-Analysis and New Data). Границы эндокринологии (Front Endocrinol)

[58] Хэнли П., Лорд К., Бауэр А.Дж. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков: обзор [Ж], Журнал Американской медицинской ассоциации. Педиатрия, 2016, 170 (10): 1008-1019 (Hanley P, Lord K, Bauer A J. Thyroid disorders in children and adolescents: a review[J], JAMA pediatrics, 2016, 170(10): 1008-1019).

[59] Беттендорф М. Нарушения функции щитовидной железы у детей от рождения до подросткового возраста [Ж], Европейский журнал ядерной медицины и молекулярной визуализации, 2002,29 (2): стр. 439-446 (Bettendorf M.Thyroid disorders in children from birth to adolescence[J], European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002,29(2): 5439-5446).

[60] Яо С., Ву М., Лю М. и соавт. (Yao C, Wu M, Liu M, et al.) Референтные интервалы для гормонов щитовидной железы в зависимости от возраста и пола в китайской

mindray

педиатрии: проспективное обсервационное исследование 1279 здоровых детей [Ж]. Трансляционная педиатрия, 2021, 10 (10): 2479 (Age-and sex-specific reference intervals for thyroid hormones in a Chinese pediatrics: a prospective observational study of 1,279 healthy children[J].Translational Pediatrics, 2021,10(10): 2479).

[61] Консенсус экспертов по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы у пожилых людей в Китае (2021 год) (Expert consensus on diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly in China (2021))

[62] Холлоуэлл Дж.Г., Стейлинг Н.В., Фландерс В.Д. и соавт. (Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.) Сывороточные ТТГ, Т4 и антитела к щитовидной железе у населения Соединенных Штатов (с 1988 по 1994 год): Национальное обследование здоровья и питания (NHANES III) (SerumTSH,T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)).

[63] Уоринг А.К., Арнольд А.М., Ньюман А.Б. и соавт. (Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al.) Продольные изменения функции щитовидной железы у пожилых людей и выживаемость: исследование all-stars здоровья сердечно-сосудистой системы (Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars Study).

[64] Адам Гесинг, Щитовидная железа и процесс старения (Adam Gesing, The thyroid gland and the process of aging).

[65] Европейский журнал эндокринологии 2011, 165: 545-554 (Eur J endocrinol 2011,165:545-554)

[66] Адлер, С.М. и Л. Вартофски. (Adler, S. M., and L. Wartofsky.) «Синдром нетиреоидного заболевания» («The nonthyroidal illness syndrome»). Клиники эндокринологии и метаболизма Северной Америки 36.3 (2007): 657-672 (Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 36.3(2007):657-672).

[67] Радовик С. и М.Х. Макиллврей. (Radovick S, and M. H. Macgillivray.) «Детская эндокринология || Синдром нетиреоидных заболеваний». 10.1007/978-1-60761-395-4. Глава 17, (2013): 289-302 («Pediatric Endocrinology || Non-thyroidal Illness Syndrome.» 10.1007/978-1-60761-395-4.Chapter 17(2013)289-302).

[68] <https://sproutshealth.com/the-role-of-reverse-t3-in-thyroid-function-part-1/>

[69] Фриберг Л. и соавт. (Friberg, L., et al.) «Связь между повышенным уровнем обратного трийодтиронина и смертностью после острого инфаркта миокарда.» («Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction.») Американский медицинский журнал 111.9 (2001): 699-703 (American Journal of Medicine 111.9(2001):699-703).

[70] Горачек Дж. и соавт. (Horacek, J., et al.) «Нарушения гормонов щитовидной железы у пациентов на гемодиализе: низкий уровень трийодтиронина, а также высокий уровень обратного трийодтиронина связаны с повышенной смертностью.» («Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: low triiodothyronine as well as high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality.») Физиологические исследования 61.5(2012)495-501. (Physiological Research 61.5(2012)495-501).

[71] Сравнение методов и проверка точности исследований функции щитовидной железы Mindray CL-6000i (TFT). Турецкий журнал биохимии 2021; 46(3): 255-262 (The method comparison and the verification of precision of Mindray CL-6000i thyroid function tests (TFTs).Turk J Biochem 2021; 46(3): 255-262).

[72] Оценка аналитических характеристик шести измеряемых функций щитовидной железы системы Mindray CL-2000i (Evaluation of the analytical performances of six measurands for thyroid functions of Mindray CL-2000i system). Журнал лабораторной и прецизионной медицины 2018. doi: 10.21037/- jlp.m.2018.10.03 (J Lab Precis Med 2018. doi: 10.21037/- jlp.m.2018.10.03).

[73] Референтные интервалы гормонов щитовидной железы в зависимости от возраста и пола в китайской педиатрии: проспективное обсервационное исследование 1279 здоровых детей. Трансляционная педиатрия 2021; 10(10) 2479-2488 (Age- and sex-specific reference intervals for thyroid hormones in a Chinese pediatrics: a prospective observational study of 1,279 healthy children.Transl Pediatr 2021 ;10(10)2479-2488)

[74] Оценка эффективности новой панели хемилуминосцентного иммуноанализа CL-12001 щитовидной железы (Performance evaluation of the new Chemiluminescence Immunoassay CL-12001 Thyroid Panel). ЖУРНАЛ ИММУНОАНАЛИЗА И ИММУНОХИМИИ. doi: 10.1080/15321819.2021.2017301 JOURNAL OF IMMUNOASSAY AND IMMUNOCHEMISTRY. doi: 10.1080/15321819.2021.2017301)

[75] Клинический журнал перинатальной медицины Август 2019, Том 22, № 8. (Clin J PerinatMed.Aug. 2019,Vol.22, No. 8.) Руководство по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовой период. Вторая версия (Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid diseases in pregnancy and postpartum > , Second Version).

[76] Клаус Зофель и соавт. (Klaus Zophel, et al.) Клинический обзор истории анализа TRAb (Clinical review about TRAb assay's History). Обзоры аутоиммунных заболеваний 9 (2010)695-700 (Autoimmunity Reviews 9 (2010)695-700).

Выражение благодарности редакционной коллегии



Tina Liu



Miki He



Allan Li



Winnie Chen



Zoe Wang



Shawn Yan