თსსუ დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლებისა და
უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი

ნინო ფოფოხია

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა იმუნოლოგიური და მორფოლოგიური დიაგნოსტიკის საკითხები

თბილისი
2009

რეცენზენტები

კლინიკური ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი **დავით ვირსალაძე**

ლაბორატორიული მედიცინის ასოციაციის გამგეობა

მონოგრაფიაში კომპლექსურად არის წარმოდგენილი იმუნოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევები კლინიკურ სურათთან კორელაციაში; შემუშავებულია ჰორმონებისა და ანტისხეულების მონაცემთა საფუძველზე სადიფერენციაციო კრიტერიუმები ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა დაავადებებში; ფართოდ აღწერილია იმუნოფერმენტული მეთოდი (კონკურენტული მეთოდი, „სენდვიჩის“ მეთოდი, ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი), განხილულია ციტოლოგიური დიაგნოსტიკაც, რომელიც პრაქტიკოს ექიმს გაუადვილებს მორფოლოგიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციას და გადაწყვეტილებას მორფოლოგიური კვლევის დანიშვნის შესახებ. ტექსტი ილუსტრირებულია შესაბამისი ცხრილებით, სქემებით, სურათებით.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მონოგრაფია საინტერესოა იქნება სხვადასხვა დარგის ექიმ-სპეციალისტებისათვის.

რედაქტორი — საქართველოს მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის წევრი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი **ვადიმ სააკაძე**

ლიტერატურული რედაქტორი — პროფესორი **ლამარა კინწურაშვილი**

დიზაინი — ელენე ვარამაშვილი

ISBN 978-9941-0-1818-3

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ჩვენი ქვეყნისათვის საკმაოდ აქტუალური თემაა, რასაც მოწმობს ამ დაავადებათა სხვადასხვა ფორმების აქტიური ზრდის სტატისტიკა. [1]. მათ მკურნალობაში ეფექტის მისაღწევად საჭიროა ზუსტი და სრულფასოვანი დიაგნოზი, სწორედ ამიტომ დიაგნოსტიკის საკითხების გაღრმავება ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებისათვის სადღეისოდ ინტერესს მოკლებული არ უნდა იყოს.

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკის უმრავლეს შემთხვევაში ჰორმონალური სტატუსის დადგენა აუცილებელი და გადამწყვეტია, რასაც ადასტურებს მრავალი სამეცნიერო ნაშრომი და კლინიკური პრაქტიკაც [2]. სწორედ ამიტომ, მონოგრაფიაში დაწვრილებით არის განხილული ჰორმონების კლინიკური მნიშვნელობა, მათი კვლევის იმუნოლოგიური მეთოდები; ასევე ბოლო წლებში გამოიკვეთა ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების როლი, რის გამოც მონოგრაფიაში ფართოდაა აღწერილი სხვადასხვა ტიპის ანტისხეულების კლინიკური მნიშვნელობა ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკაში. კვლევის იმუნოლოგიურ მეთოდებთან ერთად მასში განხილულია მორფოლოგიური დიაგნოსტიკიდან ციტოლოგიური დიაგნოსტიკის საკითხები ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა დაავადებებისას.

მონოგრაფიის მიზანია კლინიცისტებს გაუადვილოს იმუნოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია, დაეხმაროს მათ გამოკვლევის მეთოდების სწორად შერჩევაში, ხოლო ლაბორატორიული მედიცინის მუშაკებს — მიღებული შედეგების კლინიკური მნიშვნელობისა და იმუნოლოგიური მეთოდიკების ღრმად გაცნობაში.

აღსანიშნავია, რომ მონოგრაფიის საკითხები განიხილებოდა აკრედიტირებული უსგ პროგრამით №2007043, რომელიც ტარდებოდა ენდოკრინოლოგებთან, თერაპევტებთან, ექიმ-ლაბორანტებთან. სწორედ მათ შორის გაჩენილმა ინტერესმა განაპირობა ამ მიმართულებით მონოგრაფიის შექმნა.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობა

ენდოკრინულ დავაადებათა შორის ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს გავრცელების მხრივ შაქრიანი დიაბეტის შემდეგ მეორე ადგილი უჭირავთ. ისინი ვითარდება თირეოიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის ცვლილების, მათი ფუნქციის რეგულაციის მექანიზმების მოშლის ან ქსოვოლებში ჰორმონების მოქმედების დარღვევების შედეგად.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზი და მეტაბოლიზმი

თირეოიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის დარღვევის ერთ-ერთი მიზეზია ორგანიზმში იოდის მიწოდების უკმარისობა ან სიჭარბე. ამ ჰორმონების წარმოქმნისათვის აუცილებელია არაორგანული იოდი და ამინომჟავა თიროზინი. ყოველდღიურად საკვებიდან მიღებული იოდის 30-40% კონცენტრირდება იმ იოდთან, რომელიც რჩება ორგანიზმში თირეოიდული ჰორმონების პერიფერიული მეტაბოლიზმის შედეგად. იოდის ნარჩენები გამოიყოფა შარდთან ერთად. ორგანიზმში ის არის არაორგანული იოდის სახით და ცილასთანაა შეკავშირებული. ფარისებრ ჯირკვალში იოდის კონცენტრაციის გაზრდის აუცილებლობისას არაუჯრედული სისტემიდან მისი მომარაგება ხდება დიფუზიით იოდსატრანსპორტო სისტემის მონაწილეობით. იგი აითვისება ფარისებრი ჯირკვლის მიერ და იჟანგება მოლეკულურ იოდამდე ან იოდიდამდე, რომელიც უკავშირდება სპეციფიკურ ცილას – თირეოგლობულინს (თგ). თავისუფალი რჩება იოდის 1-2 %. [1ᵇ]. ფარისებრ ჯირკვალში იოდი კონცენტრირდება როგორც ფოლიკულების კოლოიდში, ისე ეპითელურ უჯრედებში. თგ-ის პროტეოლიზური დაშლა იწვევს თიროქსინის (T4) და ტრიიოდთირონინის (T3) გამოთავისუფლებას, ასევე იოდირებული ამინომჟავების – მონო და დიიოდთირონინის გამოყოფას. სისხლში თირეოიდული ჰორმიონები T4 და T3 დაკავშირებულია სპეციფიკურ ცილასთან – თიროქსინდამაკავშირებულ გლობულინთან (თდგ). როდესაც თირეოიდული ჰორმონების შემცველობა იზრდება, ჭარბი რაოდენობა უკავშირდება სხვა ცილებს – პრეალბუმინს და ალბუმინს. სისხლში მყარდება დაკავშირებული ჰორმონებისა და მცირე რაოდენობის თავისუფალი ჰორმონების წონასწორობა. ცილასთან დაკავშირებული ჰორმონები წარმოადგენენ დეპოჰორმონების თავისებურ სახეს, რომლებიც თავისუფლდებიან აუცილებლობის მიხედვით. თავისუფალი ჰორმონები პასუხისმგებელი არიან მეტაბოლურ ეფექტზე.

თირეოიდული ჰორმონების სეკრეციის ცვლილება და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მოშლა შეიძლება გამოწვეული იყოს თირეოიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის სხვადასხვა ეტაპზე დარღვევების შედეგად: სისხლიდან იოდიდების შემოსვლა, მისი დაჟანგვა ელემენტარულ იოდად, იოდის ჩართვა თიროზინის შემადგენლობაში მონოიოდითიროზინისა და დიიოდთიიროზინის წარმოქმნით, იოდთიროზინის მოლეკულების კონდენსაცია T4-ისა და T3-ის წარმოქმნით.

ორგანიზმში იოდის ნაკლებობა ან მისი სიჭარბე შეიძლება იყოს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების მიზეზი. ჯანმრთელი ადამიანი ყოველდღიურად საჭიროებს დაახლოებით 150 მკგ იოდის მიღებას. კვების პროდუქტებში მისი ნაკლებობა ეუთირეოიდული ჩიყვის წარმოქმნის ძირითადი მიზეზია. იოდის ნაკლებობისას ფარისებრი ჯირკვლის T4-ის სინთეზი მცირდება, რაც იწვევს უკუკავშირის სისტემის მიხედვით სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის (თტჰ) შემცველობის ზრდას, ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის განვითარებას და ჩიყვის წარმოქმნას. ჰიპერპლაზირებული ფარისებრი ჯირკვალი წარმოქმნის უფრო მეტ T3-ს, რაც კლინიკურად ვლინდება ეუთირეოზით სისხლში T4-ის დაბალი დონის დროს. აბსოლუტური უკმარისობის გარდა, თირეოიდული პათოლოგიის გენეზში არანაკლებ როლს თამაშობენ ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ შედარებით იოდურ უკმარისობას. ასეთი პათოლოგია წარმოიქმნება ღვიძლისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანების ფონზე, როდესაც გაძნელებულია იოდის შეწოვა ორგანიზმში და ასევე იოდთიროზინების იოდთირონინებად გარდაქმნის პროცესის დარღვევისას. იოდმაკონცენტრირებელი მექანიზმების თანდაყოლილი არარსებობა ჩიყვის განვითარების ერთერთი მიზეზია.

იოდის მაღალი შემცველობის საკვების ჭარბი რაოდენობით მიღებამ და იოდიდების ფარმაკოლოგიური დოზის შეყვანამ ფილტვების ქრონიკული დაავადებების სამკურნალო პრეპარატების სახით, (რომლებიც შედის რენტგენოკონტრასტული პრეპარატების შემადგენლობაში), შეიძლება ხელი შეუწყოს ჩიყვის განვითარებას, ჰიპოთირეოზის ან ჰიპერთირეოზის

სიმპტომების გამოვლენას ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ფარულად მიმდინარე ფორმების დროს.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ცენტრალური და პერიფერიული მექანიზმები

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას აკონტროლებს თიროლიბერინი (თრლ), რომელსაც გამოიმუშავებს ჰიპოთალამუსი. თტჰ-ის სეკრეცია

სტიმულირდება თრლ-ის მიერ, რომელსაც გამოყოფს ჰიპოთალამუსის უჯრედები, იგი უკავშირდება ჰიპოფიზის უჯრედების რეცეპტორების მემბრანებს, იწვევს ადენილატციკლაზის აქტივაციას და ადენოჰიპოფიზის ჯირკლოვანი უჯრედების პროლიფერაციას. თტჰ-ის გავლენით თირეოგლობულინი გადადის ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებში, შემდეგ ჰიდროლიზდება პროტეოლიზური ფერმენტების მიერ T4-ისა და T3-ის წარმოქმნით. უკუკავშირის ძირითადი მექანიზმია – ადენოჰიპოფიზის თირეოტროფების მგრძნობელობის შეცვლა თრლ-ის მასტიმულირებელი მოქმედებისადმი სისხლში თავისუფალი თირეოიდული ჰორმონების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით.

ცენტრალური მარეგულირებული მექანიზმების დარღვევების შედეგად თირეოიდული ჰორმონების სეკრეციის ცვლილების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს თტჰ-ის სეკრეციის შემცირება.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლური ეფექტი

თირეოიდული ჰორმონები მოქმედებენ ორგანიზმში სხვადასხვა მეტაბოლურ პროცესებზე. ისინი ზრდიან ნახშირწყლების უტილიზაციას, ააქტივებენ ინსულინის მოქმედებას, იწვევენ კუნთებში გლუკოზის შთანთქმის ზრდას. ფიზიოლოგიური, ნორმალური რაოდენობით თირეოიდული ჰორმონები ასტიმულირებენ ცილის სინთეზს, მათ შორის სპეციფიკური ფერმენტების სინთეზს; აძლიერებენ ლიპოლიზს და ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვას; იწვევენ ზოგიერთი ჰორმონის გააქტივებას. თირეოიდული ჰორმონების მოქმედების ეფექტი დაკავშირებულია ქსოვილებში დეიოდირების პროცესებთან.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მოშლა იწვევს იმ სიმპტომების განვითარებას, რომლებიც გამოწვეულია ნივთიერებათა ცვლის დარღვევით. ამგვარად, თირეოიდული ჰორმონების ჭარბი სეკრეცია მიმდინარეობს დისიმილაციური პროცესების მუდმივი გაძლიერებით. ჩქარდება ცილების კატაბოლიზმი, ჟანგვითი პროცესების აქტივაცია ზრდის ჟანგბადის მოხმარებას, ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესების განშრევებას, ქსოვილების ჰიპოქსიას.

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკისათვის საინტერესოა ისეთი ფენომენი, როგორიც არის ქსოვილების რეზისტენტობა თირეოიდული ჰორმონებისადმი. ცნობილია თირეოიდული ჰორმონებისადმი ნაწილობრივი რეზისტენტობის ოჯახური ფორმები. პათოლოგიის განვითარება დაკავშირებულია პერიფერიული ქსოვილების თირეოიდული ჰორმონისადმი უგრძნობ-

ლობასთან. ამ პათოლოგიის დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია განისაზღვროს რეცეპტორების შემადგენლობა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისადმი და ანტისხეულების არსებობა ფარისებრი ჯირკვლის რეცეპტორებთან.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევის დიაგნოსტიკისათვის იყენებენ სხვადასხვა მეთოდს, რომლებიც ავლენენ მეტაბოლიზმის დარღვევას. ეს მეთოდები შეიძლება დაიყოს შემდეგ ჯგუფებად:

- ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონის განსაზღვრის ტესტები — ფარისებრი ჯირკვლის სტატუსის შეფასება;
- მეტაბოლური ეფექტების გამოვლენის ტესტები, გამოწვეული ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით (ცილოვანი, ნახშირწყლოვანი და ლიპიდური ცვლების გამოკვლევა);
- დიაგნოსტიკურად მეტად ფასეული დინამიკური ტესტები, რომლებიც ემყარება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების განსაზღვრას, მათი სტიმულაციის შემდეგ (მაგალითად, თრლ).

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა:

თირეოტროპული ჰორმონი — TSH (თტჰ) შრატში

შრატში თტჰ-ის შემცველობის ნორმა ახალშობილებში 3-20 საერთ. ერთ./ლ, მოზრდილებში — 0,2-3,2 საერთ. ერთ./ლ.

<u>თირეოტროპული ჰორმონი</u> – გლიკოპროტეინი, რომელიც გამოიყოფა ადენოჰიპოფიზის მიერ და ასტიმულირებს თიროქსინისა და ტრიიოდთირონინის სინთეზს, ასევე მათ გამოყოფას სისხლში.

ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ-ის დონე იმატებს, დიაგნოზი ზუსტდება თT4-ის დაბალი კონცენტრაციებით; სუბკლინიკური, მსუბუქი ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ-ის გაზრდილი შემცველობის გამოვლენას აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, რადგანაც სისხლში თT4-ისა და T4-ის დონე ნორმის ფარგლებშია. ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ-ის დაბალი დონე მეტყველებს ჰიპოფიზის ან ჰიპოთალამუსის უკმარისობაზე და გამორიცხავს ფარისებრი ჯირკვლის პირველად დარღვევას. თტჰ-ის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ასევე ჰიპოთირეოზით დააავდებული იმ ავადმყოფების თერაპიული მონიტორინგისათვის, რომლებსაც ყოველდღიურად უტარდებათ თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპია. **თტჰ-ის დონის განსაზღვრით შესაძლებელია მისაღები** L-თიროქსინის დოზის ოპტიმაცია. ჰიპერთირეოზის დროს თტჰ-ის სინთეზი და სეკრეცია დათრგუნულია.

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობა, რომელთა დროს ხშირად იცვლება თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაცია, წარმოდგენილია ცხრ. №1

ცხრილი №1

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი ჰიპოფუნქცია	ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი ჰიპერფუნქცია
ქვემწვავე თირეოიდიტი	ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური უკმარისობა
ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი	ჰიპოფიზის სიმსივნე
ჰიპოფიზის სიმსივნე	ჰიპოფიზის ტრავმა
ექტოპიური სეკრეცია ფილტვის და სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს	ჰიპოფიზის მშობიარობის შემდგომი ნეკროზი
ენდემური ჩიყვი	ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მიღება
ფარისებრი ჯირკვლის ანთება	იცენკო-კუშინგის სინდრომი
იოდთერაპიის შემდგომი ეტაპი	აცეტილსალიცილის მჟავის, ჰეპარინის და კორტიკოსტეროიდების მიღება.
ფარისებრი ჯირკვლის კიბო	

საერთო ტრიიოდთირონინი (T3) სისხლის შრატში ნორმაში 1,2 – 3,16 პკმოლი/ლ.

<u>ტრიიოდთირონინი</u> (T3) – წარმოიქმნება და სინთეზირდება ფარისებრი ჯირკვლის მიერ, თუმცა მისი ძირითადი ნაწილის წარმოქმნა ხდება T4-ის დეიოდიზებით. სისხლში ცირკულირებადი T3-ის დაახლოებით 99.5% დაკავშირებულია ცილებთან. სისხლიდან ნახევრად გამოდევნის დრო შეადგენს 24-36 სთ. T3-ის აქტივობა 3-5-ჯერ აღემატება T4-ის აქტივობას.

მეტად ინფორმაციულია T3-ის განსაზღვრა T3 – თირეოტოქსიკოზის დროს, რამდენადაც ზოგ შემთხვევაში T4-ის დონე მნიშვნელოვნად არ იცვლება, ხოლო T3-ის კონცენტრაცია მკვეთრად მატულობს.

მიელომის დროს, რომელიც იწვევს IgG–ის დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, ასევე ღვიძლის მძიმე დააავდებებისას, რეგისტრირდება T3-ის მცდარი მომატებული სიდიდეები.

ხანდაზმულ ადამიანებში, ასევე მძიმე საერთო სომატური დაავადებების მქონე პირებში, ხშირად შეიმჩნევა ე.წ. დაბალი T3-ის სინდრომი – სისხლის შრატში ტრიიოდთირონინის დონის შემცირება T4-ის ნორმალური შემცველობისას. მოცემული კონტინგენტის პირთათვის დაბალი T3-ის სინდრომი

არ წარმოადგენს ჰიპოთირეოზის ნიშანს [2].

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება საერთო ტრიიოდთირონინის (T3) კონცენტრაცია (ცხრ. №2).

ცხრილი №2

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
თირეოტოქსიკოზი	პოსტოპერაციული დგომარეობა და მძიმე დაავადებები
T3 — თირეოტოქსიკოზი	ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქცია
იოდის უკმარისობა	მწვავე და ქვემწვავე თირეოიდიტი
რადიაქტიური იოდის პრეპარატებით მკურნალობის შემდგომი პერიოდი.	ანდროგენების, დექსამეტაზონის, პროპრანოლოლის, სალიცილატების, კუმარინის წარმოებულების მიღება.
ენდემური ჩიყვი	
პენდრედის სინდრომი	
ესტროგენების (პერორალური კონტრაცეპტივების), მეტადონის, ჰეროინის მიღება.	

საერთო თიროქსინი (T4-) სისხლის შრატში

<u>**საერთო თიროქსინი**</u> (T4-) – **წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ძირითად ჰორმონს და მისი კონცენტრაცია 60-ჯერ აღემატება** T43-**ის კონცენტრაციას.**

ცხრილი №3

T4 –**ის ნორმები**	
ასაკი	T4 **ნმოლ/ლიტრი**
ახალშობილები	**100 – 250**
0 – 5 დღის	**80 – 170**
11 – 15 დღის	**58 – 154**
15 დღეზე მეტის	**58 – 154**
ბავშვები: 1 – 5 წლის	**94 – 194**
5 – 10 წლის	**83 – 172**
10 – 60 წლის	**60 – 155**
60 წელზე მეტის – მამაკაცები	**60 – 129**
60 წელზე მეტის – ქალები	**71 - 135**

კლინიკურად გამოხატულ ჰიპერთირეოზის დროს უმეტეს შემთხვევაში სისხლში T4-ის შემცველობა გაზრდილია, ხოლო ჰიპოთირეოზის დროს კიდაწეული. ხშირ შემთხვევებში სისხლში T4-ის დონე არ ასახავს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციურ მდგომარეობას; მაგალითად, მდგომარეობა, რომლის დროსაც თიროქსინშემაკავშირებელი გლობულინის (თშგ) დონე იცვლება. სისხლში T4-ის კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს თშგ-ის გაზრდასთან ერთად. ეს უკანასკნელი განპირობებულია თშგ-ის შემცველობის გენეტიკურად დეტერმინირებული გაზრდით, ასევე ორსულობით, კონტრაცეპტივების მიღებით, რომლებიც შეიცავენ ესტრადიოლის წარმოებულებს, ესტროგენების თერაპიით. ამავე დროს სისხლში T4-ის დონემ შეიძლება დაიწიოს თშგ-ის შემაკავშირებელი უნარის შემცირების ხარჯზე. ამას იწვევს შემდეგი პათოლოგიური მდგომარეობები: ღვიძლის ქრონიკული მძიმე დაავადებები, ნეფროლოგიური სინდრომი, თშგ-ის სინთეზის გენეტიკურად დეტერმინირებული შემცირება. ანდროგენებით თერაპია ასევე იწვევს თშგ-ის შემაკავშირებელი უნარის დაქვეითებას. უნდა გვახსოვდეს, რომ მოხუცებულობის ასაკში ეუთირეოიდული მდგომარეობით ადამიანების 20% -ის სისხლში თშგ-ის შემცველობა მცირდება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს T4-ის დონის შემცირებას [3].

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება საერთო თიროქსინის (T4) კონცენტრაცია, წარმოდგენილია ცხრ. №4

ცხრილი №4

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
ჰიპერთირეოზი	ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუქნცია (მიქსედემა)
მწვავე თირეოიდიტი	ნეფროზული სინდრომი
ორსულობა	იცენკო-კუშინგის სინდრომი
თიროქსინით მკურნალობა	ანდროგენების მიღება
სიმსუქნე	იოდის მნიშვნელოვანი დეფიციტი
ჰეპატიტი	ფიზიკური დატვირთვა
ესტროგენების (პერორარული კონტრაცეპტივების), ჰეროინის, თირეოიდული პრეპარატების მიღება	ჰანჰიპოპიტუიტარიზმი
	ცილის კარგვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გავლით
	კორტიკოსტეროიდების, რეზერპინის, სულფანილამიდების, პენიცილინის, კალიუმის იოდიდის მიღება.

თავისუფალი ტრიიოდთირონინი (თ T3) სისხლის შრატში

ნორმა 4,4 – 9,3 პმოლი/ლ.

<u>თავისუფალი ტრიიოდთირონინი</u> (თT3) – შეადგენს სისხლში ტრიიოდთირონინის საერთო რაოდენობის 0,3%-ს. წარმოადგენს T4-ის მეტაბოლური გარდაქმნის პროდუქტს.

სისხლში ტრიიოდთირონინის საერთო რაოდენობის 0.3%-ს შეადგენს თავისუფალი ტრიიოდთირონინი. თT3-ის ფრაქცია უზრუნველყოფს მეტაბოლური აქტივობის მთელ სპექტრს. თT3 წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის გარეთ T4-ის მეტაბოლური გარდაქმნის პროდუქტს. აღსანიშნავია, რომ T4-ის დეიოდირება T3-ის წარმოქმნით მეტად აქტიურად მიმდინარეობს წინამდებარე ჰიპოფიზში, ვიდრე პერიფერიულ ქსოვილებში. ამასთან დაკავშირებით, შრატში თT4-ის განსაზღვრისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს უკუკავშირის პრინციპით თტჰ-ის სეკრეციის რეგულაციის მდგომარეობის შეფასებას. თT3-ის შემცველობა არაა დამოკიდებული თშგ-ის კონცენტრაციაზე, ამდენად მისი განსაზღვრა ინფორმაციულია თირეოიდული სტატუსის შესაფასებლად თშგ-ის ცვლილებისას.

თT3-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა იძლევა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების შეფასების შესაძლებლობას. ჰიპერთირეოზის დროს თT3-ის დონე მატულობს, ხოლო ჰიპოთირეოზის დროს კი — იკლებს.

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება საერთო თავისუფალი ტრიიოდთირონინის (თT3) კონცენტრაცია

ცხრილი №5

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
თირეოტოქსიკოზი, იოდის ნაკლებობა	პოსტოპერაციული მდგომარება და მძიმე დაავადებები
რადიოაქტიური იოდის პრეპარატებით მკურნალობის შემდგომი პერიოდი	ფარისებური ჯირკვლის ჰიპოფუნქცია
ენდემური ჩიყვი	მწვავე და ქვემწვავე თირეოიდიტი
პენდრედის სინდრომი	ანდროგენების, დექსამეტაზონის, პროპრანოლოლის, სალიცილატების, კუმარინის წარმოებულების მიღება.
ესტროგენების, ჰერორალური კონტრაცეპტივების, მეტადონის, ჰეროინის მიღება.	

თავისუფალი თიროქსინი (თ T4) სისხლის შრატში

ნორმა 10 - 24 პმოლი/ლ.

<u>თავისუფალი თიროქსინი</u> (თ T4) წარმოადგენს სისხლში ცირკულირებად საერთო თიროქსინის 0,03%-ს, რომელიც არ არის დაკავშირებული ცილებთან.

თავისუფალ თიროქსინს წარმოადგენს სისხლში ცირკულირებადი თიროქსინის ის ფრაქცია, რომელიც არ არის სისხლის ცილებთან დაკავშირებული. ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის მისი ფუნქციის მარეგულირებელი მექანიზმები მუშაობენ იმგვარად, რომ თT4-ის შემცველობა არ არის დამოკიდებული თშგ-ის კონცენტრაციაზე. სწორედ ეს გარემოება იძლევა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული ფუნქციის შეფასებისას თT4-ის ადეკვატურ და პირდაპირ მარკერად გამოყენების საშუალებას.

ჰიპერთირეოზის დროს თT4-ის დონე იმატებს, ხოლო ჰიპოთირეოზისას – მცირდება. თT4-ის დონის ზრდა რეგისტრირდება იმ ავადმყოფებში, რომლებიც იტარებენ თიროქსინით ჩანაცვლებით თერაპიას.

თT4-ის დონის დამოუკიდებლობა თშგ-ის შემცველობისგან მისი საიმედო დიაგნოსტიკური პარამეტრის სახით გამოყენების შესაძლებლობას იძლევა ყველა იმ შემთხვევაში, რომლებიც მიმდინარეობს თშგ-ის კონცენტრაციის ცვლილებით. ამის გამო თT4-ის ანალიზი შეუცვლელია იმ ორსული ქალებისათვის, რომლებიც ღებულობენ პერორალურ კონტრაცეპტივებს, ან ესტროგენებს, ან ანდროგენებს, ასევე იმ პირებისათვის, რომელთაც გენეტიკურად განპირობებული აქვთ თშგ-ის კონცენტრაციის გაზრდა ან შემცირება. სამკურნალო პრეპარატები (სალიცილატები, ფენიტოინი), რომლებიც T4-ის განსაზღვრის შედეგებს ამახინჯებენ, არ მოქმედებენ თT4-ის ნამდვილ შემცველობაზე. ამაში მდგომარეობს თT4-ის პრინციპული უპირატესობა T4-თან შედარებით. ბუნებრივია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში თT4-ის ტესტით გამოკვლევას აუცილებელია დაემატოს სხვა მარკერებიც.: T3, თT3, თტჰ.

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება თავისუფალი თიროქსინის (თ T4) კონცენტრაცია.

ცხრილი №6

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
ჰიპერთირეოზი	ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუქნქცია (მიქსედემა)
მწვავე თირეოიდიტი	ნეფროზული სინდრომი
ორსულობა	იცენკო-კუშინგის სინდრომი
თიროქსინით მკურნალობა	ანდროგენების მიღება
სიმსუქნე	იოდის მნიშვნელოვანი დეფიციტი
ჰეპატიტი	ფიზიკური დატვირთვა
ესტროგენების (ჰერორალური კონტრაცეპტივების), ჰეროინისა და თირეოიდული პრეპარატების მიღება.	პანჰიპოპიტუიტარიზმი
	ცილის კარგვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გავლით

თირეოგლობულინი (თგ) სისხლის შრატში
ნორმა 0 - 50 ნგ/მლ

თირეოგლობულინი, რომელიც წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის T3 და T4 ჰორმონების წინამორბედს, გამოიყენება ფარისებრ ჯირკვალში როგორც ახალი წარმონაქმნების მარკერი; ხოლო იმ ავადმყოფებში, რომელთაც ამოკვეთილი აქვთ ფარისებრი ჯირკვალი, ან გავლილი აქვთ რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის კურსი, — გამოიყენება ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად. ავადმყოფების უმეტეს ნაწილში ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსისვნეების რეციდივების ზრდა ხასიათდება თირეოგლობულინის დონის მატებით. თგ-ის დონე გაზრდილია მწვავე თირეოიდიტით დაავადებულ ავადმყოფებში, ასევე ქრონიკული არასპეციფიკური თირეოიდიტების რეციდივების მქონე ავადმყოფებში [4].

<u>თირეოგლობულინი</u> (თგ) – ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების თT3-ისა და თT4-ის წინამორბედია და გამოიყენება ფარისებრ ჯირკვალში ახალწარმონაქმნების სადიაგნოსტიკო მარკერად.

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება თირეოგლობულინის (თგ) კონცენტრაცია

ცხრილი №7

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნე	ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერფუნქცია, რომელიც გამოწვეულია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჰიპერდოზირებით
ქვემწვავე თირეოიდიტი	
ფარისებრი ჯირკვლის ადენომა	
ჰიპერთირეოზი	
ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზები	
ენდემური ჩიყვი	
იოდის ნაკლებობა	
გრეივსის დაავადება	
რადიაქტიური იოდით მკურნალობის შემდგომი პერიოდი	

თიროქსინშემაკავშირებელი გლობულინი (თშგ) სისხლის შრატში ნორმა მოზრდილებში 13,6 – 27,2 მგ/ლ.

ორსულობისას (5 თვის და მეტი) 56 – 10 მგ/ლ

<u>თიროქსინშემაკავშირებელ გლობულინს (თშგ)</u> აქვს უნარი შეიკავშიროს მოზრდილებში T4-ის 100-250მკგ/ლ.

თშგ იკავშირებს T3-ის ძირითად მასას (80%), დანარჩენი 20% ტრანსპორტირდება ალბუმინის ან პრეალბუმინის სახით – 10%-ით [5] და T4 75%-ით. ალბუმინს უკავშირდება T4-ის 10% და პრეალბუმინს – 15%.

თშგ-ზე ტესტის ჩატარება მიზანშეწონილია ფარისებერი ჯირკვლის პირველადი დაავადებების ფონზე შეცვლილი ტ3, ტ4 მაჩვენებლებისა და თშგ-ის პიველადი ცვლილების დიფერინცირებული დიაგნოსტიკისათვის.

ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება თიროქსინშემაკავშირებელი გლობულინის (თშგ) კონცენტრაცია

ცხრილი №8 ძირითადი დაავადებები და მდგომარეობები, რომელთა დროს უფრო ხშირად იცვლება თიროქსინშემაკავშირებელი გლობულინის (თშგ) კონცენტრაცია

კონცენტრაციის მომატება	კონცენტრაციის დაქვეითება
ინფექციური ჰეპატიტი	მძიმე დაავადებები
მწვავე პერიოდული პორფირია	ქირურგიული სტრესი
ჰიპოთირეოზი	ცილოვანი კვების უკმარისობა
ორსულობა	სხვადასხვა ეტიოლოგიის მალაბსორბცია
ესტროგენების, მეტადონების, ფენოთიაზინის პერორალური კონტრაცეპტივების მიღება	ენტეროპათია ცილის კარგვით
	ნეფროზული სინდრომი
	აქტიური აკრომეგალია
	საკვერცხეების ჰიპოფუნქცია
	ანდროგენების, კორტიკოსტეროიდების, კორტიკოტროპინის, ფენიტოინის მაღალი დოზებით მიღება, პრედნიზოლონით მკურნალობა

კალციტონინი (კტ) სისხლის შრატში
ნორმა 5,5 - 28 პკმოლი/ლ.

კალციტონინი პეპტიდური ჰორმონია, რომელიც შედგება 32 ამინომჟავისგან და წარმოიქმნება ფარისებრი ჯირკვლის პარაფოლიკულური ეპითელიუმის უჯრედებისგან (C-უჯრედები). სისხლში ჰორმონის ნახევრადდაშლის პერიოდი შეადგენს 12 წთ. ნორმაში კალციტონინი მონაწილეობს კალციუმის ცვლის რეგულაციაში, წარმოადგენს პარათჰორმონის ფიზიოლოგიურ ანტაგონისტს. ოსტეოციტებში ის იწვევს იმ ფერმენტების ინჰიბირებას, რომლებიც შლიან ძვლოვან ქსოვილს, ღვიძლის არხების უჯრედებში კალციტონინი იწვევს კლირენსის გაზრდას და Ca^{2+}, ფოსფატების , Mg^{2+}, K^{+}, Na^{+} -ის გამოყოფას, რითაც ხელს უწყობს სისხლში Ca^{2+}-ის კონცენტრაციის შემცირებას. სინთეზის რეგულაცია და კალციტონინის გამოთავისუფლება განპირობებულია სისხლში კალციუმის კონცენტრაციით: Ca^{2+}-ის გაზრდილი კონცენტრაცია ასტიმულირებს ჰორმონის სინთეზსა და სეკრეციას, ხოლო შემცირებული – იწვევს ამ პროცესების ინჰიბირებას. გარდა ამისა, კტ-ის სეკრეციას ასტიმულირებენ გასტრინი და გლუკაგონი.

კლინიკურ პრაქტიკაში კტ-ის განსაზღვრა აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბოს დიაგნოსტიკისათვის, რამდენადაც ამ დაავადების დროს სისხლში კტ-ის შემცველობა მნიშვნელოვნად იზრდება, ასევე მისი გამოკვლევა აუცილებელია ერთობლივად პარათჰორმონითა

და D_3 ვიტამინით კალციუმის ცვლის დარღვევის კომპლექსური შეფასებისთვის.

კტ-ის განსაზღვრას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბოს დიაგნოსტიკისათვის. ჩვეულებრივ სისხლის შრატში კტ-ის როგორც ბაზალური, ისე სტიმულირებული დონის გაზრდა კალციუმის შიდავენური შეყვანით მაპროვოცირებელი ტესტის დროს რადიოაქტიური დიაგნოსტიკის არარსებობის შემთხვევაშიც კი წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კარცინომის ძირითად დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს და შეესაბამება დაავადების სტადიასა და სიმსივნის სიდიდეს.

სიმსივნის მოკვეთის შემდეგ კტ-ის მდგრადი ზრდა ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბოს მქონე ავადმყოფებში შეიძლება მიუთითებდეს ოპერაციის არარადიკალურობაზე ან ცალკეული მეტასტაზის არსებობაზე. ოპერაციის შემდეგ კტ-ის დონის სწრაფი აწევა მეტყველებს დაავადების რეციდივზე. ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბოს მქონე პაციენტების 67%-ში კლინიკური მდგომარეობა შესაბამისობაშია სისხლში კტ-ის დონესთან, დაავადების პროგრესირებისას კტ-ის დონე სწრაფად მატულობს.

სისხლში D კტ-ის დონემ შეიძლება მოიმატოს ფილტვების არაავთვისებიანი დაავადებების, მწვავე პანკრეატიტის, ჰიპერპარათირეოზის, პერნიციოზული ანემიისა და პეჯეტის დაავადების დროს. კტ-ის კონცენტრაციის ზრდა შესაძლებელია ასევე სარძევე ჯირკვლების, კუჭის, თირკმლების, ღვიძლის ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების შემთხვევაში.

თირეოიდული ჰორმონების რეცეპტორები ლიმფოციტებზე

ნორმა: ადამიანის ლიმფოციტების მიერ T3-ის და T4-ის მაქსიმალური შეკავშირება 50 ფმოლი დნმ-ის 1 მგ-ზე.

თირეოიდული ჰორმონების რეცეპტორები ლიმფოციტების უჯრედული ბირთვის ქრომატინის სტრუქურული კომპონენტებია, ისინი სპეციფიკურად იკავშირებენ თირეოიდულ ჰორმონებს და უზრუნველყოფენ მათი ბიოლოგიური მოქმედების რეალიზაციას. თავიანთი ქიმიური ბუნებით თირეოიდული ჰორმონების რეცეპტორები წარმოადგენენ არაჰისტონურ ცილებს. ადამიანის ლიმფოციტები შეიცავენ ბირთვულ T3-ისა და T4-ის რეცეპტორებს, ამასთან გააჩნიათ ორივე ჰორმონისადმი თანაბარი შემაკავშირებელი უნარი. ლიმფოციტებზე თირეოიდული რეცეპტორების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს თირეოიდული ჰორმონებისადმი ქსოვილების რეზისტენტობის არსებობისა და ხარისხის გამოსავლენად. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისადმი რეზ-

ისტენტული ქსოვილების მქონე ავადმყოფებში ადამიანის ლიმფოციტების მიერ T3-ისა და T4-ის მაქსიმალური შეკავშირება მცირდება. [6].

• რეცეპტორების შესწავლას აქვს კლინიკური მნიშვნელობა ქსოვილების რეზისტენტობის არსებობისა და მისი ხარისხის გამოსავლენად ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მიმართ.

• ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მიმართ ქსოვილთა რეზისტენტობის მქონე პაციენტებში T3-ისა და T4-ის შეკავშირება ლიმფოციტებში არსებულ რეცეპტორებთან ქვეითდება.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სტატუსის შეფასება

ფარისებრი ჯირკვლის სტატუსის შეფასება საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს მისი 3 ფუნქციური მდგომარეობა: ჰიპერფუნქცია, ჰიპოფუნქცია და ეუთირეოიდული მდგომარეობა. თტჰ ჰორმონის განსაზღვრა თT4-თან ერთად წარმოადგენს ერთ-ერთ წამყვან „სტატისტიკურ“ მარკერს ფარისებრი ჯირკვლის სტატუსის ჰორმონული შეფასებისას. გამოკვლევის შედეგების შეფასების ალგორითმები გამოსახულია სქემაზე (გვ. 23). თტჰ-ს მიიჩნევენ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მეტად მგრძნობიარე ინდიკატორად. სისხლის შრატში თტჰ-ის შემცველობის გაზრდა ითვლება პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს მარკერად. მისი დონის შემცირება ან თტჰ-ის სრული არარსებობა პირველადი ჰიპერთირეოზის ძალზე მნიშვნელოვანი ინდიკატორია. თT4-ის შემცველობის განსაზღვრა საკმაოდ ინფორმაციულია ავადმყოფებში, რომელთაც აღენიშნებათ დამაკავშირებელი პროტეინების ანომალია და საშუალებას იძლევა შეფასდეს ორგანიზმში თიროქსინის ნამდვილი შემცველობა. თტჰ-სა და თT4-ის ერთდროულ განსაზღვრას დიდი მნიშვნელობა აქვს ადეკვატური თერაპიის შესარჩევად, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევის გამოვლენისას. თირეოიდული ჰორმონების პრეპარატების დოზას, რომელიც გამოიყენება ჰიპოთირეოზის მკურნალობისას, ირჩევენ თტჰ-ის დონის შესაბამისად. ადეკვატური მკურნალობა მიმდინარეობს მისი კონცენტრაციის ნორმალიზაციით. თT4-ის განსაზღვრა განსაკუთრებიდ მნიშვნელოვანია ჰიპერთირეოზის თერაპიის მონიტორინგისათვის, რამდენადაც შესაძლოა საჭირო გახდეს 4-6 თვე ჰიპოფიზის ფუნქციის აღსადგენად. გამოჯანმრთელების ამ სტადიაზე თტჰ-ის დონე შეიძლება იყოს დაწეული, მიუხედავად იმისა, რომ თT4-ის შემცველობა ნორმალურია ან დაქვეითებული და ჰიპერთირეოზის მკურნალობა ადეკვატურია.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მდგომარეობის შეფასებისას გარკვეულ ინტერესს იწვევს ანგარიშსწორების ინდექსები – ინტეგრალური თირეოიდული ინდექსი (ითი) და პერიფერიული კონვერსიის ინდექსი (პკი). ითი – ეს არის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების შეფარდება მათ ჰიპოფიზურ რეგულატორთან: ითი = (თT3 + თT4)/თტჰ. ნორმაში ის შეადგენს 7.04 – 27.21 [7]. მოცემული ინდექსის ზრდა ჰიპერთირეოზის ადრეული ნიშანია, მაშინ როცა პკი-ის შემცირება გამოხატავს ჰიპოთირეოზის ადრეულ სტადიას. პკი გვიჩვენებს თიროქსინის ქსოვილურ გარდაქმნას მის ბიოლოგიურად მეტად აქტიურ მეტაბოლიტად, ტრიიოდთირონინად, და გამოითვლება შემდეგი ფორმულით:

კპი = თT4 / თT3.

ნორმაში კპი შეადგენს 1.37-4.43 [7]. ავადმყოფის სიხლში თტჰ-ის ნორმალური შემცველობისას კპი-ის მომატება შეიმჩნევა ე.წ. კომპენსატორული ეუთირეოიდული სინდრომის მქონე ავადმყოფებში (დაბალი T3-ის სინდრომი), როცა ორგანიზმის მძიმე დაავადებების გამო (სერიოზული ინფექცია, დამწვრობა, მძიმე ოპერაცია, სტრესი და ა.შ.) ავადმყოფი ეუთირეოიდული პათოლოგიით საჭიროებს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის შედარებით დაბალ დონეს. გამოვლენილი დარღვევის კორექცია (დაბალი T3-ის სინდრომი) უნდა იყოს მიმართული ძირითადი დაავადებების სამკურნალოდ და საჭირო არ არის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მიღება. თტჰ-ის ნორმალური დონის შემთხვევაში პკი-ის შემცირება სისხლში წარმოადგენს თირეოიდული სისტემის შემგუებლობითი კომპენსაციის ერთერთ მექანიზმს კვებით რაციონში იოდის ენდემური დეფიციტისადმი (T3-ის "ენდემური" ეუთირეოიდული ზრდა).

კლინიკაში ხშირად ითვლიან თიროქსინის ეფექტურობის კოეფიციენტს (თეკ) T4/თდგ, რისი საშუალებითაც ახდენენ ეუ-, ჰიპო- და ჰიპერთირეოიდული მდგომარეობების დიფერენცირებას. კოეფიციენტის მნიშვნელობა 0.86 დან 1.13-მდე მეტყველებს ეუთეროიდულ მდგომარეობაზე, 1.13-ის ზემოთ – ჰიპერთირეოზზე, 0.86-ის ქვემოთ – ჰიპოთირეოზზე [8].

ეუთირეოიდული (არატოქსიკური) ჩიყვი

ავადმყოფებში ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი ან დიფუზური გადიდებისას მისი ფუნქციის დარღვევის გარეშე თტჰ-ის კონცენტრაცია სისხლში ნორმის ფარგლებშია, ზოგჯერ — უმნიშვნელოდ გაზრდილი. T4, T3, თდგ, თგ-ის დონე უცვლელია. თუმცა, T3-ისა და თT3-ის შემცველობა

შეიძლება შესამჩნევად იყოს შემცირებული თT4-ის ნორმალური ან მაღალი დონის შემთხვევაში. ასეთ სიტუაციებს ეწოდება „დაბალი T3-ის“ სინდრომი. ასეთი ავადმყოფები არიან ეუთირეოიდული. ეუთირეოიდული ჩიყვით დაავადებული ავადმყოფების სისხლში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონის გამოკვლევა დიდ როლს თამაშობს დაავადების მსვლელობაზე და ეფექტური მკურნალობის ჩატარებაში.

ეუთირეოიდული ჩიყვის დროს ტესტი თგჰ-ით ჩვეულებრივ ნორმაშია. ტესტის ჩატარებისას თტჰ-ის მომატება და მისი ჰიპერერგიული ზრდის აღმოჩენა დამახასიათებელია სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზისთვის და მიუთითებს თირეოიდული ჰორმონების შემცვლელი თერაპიის აუცილებლობაზე.

ჰიპოთირეოზი

ჰიპოთირეოზი განპირობებულია ცირკულირებულ სისხლში ფარისებრი ჯირკვლის ერთი ან ორივე ჰორმონის შემცველობის შემცირებით. თავისუფალი T3-ის ან T4-ის დეფიციტი იწვევს დაავადების კლინიკური სურათის განვითარებას. ჰიპოთირეოზი შეიძლება დაკავშირებული იყოს უშუალოდ ფარისებრი ჯირკვლის პირველად დაზიანებასთან (პირველადი ჰიპოთირეოზი), ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემის ფუნქციის რეგულაციის დარღვევასთან (მეორეული და მესამეული ჰიპოთირეოზი), ასევე ტრანსპორტის, მეტაბოლიზმისა და ჰორმონების მოქმედების დარღვევასთან (პერიფერიული). უმეტეს შემთხვევაში (90-95%) ჰიპოთირეოზი განპირობებულია ფარისებრ ჯირკვალში მიმდინარე იმ პროცესით, რომელიც ამცირებს ჰორმონების პროდუქციის დონეს (პირველადი ჰიპოთირეოზი).

შრატში თT-4-ისა და თტჰ-ის განსაზღვრა წარმოადგენს ტესტირების საუკეთესო კომბინაციას ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტიკისათვის. ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ-ის საერთო დონე გაზრდილია ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი დაზიანების შედეგად (პირველადი, პერიფერიული ჰიპოთირეოზი) და დაწეულია ჰიპოფიზის პირველადი უკმარისობისას (მეორეული, ცენტრალური ჰიპოთირეოზი) ან ჰიპოთალამუსის (მესამეული, ცენტრალურ-ჰიპოთალამუსური ჰიპოთირეოზი), რომლის დროს ადგილი აქვს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მეორეულ დარღვევას. პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს თT4-ის დონე სისხლში ხშირად დაწეულია, არაიშვიათად ფიქსირდება T3-ის და T4-ის დაბალი მნიშვნელობები. ჰიპოთირეოზის დროს T4 შეიძლება შემცირდეს ნორმასთან შედარებით 2-ჯერ და მეტადაც. სისხლში T3-ის დონის შემცირება ნაკლებად არის გამოხატული ან არ არსებობს.

მეორეული ჰიპოთირეოზის დამახასიათებელ თავისებურებას წარმოადგენს სისხლში თტჰ-ის დაბალი დონე თT4-ის, T4-ის, T3-ის კონცენტრაციების შემცირების ფონზე. მესამეული ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ, თT4-ის, T4-ის, T3-ის დონე სისხლში დაწეულია, განსხვავებით მეორადისგან, ასევე დაწეულია თრლ-ის დონე.

თრლ-ის საშუალებით შეიძლება ჩატარდეს ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა კლინიკურ ფორმებს შორის დიფერენცირებული დიაგნოსტიკა. ჰიპოთირეოზის დროს თრლ-ტესტზე შეიძლება იყოს 3 პასუხი:

- პერიფერიული ჰიპოთირეოზის დროს თტჰ-ის დონის ანომალიური გაზრდა;
- მეორეული (ჰიპოფიზური) ჰიპოთირეოზის დროს რეაქციის სრული არარსებობა;
- მესამეული (ჰიპოთალამუსური) ჰიპოთირეოზის დროს დაგვიანებული და არასრული რეაქცია.

ჰიპერთირეოზი (თირეოტოქსიკოზი)

ჰიპერთირეოზი ანუ თირეოტოქსიკოზი ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების (T3 და T4) გადაჭარბებით წარმოქმნისას. ამჟამად გამოიყოფა თირეოტოქსიკოზის 3 ფორმა: დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვი (გრეივსის დაავადება, ბაზედოვის დაავადება), ტოქსიკური კვანძოვანი ჩიყვი და ფარისებრი ჯირკვლის ავტონომიური ადენომა. თირეოტოქსიკოზით დაავადებულ ავადმყოფებში, რომელთაც არ ჩაუტარდათ ანტითირეოიდული მკურნალობა, სისხლში T4, თT4, თგ-ის შემცველობა გაზრდილია, თტჰ-ის კონცენტრაცია კი დაქვეითებულია. ასეთ ავდმყოფებში თრლ-ტესტი უარყოფითია, რაც მეტყველებს თირეოტროპული ფუნქციის მკვეთრ დაცემაზე და ამ დაავადების დროს თირეოტროპინის არარსებობაზე.

სისხლში T4-ის კონცენტრაციის გაზრდა 80%-ის შემთხვევაში მიუთითებს თირეოტოქსიკოზის უეჭველ დიაგნოზზე. უეჭველი თირეოტოქიკოზის 15%-ის შემთხვევაში არის T3-ის მაღალი დონე (T3-ის ტოქსიკოზი), ამასთან დაკავშირებით T4-ისა და T3-ის ერთდროული განსაზღვრა შემთხვევათა 95%-ში ზუსტად თირეოტოქსიკოზის დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა. დარჩენილ 5%-ს ავლენენ თტჰ-ის კონცენტრაციის საშუალებით, მაგრამ თირეოტოქსიკოზის დიაგნოსტიკის საუკეთესო ტესტებს წარმოადგენს თT4-ისა და თT3-ის ერთობლივი განსაზღვრა, რაც შემთხვევაში 100%-ში თირეოტოქსიკოზის დიაგნისტიკის საშუალებას იძლევა და ავლენს დაავადების სუბკლინიკურ ფორმებს თტჰ-ის დამატებითი განსაზღვრის გარეშე.

ჰიპოფიზის თირეოტროპინმასეკრეტირებელი სიმსივნეები

ჰიპოფიზის თტჰ-მაპროდუცირებელი ადენომა ძალზე იშვიათად გვხვდება. ჰიპოფიზის ავტონომიურად ფუნქციონირებადი ადენომა გამოიმუშავებს თტჰ-ის ჭარბ რაოდენობას, რაც იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის სტიმულირებას. ამის შედეგად სისხლში იმატებს თT4, T4, T3-ის შემცველობა და ვითარდება ჰიპერთირეოზის სიმტომები. ჰიპოფიზის თირეოტროპინმასეკრეტირებელი სიმსივნეების ძირითად ნიშანს წარმოადგენს სისხლში თტჰ-ის შემცველობის მკვეთრი გაზრდა (50-100 ჯერ და მეტად ნორმასთან შედარებით) და თტჰ-ის რეაქციის არარსებობა თრლ-ზე.

თირეოიდიტები

მწვავე თირეოიდიტის დროს თტჰ-ის შემცველობა შემცირებულია, T4 და T3 – მაღალია ან ნორმაზე მეტი, შემდეგ იგი ნორმალიზდება. თგ-ის შემცველობა სისხლში გაზრდილია ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ხშირად ირღვევა თტჰ-ის რეაქცია თრლ-ზე.

ლიმფოიდური თირეოიდიტი (ჰაშიმოტოს თირეოდიტი) ხასიათდება ძირითადად ეუთირეოიდული მდგომარეობით: თტჰ-ის მაჩვენებელი ნორმალურია, T4 – შემცირებული, ხოლო T3 – ნორმალური, ხდება თგ-ის ანტისხეულების განსაზღვრა. ჯირკვლის უკმარისობის პროგრესირებასთან ერთად სისხლში მცირდება T4-ის კონცენტრაცია, შემდეგ — T3-ის, ხოლო თტჰ-ის კონცენტრაცია მუდმივად იზრდება. შემდგომში ვითარდება ჰიპოთირეოზის კლინიკა, დამახასიათებელი ლაბორატორიული გამოვლინებებით – სისხლში თT4-ის (T4, T3) დაბალი და თტჰ-ის მაღალი მნიშვნელობებით.

ცხრილი № 9. **T3-ისა და T4-ის კონცენტრაციის ცვლილება ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა დაავადებების დროს [გონჩაროვა ნ.პ., 1995]**

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები	კონცენტრაცია	
	T4	T3
ჰიპერთირეოზი (T3-ტოქსიკოზი)	ნორმალური	მაღალი
ავტონომიურად ფუნქციონირებადი ქსოვილით ფარისებრი ჯირკვლის ეუთირეოიდული მდგომარეობა:	იგივე	იგივე
*ჰიპერთირეოზის რეციდივის დასაწყისი	“ “	“ “
*მრავალრიცხოვანი კვანძები	“ “	“ “
*მძიმე ოფტალმოპათია		
T3-ისშემცველობის კომპენსატორული გაზრდა, განპირობებული:	“ “	“ “
*სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით	“ “	“ “
*ენდემური ჩიყვით	“ “	“ “
*პენდრელის სინდრომით		
დარღვევები ჰიპოთალამუს – ჰიპოფიზის დონეზე	დაბალი	დაბალი
თშგ-ის შემცირებული ტევადობა ეუთირეოიდული მდგომარეობის საწყისი დარღვევები	იგივე	იგივე
ჰიპერთირეოზი		
თშგ-ის ტევადობის გაზრდა, დოზის გადაჭარბება T4	მაღალი	მაღალი
ჯანმრთელი ადამიანები. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი	ნორმალური	ნორმალური

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უმეტეს შემთხვევაში თტჰ-ისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების შემცველობა რჩება ნორმის ფარგლებში. თუმცა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზების დროს პროდუცირებული თირეოიდული ჰორმონების დონე სისხლში შეიძლება იყოს მომატებული, ხოლო თტჰ-ისა —

დაწეული. ამასთან ვითარდება ჰიპერთირეოზის კლინიკული ნიშნები. სისხლში იმატებს თგ-ის მაჩვენებელი დონე. არის არაპირდაპირი კავშირი სისხლში თგ-ის კონცენტრაციასა და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზების ხარისხს შორის. რაც მეტია თგ სისხლში, მით მეტია ავადმყოფებში მეტასტაზების არსებობის ალბათობა. ჰიპოფიზის რექცია თრლ-ზე დაქვეითებულია.

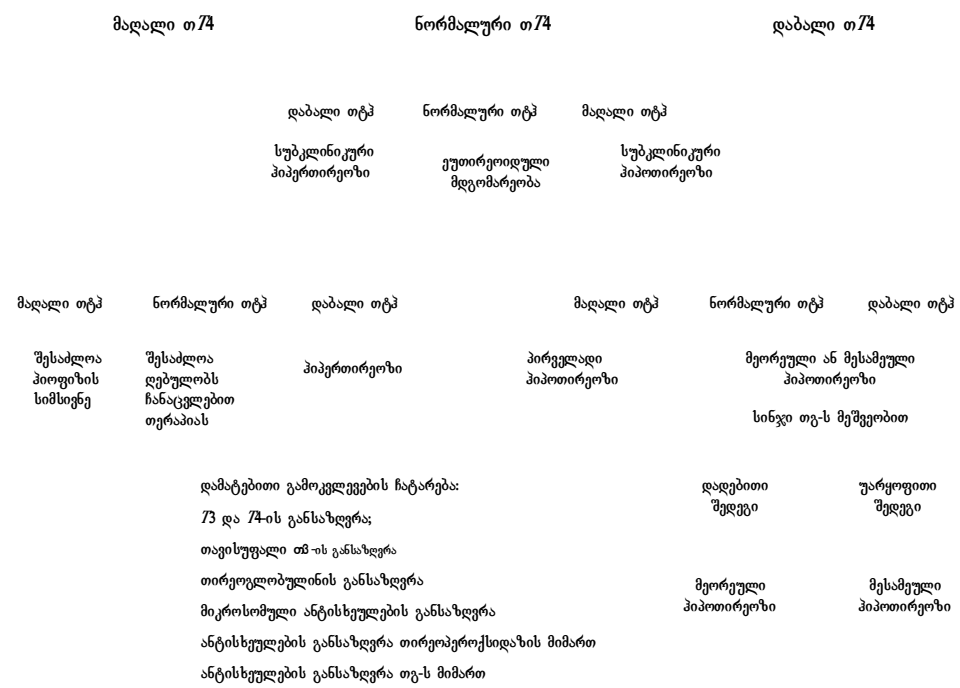
ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომისთვის დამახასიათებელია თშგ-ის გაზრდა, რაც ვლინდება ავადმყოფთა 65%-ზე მეტში, პაპილარული კარცინომის დროს – მხოლოდ 14.3%-ში.

ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბოს შემთხვევაში დროს სისხლის შრატში ვლინდება კტ-ის მომატება როგორც საერთო, ასევე სტიმულაციის შემდგომ: კტ-ის რაოდენობის გაზრდა კალციუმის შიგნით შეყვანის მაპროვოცირებელი ტესტის ჩატარებისას. კტ-ის მაჩვენებელი სისხლში იზრდება 285.6-დან 2900-29100 პგ/მლ-მდე კალციუმის შეყვანის შემდეგ. სისხლში კტ-ის გაზრდასა და სიმსივნის ზომას შორის არსებობს მაღალი კორელაცია.

ს ქ ე მ ა

თირეოტროპული ჰორმონის და თავისუფალი თიროქსინის *T*4-ის შეფასების ალგორითმი

თ*T*4 და თტჰ-ის დონე



ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების კვლევა კლინიკურ პრაქტიკაში

ფარისებრი ჯირკვლის (ფჯ) ავტოიმუნური დაავადებები წარმოადგენს ორგანოთა სპეციფიკური პათოლოგიის კლასიკურ მოდელს. ისინი შესაძლებელია დავყოთ ორ ძირითად ქვეჯგუფად [9]:

1. გრეივსის დაავადება, რომელიც, როგორც წესი, ფარისებრი ჯირკვლის დიფუზური გადიდებით, თირეოტოკსიკოზით, მიმდინარეობს და, შესაძლოა, შეთავსებული იყოს ენდოკრინულ ოფთალმოპათიასთან (ეოპ).

2. ავტოიმუნური თირეოიდიტი (აით), რომელიც ორ ძირითად ვარიანტს შეიცავს: კლასიკური ჰიპერტროფიული ვარიანტი (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი), მიმდინარე ეუთირეოზის ან ჰიპერთირეოზის ფონზე, და აითის ატროფიული ვარიანტი, რომელიც მიმდინარეობს ჰიპოთირეოზით [10]. გარდა ამისა, აით-ს შეიძლება ჰქონდეს ტრანზიტული ხასიათი (თირეოტოკსიკოზის და ჰიპოთირეოზის ფაზების მონაცვლეობა); კერძოდ, მშობიარობისშემდგომი თირეოიდიტი გვხვდება დაახლოებით ქალების 5-6%-ში.

მთლიანობაში ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადებების დროს ერთნაირი პროცესები მიმდინარეობს, რომლებიც ვითარდება მსგავსი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესაბამისად. ისინი შეიძლება გვხვდებოდეს ერთი ოჯახის წევრებში, იშვიათ შემთხვევაში, ერთი და იმავე პაციენტში შეიძლება შეინიშნოს ფარისებრი ჯირკვლის ერთი დაავადების მეორეში ტრანსფორმაცია. გარდა ამისა, ავტოიმუნური თირეოპათია შესაძლოა შეთავსებული იყოს სხვა ავტოიმუნურ დაავადებებთან, კერძოდ, პირველად ჰიპოკორტიციზმთან, პერნიციოზულ ანემიასთან, პირველად ჰიპოგონადიზმთან, მიასთენიასთან და სხვებთან [11]. მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადების პათოგენეზის საკვანძო რგოლს, როგორც წესი, წარმოადგენს **T**-უჯრედული ავტოიმუნური აგრესია, პაციენტთა შრატში ხშირად ვლინდება ცირკულირებადი ანტისხეულები. თტჰ-ის რეცეპტორის მასტიმულირებელი ანტისხეულების გარდა ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულები მისი ავტოიმუნური დაავადებების პათოგენეზში არ თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს, არამედ ჩნდებიან ავტოიმუნური აგრესიის პროცესის დროს, როდესაც ხდება **T**-უჯრედებით თიროციტების დესტრუქცია [12]. ამასთან, მათი განსაზღვრა ადგენს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების ავტოიმუნურ ბუნებას, და ხელს უწყობს მათ დიაგნოსტიკას. მონოგრაფიის მომდევნო თავებში განიხილება ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ავტოანტისხეულების პრობლემის კლინიკური ასპექტები, პარალელურად დახასიათდება ავტოანტისხეულების კლინიკურ პრაქტიკაში განსაზღვრის მნიშვნელობა.

ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების დონის კვლევის მეთოდები

ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების დონის განსაზღვრა წარმოადგენს ავტოიმუნური დაავადებების დიაგნოსტიკის სწრაფ, საკმაოდ მგრძნობიარე და სრულიად სანდო მეთოდს. ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში, კერძოდ, გრეივსის დაავადების დროს იგი გვეხმარება შევაფასოთ კონსერვატული თერაპიის პროგნოზი. შემდგომში მოკლედ არის აღწერილი კლინიკური პრაქტიკისათვის მეტად მნიშვნელოვანი ფარისებრი ჯირკვლის ავტოანტიგენები.

ავტოიმუნურ პროცესებში მონაწილე ფარისებრი ჯირკვლის ანტიგენები

დღევანდელი მოსაზრებებით ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე მნიშვნელოვან ანტიგენებს მიეკუთვნება თირეოგლობულინი (თგ), თირეოიდული პეროქსიდაზა (თპო) და რეცეპტორი თირეოტროპული ჰორმონისადმი (რ-თტჰ). ახლახან იქნა აღწერილი სხვა ანტისხეულებიც ანტიგენების მიმართ, რომლებიც ფარისებრ ჯირკვალში ექსპრესირდებიან.

თირეოგლობულინი (თგ)

თგ თირეოიდული ჰორმონების სინთეზის მატრიცაა, წარმოადგენს გლიკოპროტეიდს, შედგება ორი, იდენტური სუბერთეულისაგან. იგი სინთეზირდება ფოლიკულური თიროციტების მიერ და ტრანსპორტირდება კოლოიდში. თიროციტის აპიკალური მემბრანის არეში ხდება თგ-ს იოდირება თიროზილურ ნარჩენებად. კოლოიდში არსებული თგ-ის იოდირების დონე მერყეობს და ზოგიერთი მონაცემების თანახმად შეუძლია თგ-ის იმუნოგენური თვისებების განსაზღვრა, ამასთან, მეტად იოდიზებული თგ, სავარაუდოდ, უფრო იმუნოგენურია [13]. ფარისებრი ჯირკვლიდან თგ მცირე დოზით გამოთავისუფლდება სისხლის ნაკადში, სადაც იგი ხელმისაწვდომი ხდება იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისთვის. თაგვების იმუნიზაციამ თგ-ის საშუალებით, შესაძლოა, მათში გამოიწვიოს თირეოდიტის განვითარება და ანტისხეულების გამოჩენა როგორც საკუთარ თგ-თან, ასევე ფჯ-ის სხვა ანტიგენებთან [14], რაც მეტყველებს იმაზე, რომ თგ-ს შეიძლება მნიშვნელობა ჰქონდეს ავტოიმუნური თირეოიდიტის (აით) პათოგენეზში, როგორც ავტოანტიგენს. თგ-ის იმუნორეაქტიულობა შეიძლება გულისხმობდეს იმუნური სისტემის მის სხვადასხვა ეპიტოპთან ურთიერთქმედებას და მათგან მხოლოდ ნაწილს შეიძლება ჰქონდეს პათოგენეტიკური მნიშ-

ვნელობა [15]. ჩვეულებრივ, პირველად იმუნურ ურთიერთქმედებას პათოგენურად მნიშვნელოვან ეპიტოპთან მივყავართ მეორეულ რეაქციებამდე სხვა ეპიტოპების მიმართ. ანალოგიური ფენომენი დამახასიათებელია იმუნური რეაქციის თპო-სთან.

თირეოიდული პეროქსიდაზა (თპო)

თპო ექსპრესირდება თიროციტების აპიკალურ ზედაპირზე, სადაც ახდენს თგ-ის იოდირებული მოლეკულების კატალიზებას [16], გარდა ამისა, იგი შეიძლება წარმოადგენდეს ზედაპირულ-უჯრედულ ანტიგენს, ჩართულს კომპლემენტ დამოკიდებულ ციტოტოკსიკურობის პროცესში [17]. თპო-ს მცირე კონცენტრაციები შესაძლოა შემჩნეული იქნეს სისტემურ სისხლის ნაკადში, სადაც მისი დონე და იმუნოგენური თვისებები მნიშვნელოვნად მცირეა, ვიდრე თგ-სი. ამასთან, სრულიად გაუგებარი მიზეზების გამო, ფ/ჯ-ს ავტოიმუნური დაავადებების დროს ანტისხეულები თპო-ს მიმართ უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე ას-თგ-ს და წარმოადგენს მათ მგრძნობიარე მარკერს [18].

რეცეპტორი თტჰ-თან (რ-თტჰ)

ანტისხეულებს თტჰ-ის რეცეპტორისადმი (ას-რ.თტჰ) პირდაპირი და ძირითადი პათოგენეტიკური მნიშვნელობა აქვთ გრეივსის დაავადების დროს [19]. რეცეპტორი თტჰ-ის არის G-ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორების ოჯახის წევრი [20]. ეს რეცეპტორები განსხვავდებიან შვიდი ამინომჟავური თანამიმდევრობის არსებობით შემდგარი 20-25 ჰიდროფობული ნარჩენისგან, რომლებიც წარმოქმნიან 6 სპირალს, ექსტრაცელულური და ინტრაცელულური მარყუჟების სამი ვარიანტისგან, დაკავშირებული ტრანსმემბრანულ უბანში; ასევე, N-ტერმინალური ექსტრაცელულური ბოლო და C-ტერმინალური ინტაცელულურ ბოლო.

ექსტრაცელულური დომენი (ეცდ) რ-თტჰ-ში შეიცავს ფრაგმენტს, რომელიც იკავშირებს თტჰ-ს, ხოლო ტრანსმემბრანული დომენი უზრუნველყოფს სიგნალის გადაცემას უჯრედის შიგნით [21]. თიროციტის ზედაპირზე ექსპრესირდება საკმაოდ მცირე რაოდენობის რ-თტჰ-ის მოლეკულები (100 – 10000 მოლეკულა უჯრედზე), რომლებიც ხასიათდებიან მაღალი აფინირებით (აფინაცია-გაწმენდა) G-ცილის Gs- და Gq-სუბერთეულებისადმი, რომლებიც ააქტიურებენ შესაბამისად ადენილატციკლაზურ და ფოსფოლიპაზურ კასკადებს [22]. Aადენილატციკლაზა კასკადი ახდენს თტჰ-ის იოდის მიტაცებას, თპო-ს

და თგ-ს სინთეზს, ასევე ჰორმონების სეკრეციის ეფექტებს, მაშინ როდესაც ფოსფოლიპაზა-C კასკადი ასტიმულირებს წყალბადის ზეჟანგის პროდუქციას, ასევე თირეოიდული ჰორმონების იოდირებასა და სინთეზს [23].

ანტისხეულები თირეოგლობულინისა და თირეოპეროქსიდაზის მიმართ (ას-თგ და ას-თპო)

ას-თგ და ას-თპო-ს მაღალი დონეები, როგორც წესი, განისაზღვრება ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტების შრატში. ამასთან, ჯანმრთელ ადამიანთა მნიშვნელოვან ნაწილში შესაძლებელია გამოვლინდეს მსუბუქი ან ზომიერად გამოხატული ას-თპ ან ას-თპო-ს დონის მატება. დიდ ბრიტანეთში ჩატარებული კვლევის მონაცემთა თანახმად, ზრდასრულ ჯანმრთელ ქალთა 26% -ს და მამაკაცთა 9%-ს აღმოაჩნდა ას-თპო და ას-თგ [24]. ამ ანტისხეულების მატარებლები ვიკგემის გამოკვლევების 20 წლიანი მონაცემების თანახმად, ჰიპოთირეოზის განვითარების გაზრდილ რისკთან ასოცირდებოდნენ.

ას-თგ და ას-თპო მატარებლობა იზრდება ასაკთან ერთად და ქალებში მაქსიმუმს აღწევს 40-60 წლის ასაკში, მაგრამ 90 წლის შემდეგ მისი ზრდა და მატარებლობა უკვე აღარ შეინიშნება [25].

ას-თგ ვლინდება აით-ით დაავადებულთა 70-80%-ში, გრეივსით დაავადებულთა 30-49%-ში ასევე 10-15%-ში ფარისებრი ჯირკვლის არაავტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტებიც [26]. ანტისხეულების განსაზღვრის ისეთი მეთოდები, როგორიცაა RIA, IRMA, ELISA ხასიათდებიან მაღალი მგრძნობელობით პასიურ ჰემაგლუტინაციასთან შედარებით, რომელიც ადრე გამოიყენებოდა [27], განსაკუთრებით ას-თგ-ის განსაზღვრისთვის.

თგ-ს დონის განსაზღვრის დროს სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს ას-თგ-ის ინტერფერენცია. ას-თგ-ის შემცველ შრატში თგ-ის დონის განსაზღვრა წარმოადგენს მნიშვნელოვან სიძნელეს თგ-ის ენდოგენურ ანტისხეულებთან დაკავშირების გამო, ასევე შესაძლებელია იგი გამოწვეული იყოს თგ-ის მეტაბოლური კლირენსის ამაღლებით მისი თგ+ას-თგ იმუნური კომპლექსიდან გამოდევნის გამო [28].

ამის შესახებ უნდა გვახსოვდეს იმ პაციენტების დაკვირვების დროს, რომლებმაც ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს გამო გაიარეს კომპლექსური მკურნალობა (თირეოიდექტომია + თერაპია[131]). Yთგ-ის დონის განსაზღვრის მაღალმგრძნობიარე მეთოდების გამოყენება მონოკლონური ანტისხეულების ამ პრობლემას არ ცვლის. ამიტომ სავარაუდოდ,

მაღალდიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზით ნამკურნალევ პაციენტებში თგ-ის დონვე ყოველთვის უნდა განისაზღვროს ას-თგ-სთან ერთად.

ას-თპო ვლინდება აით-ით დაავადებულ პაციენტთა 90-95%-ში (ეს არ ნიშნავს, რომ 90-95%-ში ამ ანტისხეულების მატარებლებში დიაგნოზი არის აით [ფ.ვ.]), ასევე ვლინდება გრეივსის დაავადების მქონე პაციენტთა 80%-ში, ფჯ-ის არაავტოიმუნური დაავადებით პაციენტთა 15-20%-ში [29]. აღსანიშნავია რომ ას-თპო-ს განსაზღვრისას მეტი მგრძნობელობით ხასიათდება IRMA, **ELISA** პასიურ ჰემაგლუტინაციასთან შედარებით.

ას-თგ-ისა და ას-თპო-ის განსაზღვრის მაჩვენებელს წარმოადგენს ეჭვი აით-ზე, რომელიც, შესაძლოა, ბაზირებული იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადების ოჯახურ ანამნეზზე. ასევე პაციენტში გამოვლენილ პირველად ჰიპოთირეოზისა და ან ჩიყვის შემთხვევაში. მიუხედავად ამისა, როგორც უკვე აღინიშნა, არარსებობა ას-თგ-ის ან ას-თპო-ის არ გამორიცხავს აით-ის არსებობის შესაძლებლობას, რამდენადაც პაციენტების ძალზე მცირე რაოდენობა, ხშირად 20 წლამდე ასაკის პაციენტებში აით-ის დროს ფჯ-ის მიმართ ცირკულირებადი ანტისხეულები შეიძლება არ შეგვხვდეს. მეორე მხრივ, პაციენტის შრატში ას-თგ-ის ან ას-თპო-ის აღმოჩენა ჯერ კიდევ არ იძლევა საფუძველს ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადების დიაგნოზის დადგენისა, რამდენადაც ეს ფენომენი შესაძლოა გამოვლინდეს ჯანმრთელ ადამიანებშიც, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების არაავტოიმუნური გენეზის მქონე პაციენტებში. ე.ი. ამ ანტისხეულების აღმოჩენისას აუცილებელია ჩატარდეს დამატებითი გამოკვლევები აით-ის გამოსარიცხავად. (ჩნდება კანონზომიერი კითხვა, რატომ ხდება საჭირო ამ ანტისხეულების განსაზღვრა პირებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ ფჯ-ის სხვა პათოლოგიის ნიშნები : მაგალითად, ჩიყვი, ჰიპოთერიოზი ან თირეოტოკსიკოზი. ნათელია, რომ ფჯ-ის ანტისხეულების განსაზღვრა წარმოადგენს არა პირველ (როგორც თტჰ და პალპაცია), არამედ მეორე და მესამე დონის ტესტსაც კი [ვ.ფ.]). ეუთირეოზის ფაზაში აით-ის სხვა ნიშნებს შორის საჭიროა მიეთითოს ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოექოგენურობა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი მონაცემებით [30]. თირეოტოკსიკოზის დროს ას-თპო-ის და ას-თგ-ის დონის განსაზღვრა შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს გრეივსის დაავადების დიფერენციული დიაგნოსტიკისა და არაიმუნოგენური თირეოტოკსიკოზის დასადგენად, თუმცა ას-რ.თტჰ ამ შემთხვევაში მეტი უპირატესობა ენიჭება.

ას-თგ-ის და ას-თპო-ის დონის განსაზღვრა, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის შეფასებასთან ერთად, მიზანშეწონილია ამიოდარონის, ინტერ-

ფერონის და ლითიუმის პრეპარატების დანიშვნის წინ, რამდენადაც ანტისხეულების მატარებლებს აქვთ ამ პრეპარატებით ინდუცირებული ფარისებრი ჯირკვალის პათოლოგიის განვითარების მაღალი რისკი.

სიტუაციისგან დამოუკიდებლად, ას-თპო წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური პათოლოგიის უფრო მგრძნობიარე მარკერს ას-თგ-თან შედარებით. ამასთან დაკავშირებით, უპირატესობა უნდა მიენიჭოს ას-თპო-ს გამოკვლევას. გამონაკლისს წარმოადგენენ მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს მკურნალობის შემდეგ მეთვალყურეობის ქვეშ მყოფი პაციენტები.

ზოგიერთი მონაცემის მიხედვით, გრეივსის დაავადებისას თირეოსტატიკური თერაპიის ფონზე, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის ქირურგიული ან ^{131}I მკურნალობის შემდეგ, აით-ის გამო განვითარებული ჰიპოთირეოზის ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს, შესაძლოა მოხდეს ას-თგ-ის და ას-თპო-ის დონის დაწევა [31]. (ამასთან, ფჯ-ის ავტოიმუნური დაავადებისას ავტოიმუნური პროცესის დინამიკის შესაფასებლად ას-თპო დონის განსაზღვრა არაა რეკომენდირებული., რადგან, პირველ რიგში, კლასიკური ანტისხეულების მგრძნობელობა ამ მხრივ ძალიან დაბალია; მეორე მხრივ, როგორც წესი, ეს პრაქტიკულ აზრს მოკლებულია, რადგან ფჯ-ის მოკვეთისას ან განვითარებული ჰიპოთირეოზის დროს, რაიმესაგან დამოუკიდებლად, მაინც საჭიროა ჩანაცვლებითი თერაპია [40]).

ორსულობისას ას-თპო-ის დონის განსაზღვრა საშუალებას იძლევა გამოიყოს ქალების ჯგუფი, მშობიარობის შემდგომი თირეოდიტის განვითარების მაღალი რისკით, რომელიც ვითარდება ორსულობის შემდგომ ყველა ქალის 5-10%-ში და მიმდინარეობს დესტრუქციული თირეოტოკსიკოზისა და ტრანზიტორული ჰიპოთირეოზის ფაზების მონაცვალეით [32]. ას-თპო-ის მატარებლებში ეს რისკი 50%-ს შეადგენს. როგორც წესი, ორსულობის შემდგომი თირეოიდიტი ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სრული აღდგენით მთავრდება, მაგრამ 20-30%-ის შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს მდგრადი ჰიპოთირეოზი [33].

ას-რ. თტჰ-ის დონის განსაზღვრა კლინიკურ პრაქტიკაში

ფარისებრი ჯირკვლის მასტიმულირებელი ანტისხეულები

მგრძნობიარე ბიოლოგიური მეთოდები შესაძლებლობას იძლევა გამოვლინდეს ას-რ.თტჰ შრატში გრეივსის დაავადების 90%-ის შემთხვევაში [34].

ამასთან, ჰორმონული და ინსტრუმენტული გამოკვლევები, კლინიკური სურათის მონაცემები პაციენტების უმრავლესობაში დიაგნოზის დასმის დროს ამ ტიპის გამოკვლევებს ზედმეტად ხდიან. №10 ცხრილში ნაჩვენებია, თუ რა შემთხვევებშია საჭირო ას-რ.თტჰ-ის განასაზღვრა. მათ მიეკუთვნება ჰესტაციური ჰიპერთირეოზი, სუბკლინიკური თირეოტოკსიკოზი ფარისებრი ჯირკვლის დიფუზიური გადიდებით, გრეივსის ეუთირეოიდული დაავადება ოფტალმოპათიით.

ცხრილი № 10. კლინიკურ პრაკტიკაში ას-რ.თტჰ-ის განასაზღვრის მაჩვენებლები

დიფერენცირებული დიაგნოსტიკა

1. თირეოტოკსიკოზი ორსულობის დროს
2. სუბკლინიკური თირეოტოკსიკოზი დიფუზურ ჩიყვთან ერთად
3. ეუთირეოზ 1-ის ფონზე ენდოკრინული ოფთალმოპათია
4. „ცხელი კვანძების“ მქონე მრავალკვანძოვანი ტოქსიკური ჩიყვი
5. გრეივსის დაავადების და დესტრუქციული თირეოტოკსიკოზის სხვადასხვა ვარიანტების დიფერენციული დიაგნოსტიკა.
6. დედის ანტისხეულებით ინდუცირებული ნეონატალური ჰიპოთირეოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკა ფარისებრი ჯირკვლის ეუტოპიური ლოკალიზაციის დროს
7. ნეონატალური თირეოტოკსიკოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკა.

თირეოსტატიკური თერაპიის კურსის შემდგომი გრეივსის დაავადების რეციდივის პროგნოზი G

გრეივსის ეუთირეოიდული დაავადებისა და ოფთალმოპათიითA დაავადებულ ავადმყოფთა უმრავლესობაში შესაძლოა გამოვლინდეს ცირკულირებადი ას-რ.თტჰ; დამატებული MPT ორბიტას პაციენტის გამოკვლევა, დიაგნოზი შესაძლოა იქნეს დასმული. MPTიოდური დეფიციტის მქონე რეგიონებში ას-რ.თტჰ-ის განსაზღვრა იძლევა გრეივსის დაავადებისა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური ავტონომიის დიფერენციული დიაგნოსტიკის საშუალებას იმ შემთხვევაში, როდესაც ადგილი აქვს მრავალკვანძოვან ჩიყვს და არ აღინიშნება ენდოკრინული ოფთალმოპათია [35]. თუმცა ამ შემთხვევაში შეიძლება დაგვეხმაროს ას-თპო-ს უფრო იაფი განსაზღვრა

[36], მაგრამ ამ მეთოდის სპეციფიკურობა და მგრძნობელობა გაცილებით დაბალია.

ას-რ.თპო-ს დონის განსაზღვრა შეიძლება გამოყენებულ იქნეს თირეოტოქსიკოზის რეციდივის რისკის შესაფასებლად გრეივსის დაავადების თირეოსტატიკური თერაპიის შემდეგ. კურსის ჩატარების ბოლოს **TB II dones (TBII-TSH binding inhibiting immunoglobulins-TSH-**ის შეკავშირების დამთრგუნველი) აქვს საკმარისად მაღალი დადებითი მაპროგნოზირებელი მნიშვნელობა (97,5%) და სპეციფიურობა (73-99%) [37] მოსალოდნელი რეციდივის შესაფასებლად. ამდენად, ას-რ.თტჰ-ის დონის გამოკვლევა წარმოადგენს თირეოტოკსიკოზის რეციდივის მნიშვნელოვან პრედიქტორს (სამეცნიერო ნაშრომების მონაცემების მიხედვით), თუმცა ცალკეული პაციენტებისათვის, ანუ, კლინიკურ პრაქტიკაში, იგი არც თუ ისე კარგად „მუშაობს".

გრეივსის დაავადების მქონე ორსულ ქალებში ას-რ.თტჰ-ის მაღალმა კონცენტრაციამ საკმაოდ იშვიათ, გამონაკლის შემთხვევაში, მესამე ტრიმესტრში ტრანსპლაცენტარული გადაცემის ხარჯზე, შესაძლოა გამოიწვიოს ტრანზიტორული ნეონატალური თირეოტოქსიკოზი [39]. გრეივსის დაავადების გავრცელება ორსულებში შეადგენს დაახლოებით 1 შემთხვევას 500 ქალზე, ხოლო ტრანზიტორული ნეონატალური ჰიპოთირეოზი ვითარდება ამ ქალების ბავშვების 2%-ში. [40]. ამ გაანგარიშებიდან ჩანს, რომ ნეონატალური თირეოტოქსიკოზის გავრცელება შეადგენს 1 შემთხვევას 250 ათასი მშობიარობისას. ნეონატალური თირეოტოქსიკოზის დოკუმენტირებული შემთხვევების უმრავლესობაში, საუბარი იყო იმ ბავშვების დედებზე, რომლებსაც ადრე გრეივსის დაავადების გამო ჩატარებული ჰქონდათ აბლატიური თერაპია და ორსულობის განმავლობაში გაიარეს ჩანაცვლებითი თერაპია, მაგრამ მათ მაინც აღენიშნებოდათ ას-რ.თტჰ-ის მაღალი კონცენტრაციები. (ეს დამოკიდებულია გრეივსის დაავადების მკურნალობისადმი მიდგომასა და სამედიცინო დახმარების დონეზე. ზოგიერთ ქვეყანაში, დასავლური ქვეყნებისაგან განსხვავებით დომინირებს გრეივსის დაავადების ქირურგიის ორგანოსშემანარჩუნებელი ტაქტიკა და პრქტიკულად არ არსებობს **I** 131 თერაპის მიღებოს შესაძლებლობა. ამასთან დაკავშირებით უნდა ვივარაუდოთ, რომ ნეონატალური თირეოტოქსიკოზის უმეტესი შემთხვევა მოდის ბავშვებზე, რომელთა დედებს ფეხმძიმობისას ჰქონდათ გრეივსის აქტიური დაავადება თირეოტოქსსიკოზით. მეორე მხრივ, სამწუხაროდ, დღემდე ზოგიერთ ქვეყანაში ფეხმძიმობის დროს გამოვლენილი გრეივსის დაავადებისას, ქალებს აიძულებენ ფეხმძიმობის შეწყვეტას, მიუხედავად მთელ მსოფლიოში მიღებულ მიდგომებთან [40.]).

ზოგიერთ შემთხვევაში, ძალიან მაღალი ას-რ.თტჰ დონის დროს, შესაძლოა თირეოტოკსიკოზი მუცლად ყოფნის დროს განვითარდეს [41]. №11 ცხრილში ჩამოთვლილია ის სიტუაციები, როდესაც გრეივსის დაავადებითს მქონე ორსულებში მიზანშეწონილია შეფასდეს ას-რ.თტჰ დონე. Uუმრავლეს შემთხვევაში ტრანზიტორული ნეონატალური თირეოტოკსიკოზი ვითარდება არა მუცლად ყოფნისას, არამედ ბავშვის სიცოცხლის პირველ კვირას, რაც გამოწვეულია იმით, რომ თირეოსტატიკების ნაწილი, რომელთა მიღებასაც ხშირ შემთხვევაში აგრძელებს ორსული, აღწევს პლაცენტის გავლით. ნეონატალური თირეოტოკსიკოზის სიმძიმე და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია დედის ას-რ.თტჰ-ის დონეზე. დედის ას—რ.თტჰ-ის ნაწილობრივ გამოდევნის სავარაუდო პერიოდი ახალშობილის ორგანიზმიდან შეადგენს 2-3 კვირას [42]. ლიტერატურის მიხედვით, ნეონატალური თირეოტოკსიკოზის ყველზე დიდი ხანგრძლივობა შეადგენს 2-3 თვეს [43]. იშვიათად, თირეოტოქსიკოზური გამოვლენა ხდება მოგვიანებით, სიცოცხლის 1-2 თვეზე, რაც აიხსნება ნაყოფში როგორც მასტიმულირებულ, ასევე, მაბლოკირებულ ას-რ.თტჰ შეღწევით [44].

ცხრილი №11. ორსულობისას ას-რ.თტჰ დონის განსაზღვრის მაჩვენებლები
პირველი ტრიმესტრი
პირველ ტრიმესტრში გამოვლენილი თირეოტოკსიკოზი
მესამე ტრიმესტრი
ნეონატალური თირეოტოკსიკოზის პროგნოზი და პროფილაქტიკა
ნეონატალური თირეოტოქსიკოზი ნაადრევად დაბადებულ ჩვილებში

გრეივსის დაავადება*

1. ფარისებრ ჯირკვალზე ოპერაციის ან 131 I შემდგომ, ეუთირეოზის შენარჩუნებისას

2. ფარისებრი ჯირკვლის ამოკვეთის (ქირურგიული, 131 I) შემდგომ ჰიპოთირეოზის კომპენსაციის ფონზე

3. თირეოსტატიკური თერაპიის ფონზე, თუ მესამე ტრიმესტრში შენარჩუნებულია მაღალი დოზის თირეოსტატიკის მოთხოვნილება

*თუ წარსულში ქალს, გრეივსის დაავადების მკურნალობის თირეოსტატიკური თერაპიის კურსის შემდეგ, შენარჩუნებული აქვს მდგრადი რემისია, მაშინ ორსულობის მესამე ტრიმესტრში ას-რ.თტჰ-ის გამოკვლევა, საჭიროებას არ წარმოადგენს, რამდენადაც თირეოსტატიკური თერაპიის

კურსის შემდეგ განვითარებული რემისია, განსხვავებით ფარისებრი ჯირკვალი მოკვეთის სიტუაციისაგან განსხვავებით, შეესაბამება ჭეშმარიტ იმუნოლოგიურ რემისიას [40-44].

ფარისებრი ჯირკვლის მაბლოკირებული ანტისხეულები (TBAb)

რიგ შემთხვევებში შეიძლება განისაზღვროს ატროფიული თირეოიდიტის დროს და იშვიათად ჰიპოთირეოზის დროს განვითარებული აით-ის ჰიპერტროფული ფორმის დასასრულს. სხვადასხვა ავტორების მონაცემების მიხედვით ანტისხეულების გავრცელება აით-ის ატროფული ფორმის დროს შეადგენს 10-75%-ს, ხოლო ჰიპერტროფული აით-ის შემთხვევაში 0-20%-ს [55]. ანტისხეულების მაღალი დონე აღწერილია ქალებში, რომელთა შვილებს აღენიშნებოდათ ტრანზიტული ნეონატალური ჰიპოთირეოზის დიაგნოზი [56]. მათი ტრანსპლაცენტური გადატანა, ტრანზიტორული ნეონეტალური ჰიპოთირეოზის განვითარებით პირველად აღწერილი იყო Mmatsuura N., et al.[57] ორი ბავშვის შემთხვევაში, რომელთა დედებს ჰქონდათ ჰიპოთირეოზი აით-ის ბოლოს. ამ, საკმაოდ ძველი შემთხვევის აღწერის შემდეგ, ლიტერატურაში კიდევ გვხდება მსგავსი ტიპის ინფორმაცია. ყველა შემთხვევაში, ახალშობილის სისხლიდან ანტისხეულების გაქრობის შემდეგ, ხდება ეუთირეოზის აღდგენა. ახალშობილის ორგანიზმში **TBAb** სავარაუდო ნახევარსიცოცხლის დრო შეადგენს 1-2 კვირიდან 1-2 თვემდე [48]. ახლახანს ჩრდილო ამერიკაში ჩატარებული კვლევის შედეგად, რომელიც მიეძღვნა თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზის სკრინინგს, კვლევაში ჩართული 1614 პოპულაციიდან 788 ახალშობილს, სკრინინგის დროს დაუდგინდათ თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი [59]. რადიორეცეპტორული ანალიზის საშუალებით ყველა ახალშობილს ჩაუტარდა ას-რ.თტპ-ზე კვლევა. კვლევის შედეგმა Aაჩვენა, რომ დედობრივი TBII-ით ინდუცირებული ნეონატალური ჰიპოთირეოზის გავრცელება შეადგენს თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზის ყველა შემთხვევის დაახლოებით 2% ან ერთ შემთხვევას 180 ათას მშობიარობაზე.

ნეონატალური ტრანზიტორული ჰიპოთირეოზის ეფექტურად თავიდან ასაცილებლად მიზანშეწონილია ჰიპოთირეოზის დიაგნოზის მქონე ორსულებს ჩაუტარდეთ ას-რ.თტპ დონის შეფასება. იმ კვლევებში, რომელშიც ჩართული იყო 100 ათასი ქალი აით-ით და მათი შვილები, გამოვლინდა, რომ ნეონატალური ტრანზიტორული ჰიპოთირეოზის რისკი მკაცრად ასოცირდება TBBII-ის მაღალ დონესთან. (300 ერთ/ლ მეტი კომერციული რადიორეცეპტორული ნაკრების შედეგებით).

რეზიუმე

ას-თგ-ის და ას-თპო-ის განსაზღვრა ფართოდ გავრცელებული დიაგნოსტიკური მეთოდია ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადებების დასადგენად, რადგანაც მათი მაღალი მაჩვენებელი ვლინდება ამ პათოლოგიის მქონე პაციენტების უმრავლესობის სისხლში. ამასთან, მხოლოდ ამ ანტისხეულების კონცენტრაციის დადგენა არ არის საკმარისი ავტოიმუნური დაავადებების დიაგნოზის დასასმელად, რადგანაც ამგვარი ფენომენი ზოგჯერ შეინიშნება ჯანმრთელ ადამიანებსა და ფარისებრი ჯირკვლის არაავტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტებში. დიაგნოზის სიზუსტისათვის აუცილებელია კომპლექსური გამოკვლევა, რაც გულისხმობს ასევე თტჰ-ის და ფარისებრი ჯირკვლის ინსტრუმენტულ გამოკვლევასაც. ორსულებში ას-თპო-ის დონის განსაზღვრა საშუალებას იძლევა გამოიყოს ორსულობის შემდგომი თირეოიდიტის განვითარების რისკების ჯგუფი, ასეთი ანტისხეულის მატარებლების რაოდენობა აღწევს 50%-ს. ას-თგ-ის დონის განსაზღვრა აუცილებელია პაციენტებში ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზის გამო ჩატარებული თერაპიის შემდეგ, რამდენადაც ამ ანტისხეულებს შეუძლიათ თირეოგლობულინის დონის განსაზღვრის შედეგების დამახინჯება. თირეოგლობულინი კი წარმოადგენს დაავადების რეციდივის მარკერს. ამასთან დაკავშირებით ასეთი პაციენტების ას-თგ-ის დონის განსაზღვრა რეკომენდებულია ჩატარდეს თირეოგლობულინის დონის განსაზღვრის პარალელურად. ას-თპო-ის დონის გამოკვლევა ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადებების დიაგნოსტიკისთვის ყოველთვის მეტად ინფორმაციულია, ვიდრე ას-თგ-ის დონის განსაზღვრა.

ას-რ.თტჰ-ის განსაზღვრა სასარგებლო შეიძლება იყოს კომპლექსური დიფერენციალური დიაგნოსტიკის დროს, გრეივსის დაავადებისა და ისეთი დაავადებებისას, როგორიცაა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური ავტონომია, დესტრუქციული თირეოიდიტები და იზოლირებული ენდოკრინული ოფტალმოპათია. ას-რ.თტჰ-ის მაჩვენებლის განსაზღვრა თირეოსტატიკური თერაპიის კურსის შემდეგ რეციდივის და რემისიის პროგნოზირების საშუალებას გვაძლევს. მაგრამ ინდივიდუალური პროგნოზის დროს ამ გამოკვლევის მნიშვნელობა გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე პაციენტების ჯგუფში (სამეცნიერო კვლევის დროს).

ფარისებრი ჯირკვლის ავტოიმუნური დაავადების მქონე ორსულ ქალებში ას-რ.თტჰ-ის მაჩვენებლის შესწავლა, საშუალებას იძლევა ნეონატალური ჰიპერ-და ჰიპოთირეოზის განვითარების რისკის პროგნოზირების, რაც ხშირ შემთხვევას არ წარმოადგენს.

იმუნოლოგიური დიაგნოსტიკა

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დიაგნოსტიკაში ჰორმონული სტატუსის და ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების დონის დადგენა მნიშვნელოვანი და აუცილებელია (რაც ჩვენი მონოგრაფიის წინა თავებიდანაც დასტურდება). ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სტატუსის ცვლილებების ინტერპრეტაცია სხვა გამოკვლევებთან ერთად, როგორიცაა კლინიკური გამოკვლევები: სუბიექტური, ობიექტური (სუბიექტური: ჩივილები, დაავადების ანამნეზი, ცხოვრების ანამნეზი. ობიექტური: ინსპექცია, პალპაცია), ინსტრუმენტული (ულტრაბგერითი ექოსკოპია), მორფოლოგიური და სხვა, საშუალებას იძლევა დაისვას სწორი და სრულფასოვანი დიაგნოზი. სწორედ ამიტომ, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისა და ანტისხეულების კვლევის მეთოდებიდან უნდა შეირჩეს მაღალი მგრძნობელობის და სიზუსტის კვლევის მეთოდი. სხვა იმუნოლოგიურ მეთოდებთან შედარებით, ჰორმონების კვლევისათვის გამოსაყენებელი მეთოდებიდან იმუნოფერმენტულმა ანალიზმა (იფა) დამსახურებულად მოიპოვა მაღალი პრაქტიკული გამოყენება. პრაქტიკულ მედიცინაში ამ გამოკვლევის უპირატესობა გახდა მისი სიზუსტე და კორელაცია კლინიკურ მიმდინარეობასთან. აქედან გამომდინარე, შემდეგ თავში დაწვრილებით გადმოცემულია იმუნოფერმენტული მეთოდის არსი, მიმდინარეობა, ძირითადი საფუძვლები. საფიქრებელია, რომ კონკრეტული და ღრმა გაცნობა ამ მეთოდებისა მეტ ნდობას მოაპოვებინებს პრაქტიკოს ექიმებს შორის იმუნოფერმენტულ კვლევას, ხოლო ექიმ ლაბორანტებს დაეხმარება აღნიშნული იმუნოლოგიური მეთოდის სრულფასოვნად ათვისებაში.

იმუნოფერმენტული ანალიზი

თანამედროვე ეტაპზე იმუნოდიაგნოსტიკური მეთოდები საკმაოდ მრავალრიცხოვანია. თუმცა ექიმებს, უპირველეს ყოვლისა, აინტერესებთ მეთოდური თვალსაზრისით მარტივი და ამავე დროს მაღალმგრძნობიარე და სპეციფიკური მეთოდები, რომელთა გამოყენება შესაძლებელია არა მარტო ლაბორატორიებში, არამედ კაბინეტურ პირობებში, სადაც უშუალოდ მიმდინარეობს ავადმყოფების მიღება, მიმღებ განყოფილებებში, ასევე არასამედიცინო დაწესებულებებში (სახლში გამოძახება).

ერთ-ერთი ასეთი მეთოდია იმუნოფერმენტული ანალიზი (იფა). მაგალითად, ადრე ორსულობის დიაგნოსტიკის მიზნით შარდში ქორიონული ჰონადოტროპული ჰორმონის (ქჰჰ) ხარისხობრივი განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა ჰემაგლუტინაციის შეკავების რეაქცია. ამასთან, ტესტის მგრძნობელობა შეადგენდა 2500 სე/ლ. იმუნოფერმენტული ანალიზის გამოყენებამ გაზარდა ტესტის მგრძნობელობა რამდენიმე საერთაშორისო ერთეულით ლიტრზე, ანუ, მინიმუმ 2000-ჯერ. ამით შესაძლებელი გახდა ორსულობის დიაგნოსტიკა ჩასახვიდან ერთი კვირის თავზე. გარდა ამისა, ქჰჰ-ის განსაზღვრის იმუნოფერმენტული მეთოდის მოდიფიკაციამ შესაძლებელი გახადა გამოკვლევის ჩატარება სპეციალური ლაბორატორიული მოწყობილობის გარეშე, თითქმის სახლის პირობებში. აფთიაქში შეძენილი ასეთი ტესტებით შეუძლია ისარგებლოს ყოველმა ქალმა.

იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდების სრულყოფა მუდმივად მიმდინარეობს მეწარმე ფირმების მიერ: იზრდება მგრძნობელობა და ტესტ-სისტემის სპეციფიკურობა, ხდება მუშაობის ხელსაყრელი პირობების შერჩევა, მცირდება გამოკვლევის ჩატარების ეტაპები, რაც ხელს უწყობს მცდარი მოქმედებების შესაძლებლობის შემცირებას.

ამასთან, პრაქტიკამ უჩვენა, რომ წარმატებული მუშაობისათვის არ არის საკმარისი ინსტრუქციის ბრმად და მექანიკურად შესრულება. ამიტომ მონოგრაფიის ამ თავის ამოცანაა არა მარტო ზოგადი წარმოდგენის მიწოდება იმუნოფერმენტულ ანალიზზე, არამედ სინჯარაში (პლანშეტის ფოსოში) მიმდინარე პროცესების ბუნებისა და მექანიზმების გაცნობა. ეს ინფორმაცია კვლევის ეტაპების აზრიანად ჩატარებისა და შედეგების მართებული ინტერპრეტაციის შესაძლებლობას იძლევა, დაგვეხმარება ანალიზის შედეგებში შეცდომის მიზეზების გარკვევაში, განსაზღვრავს შეცდომა შემსრულებლისა თუ ტესტ-სისტემის მგრძნობელობის გამო მოხდა, ეს კი იმის გარანტიაა, რომ გაკეთდეს სწორი არჩევანი იმუნოფერმენტული ტესტ-სისტემის შესყიდვისას.

იმუნოფერმენტული ანალიზის პრინციპი

იმუნოანალიზის მეთოდების საერთო თვისებაა იმუნოაგენტების – ანტისხეულებისა და ანტიგენების გამოყენება. იმუნოფერმენტულ ანალიზს საფუძვლად უდევს ანტიგენებისა და ანტისხეულების ცნობილი იმუნური რეაქცია. ამ რეაგენტებიდან ერთ-ერთი არის განმსაზღვრელი ნივთიერება, მეორე კი ცნობილი, რომელიც ხასიათდება გარკვეული სტანდარტული სპეციფიკურობით (შერჩევითობით) განმსაზღვრელი ნივთიერების მიმართ.

წარმოქმნილი იმუნური კომპლექსების გამოსავლენად [ანტიგენი-ანტისხეული] გამოიყენება ფერმენტი, რომლითაც ხდება ცნობილი კომპონენტის დანიშვნა (ანტიგენი ან ანტისხეული). თვით ფერმენტი, ბუნებრივია, არ ჩანს, ამიტომ იფა-ის მეთოდით ნივთიერების არსებობის ვიზუალური დადასტურება მიიღწევა შუამავლის-ქრომოგენის – გამოყენებით. ეს არის წყალში კარგად ხსნადი განსაკუთრებული ქიმიური ნაერთი, რომლის ხსნარი უფერულია. უფერო ქრომოგენის გარდაქმნა ფერად ნივთიერებად-ქრომოფორად ხდება ფერმენტის ზემოქმედებით, რომლისთვისაც ქრომოგენი წარმოადგენს სუბსტრატს. (სიტყვები „ქრომოგენი“ და „ქრომოფორი“ ბერძნული წარმოშობისაა და ნიშნავს შესაბამისად „ფერის წარმომქმნელს“ და „ფერის მატარებელს“).

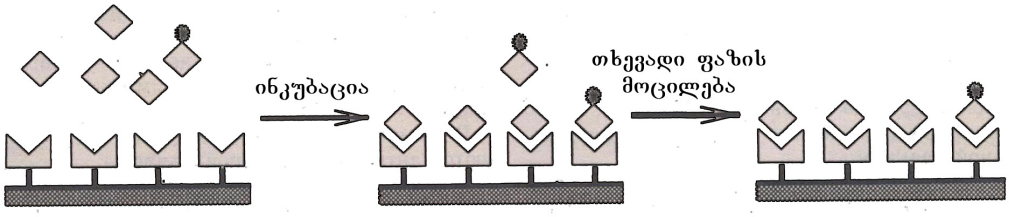
იფა-ის სხვა ვარიანტში ქრომოგენი იჟანგება რეაქციის პროდუქტით, რომლის კატალიზაცია ხდება დანიშნული ფერმენტით. დაჟანგული ნაერთი იღებს ფერად შეფერილობას. იმუნოფერმენტული ანალიზის მოდიფიკაციაზე დამოკიდებულების მიხედვით ქრომოფორი ან რჩება ხსნარში, ან ილექება.

იმუნური რეაქციის ბოლოს ფერმენტით მონიშნული სპეციფიკურ კომპონენტს ორი მდგომარეობა აქვს: ბმული (კომპლექსის [ანტიგენი- ანტისხეული] შემადგენლობაში) ან თავისუფალი (რეაქციაში შეუსვლელი მისი ჭარბი რაოდენობა). წარმოქმნილი კომპლექსების რაოდენობასა [ანტიგენი – ანტისხეული] და განმსაზღვრელი ნივთიერების შემადგენლობას აფასებენ მონიშნული ფერმენტით, რომელიც შედის იმუნურ კომპლექსში.

ფერმენტული რეაქციის ჩატარებამდე აუცილებელია მონიშნული ფერმენტის თავისუფალი და ბმული ფრაქციების გამიჯვნა. ამ მიზნით იყენებენ იმუნოსორბენტს, რომელიც შედგება ორი, ერთმანეთთან განსაკუთრებული ფორმით დაკავშირებული კომპონენტისაგან: სპეციფიკური რეაგენტისაგან, რომელიც ასრულებს „დამჭერის“ ფუნქციას, და უხსნადი ნივთიერებისაგან, რომელიც იწოდება როგორც „მყარი ფაზა“, და რომლის ზედაპირზე წარმოიქმნება იმუნური კომპლექსები. სურ. 1 და 2 წარმოდგენილია იფა-

ის ჩატარების სქემის ორი ვარიანტი, რომლითაც ხდება იმუნოსორბენტის განმაცალკევებელი როლის დემონსტრირება.

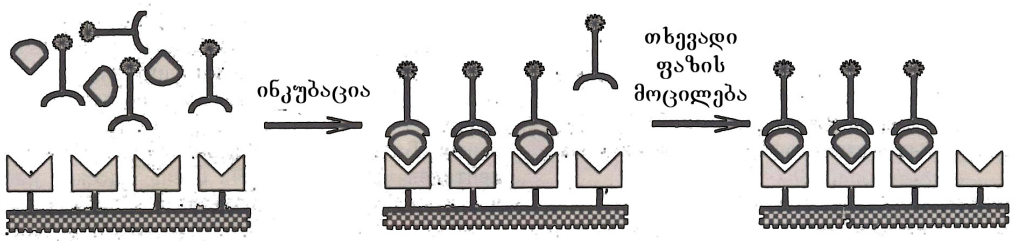
პირველ ვარიანტში (კონკურენტულ მეთოდში) სპეციფიკური იმუნური კომპლექსი, რომელიც მოიცავს განმსაზღვრელ ნივთიერებას, წარმოიქმნება მაშინვე, უშუალოდ მყარ ფაზაში, როგორც კი ცნობილი რეაგენტი შედის იმუნოსორბენტის შემადგენლობაში.



სურ. 1. კონკურენტული მეთოდი

აღნიშვნები:

– საძებნი ნივთიერება
– საძებნი ნივთიერების მონიშნული ანალოგი
– ამომცნობი, დამაკავშირებელი აგენტი იმუნოსორბენტის შემადგენლობაში
– მყარი ფაზა



სურ. 2. ორმაგი კავშირის მეთოდი

აღნიშვნები:

– საძებნი ნივთიერება
– მონიშნული საძებნი რეაგენტი
– მყარ ფაზასთან დაკავშირებული სპეციფიკური რეაგენტი
– მყარი ფაზა

მეორე ვარიანტში (ორმაგი ბმების მეთოდი) არის გარკვეული ორეტაპიანობა, განპირობებული იმით, რომ დასაწყისში თხევად ფაზაში მოხდება განმსაზღვრელი ნივთიერების ცნობად რეაგენტთან დაკავშირება, ხოლო შემდგომ შექმნილი კომპლექსი იმუნოსორბენტთან დაკავშირების შედეგად გამოიყოფა ხსნარიდან.

მყარ ფაზაში სორბირებული რეაგენტების გარდა სხვა კომპონენტები, რომლებიც გამოიყენება იმუნოფერმენტული ანალიზის ყველა ეტაპზე და თანამიმდევრობით მიჰყვება მყარ ფაზას, (მათ შორის გამოსაკვლევი ნიმუში (შრატი)) არის თხევად მდგომარეობაში, ანუ თხევად ფაზაში. თხევადი ფაზის საფუძველს წარმოდგენს მარილების ხსნარი, რომელსაც აქვს განსაზღვრული იონური ძალა და ხასიათდება ბუფერული თვისებებით. მას შეუძლია შეინარჩუნოს წყალბადის იონების (pH) მუდმივი კონცენტრაცია ოპტიმალური იმუნური ან ფერმენტული რეაქციის ჩასატარებლად.

მყარ ფაზაში სპეციფიკური კომპლექსის – ანტიგენ-ანტისხეულის – წარმოქმნის შემდეგ თხევადი ფაზა ქრება, სხვა ნივთიერებებთან და რეაგენტებთან ერთად, რომელთაც შეიცავს ხსნარი, სცილდება სპეციფიკურ კავშირში შეუსვლელი, ფერმენტით მონიშნული რეაგენტი. საბოლოოდ, მყარ ფაზაში რჩება მხოლოდ ფერმენტული ნიშნული, რომელიც შედის კომპლექსის შემადგენლობაში (ანტიგენი-ანტისხეული)

მყარ ფაზაში ქრომოგენ-სუბსტრატული ხსნარის შეტანით იწყება ფერმენტული რეაქცია, რომლის შედეგები გარკვეული სახით რეგისტრირდება.

ამრიგად, იმუნოფერმენტულ ანალიზში გამოიყენება შემდეგი რეაგენტები: ანტიგენები, ანტისხეულები, მყარი ფაზა, ფერმენტული ნიშნული, სუბსტრატი და ქრომოგენი. ქვემოთ წარმოდეგნილია ინფორმაცია იმუნოფერმენტულ ანალიზში მათი პრაქტიკული გამოყენების შესახებ.

იმუნოფერმენტულ ანალიზში გამოყენებული რეაგენტებისა და რეაქციების დახასიათება

ანტიგენები

სიტყვა „ანტიგენი“ ინგლისურ სიტყვათა შეთანხმებას antibody generation შეესაბამება, რაც ნიშნავს „ანტისხეულების გამომუშავებას“. ანტიგენები ის ნივთიერებებია, რომლებიც ასტიმულირებენ ორგანიზმის იმუნურ სისტემას ანტისხეულების სინთეზისათვის. ანტიგენებს მიეკუთვნება, პირველ რიგში, ორგანული პოლიმერები (ცილები, პეპტიდები, პოლისაქარიდები), ასევე მთელი რიგი სხვა ნივთიერებებისა.

ამ ნივთიერებების ანტიგენური თვისებები განპირობებულია მოლეკულების ზედაპირული სტრუქტურით, რომელიც თავისი შემადგენლობით უცხოა ორგანიზმისთვის. ასეთ სტრუქტურებს უწოდებენ ეპიტოპებს („ეპი"-ზედაპირული, „ტოპ"-ადგილი). პოლიმერული ნაერთები, დიდი მულეკულური მასითა და რთული, მონომერების არაერთგავროვანი თანამიმდევრობით, შეიცავენ არა ერთ, არამედ მრავალ ეპიტოპს, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან უცხოობის ხარისხითა და ანტიგენობით.

სხვადასხვა ეპიტოპის ფრაგმენტები შეიძლება ერთმანეთთან იყოს დაკავშირებული ისე, რომ ერთი და იგივე ნაწილები ეკუთვნოდეს არა ერთ, არამედ ორ ან მეტ ეპიტოპს. ასეთ საერთო ნაწილებს, რომელთაც უფრო ხშირად უკავშირდებიან ანტისხეულები, უწოდებენ ანტიგენურ დეტერმინანტებს.

ანტიგენები ამოიცნობა იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, როგორც გვერდითი აგენტები, რომლებიც უნდა განადგურდნენ. ერთ-ერთი საშუალება, რომელსაც იყენებს ამ შემთხვევაში იმუნური სისტემა, არის სისხლში სპეციფიკური ანტისხეულების გამოყოფა. ამგვარად, ანტიგენები არა მარტო ასტიმულირებენ ანტისხეულების გამომუშავებას, არამედ შეუძლიათ მათთან სპეციფიკური იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა.

იმუნოფერმენტულ ტესტ-სისტემებში გამოიყენება სხვადასხვა სახის ანტიგენები:

— ნატურალური ნივთიერებები;

— რეკომბინანტური ცილები;

— სინთეტიკური პეპტიდები.

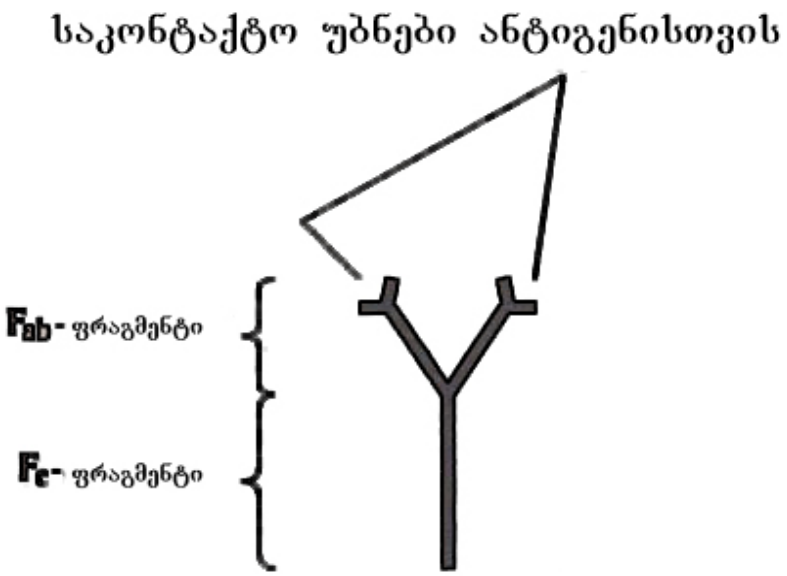
ნატურალური ნივთიერებები სპეციფიკური ტექნოლოგიური საშუალებებით გამოიყოფა პათოგენური ორგანიზმებიდან (ბაქტერიები ან ვირუსები), ორგანიზმის ქსოვილებიდან ან უჯრედული სტრუქტურებიდან.

სტანდარტული პრეპარატები — რეკომბინანტური ცილები – მიიღება გენური ინჟინერიის მეთოდებით. ასეთ პროტეინებს აწარმოებს E.coli, რომლის გენში დგამენ გენს, რომელიც აუცილებელი ანტიგენის კოდირებას ახდენს.

ანტიგენების მოლეკულების ამინომჟავური თანამიმდევრობა ცილოვანი ბუნებისაა და მათი ეპიტოპების შესწავლა საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ანტიგენური დეტერმინანტების შემადგენლობა და აგებულება, ანუ ცილის სპეციფიკური სტრუქტურა. ასეთი ნაწილების ამინომჟავური თანამიმდევრობის ცოდნა საშუალებას იძლევა ამინონჟავებისაგან წარმოიქმნეს შესაბამისი პეპტიდები. პეპტიდური პრეპარატები არ შეიცავენ ბალასტურ არასპეციფიკურ კომპონენტებს. სინთეტიკური პეპტიდების გამოყენებით შესაძლებელია მყარ ფაზაზე ანტიგენის ძალიან მაღალი სიმკვრივის მიღწევა.

ანტისხეულები

ანტისხეულებს – იმუნოგლობულინებს — შეიცავს სისხლის გლობულინური ფრაქცია. ისინი ცირკულირებენ სისხლში და გამოიყოფიან ლორწოვანი სახით, წარმოადგენენ მსხვილ ცილებს მოლეკულური მასით 150-დან 190 kDa-მდე. (იმუნოგლობულინები აღინიშნება ლათინური ასოთი 'Ig'). ცნობილია იმუნოგლობულინების ასეთი კლასი: IgA, IgM, IgG, IgE და IgD. თავის მხრივ, თითოეული კლასი იყოფა რამდენიმე ქვეკლასად, რომლებიც განსხვავდებიან ძირითადად შესასრულებული Fფუნქციის მიხედვით. ბოლო სამი ფაზის მოლეკულები წარმოდგენილია მონომერებით, IgM – პენტამერი (მოგვაგონებს ფიფქს), IgA მოლეკულების სისხლში იმყოფება მონომერების სახით, ჯირკვლებში კი – დიმერებისა და ტეტრამერების სახით. სურ. 3 წარმოდგენილია ანტისხეულის (მონომერის) სქემატური გამოსახულება. იგი საკმაოდ ზუსტად ასახავს იმუნოგლობულინების მოლეკულების ნამდვილ ფორმას, რომელიც შედგება ორი ძირითადი ნაწილისაგან (ფრაგმენტისაგან): F_{ab}-ფრაგმენტი და F_c-ფრაგმენტი. F-ნიშნავს ფრაგმენტს, ინდექსი „ab" იშიფრება, როგორც „დაკავშირებადი ანტიგენი", ინდექსი c- კრისტალიზებული (ინგლისური სიტყვიდან „crystallizable"). F_{ab}- ფრაგმენტმა მიიღო ასეთი სახელწოდება იმიტომ, რომ მისი ფუნქციაა ანტიგენების დაკავშირება, ხოლო F_c-მ F_{ab}-ფრაგმენტისაგან განსხვავებული უნარის გამო, წარმოქმნას კრისტალები. F_c-ფრაგმენტი ასრულებს ანტისხეულის ძირითად ფუნქციას.



სურ. 3. ანტისხეულის სქემატური გამოსახულება

აღნიშვნები:

– საძებნი ნივთიერება
– მონიშნული საძებნი რეაგენტი
– მყარ ფაზასთან დაკავშირებული სპეციფიკური რეაგენტი
– მყარი ფაზა

ცნობილია, რომ ერთგვაროვანი ცილის მოლეკულებს შეუძლიათ წარმოქმნან კრისტალები. თუმცა იმუნოგლობულინების თვისებების შემსწავლელი მკვლევრების მცდელობამ, მიეღოთ მათგან კრისტალები, არ გამოიღო დადებითი შედეგები, მიუხედავად იმისა, რომ პრეპარატები იყო კარგად გასუფდავებული და მოლეკულები მიეკუთვნებოდენ ერთ კლასს.

იმუნოგლობულინების დამუშავებამ პროთეოლიტური ფერმენტით, პაპაინით, რომელსაც შეიცავს ნესვის ხის ნაყოფი, განაპირობა ფრაგმენტებს შორის კავშირის შერჩევითი გაწყვეტა. ფრაგმენტების განცალკევებული ფრაქციების თვისებების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ იმონოგლობულინის მოლეკულების ნაწილი. რომელიც უშუალოდ კონტაქტშია ანტიგენთან, არ კრისტალიზდება, ხოლო სხვა ფრაქცია კი წარმოქმნის კრისტალებს. ეს ფაქტი აიხნება F_c-ფრაგმენტის ერთგვაროვნებით და F_{ab}- ფრაგმენტის არაერთგვაროვნებით.

F_c-ს არაერთგვაროვნება ერთი ქვეკლასის ფარგლებშიც კი განპირობებულია პეპტიდური თანამიმდევრობის მაღალი ვარიაბელობით, რომელიც წარმოქმნის საკონტაქტო უბნებს ანტიგენებთან დასაკავშირებლად. ანტიგენების მრავალგვარობა, რომელთა წინააღმდეგაც ხდება ანტისხეულების გამომუშავება, განაპირობებს აღნიშნულ ვარიაბელობას.

ანტისხეულები, როგორც ორგანიზმის სხვა მრავალი ცილა, ხასიათდებიან სახეობრივი სპეციფიკურობით; ანუ იმუნოგლობულინის მოლეკულის პეპტიდური თანამიმდევრობა, მაგალითად, IgG, ერთი სახის ცხოველებში განსხვავდება სხვა სახის ცხოველებში არსებულისაგან. ანტისხეულების სახეობრივი სპეციფიკურობა განაპირობებს იმ ფაქტს, რომ თვით ანტისხეულებს შეუძლიათ შეასრულონ ანტიგენების ფუნქცია. ეს ხდება სხვა სახის ორგანიზმში ხელოვნური შეყვანით. მაგალითად, ადამიანის იმუნოგლობულინები წარმოადგენენ ანტიგენებს ვირთაგვებისთვის და იწვევენ ანტიიმონოგლობულინური ანტისხეულების გამომუშავებას. ასეთი ანტისხეულების პრეპარატებს უწოდებენ ვირთგვის ანტისხეულებს ადამიანის იმუნოგლობულინის წინააღმდეგ.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ სხვადასხვა კლასის იმონოგლობულინების წინააღმდეგ წარმოიქმნება სხვადასხვა სპეციფიკურობის ანტისხე-

ულები. მაგალითად, ანტიხეულები ადამიანის IgG –ის წინააღმდეგ ვერ ცნობენ IgM-ს, და პირიქით ეგრეთ წოდებული ანტისახეობრივი ანტისხეულები გამოიყენება იმუნოდიაგნოსტიკურ მეთოდებში, კერძოდ, იფა-ში, ადამიანის სისხლში ინფექციურ პათოგენებთან ანტისხეულების განსაზღვრისათვის.

ანტისხეულები შეიძლება იყოს მონოკლონური და პოლიკლონური. კლონი – ეს არის ერთობლიობა ანტისხეულების წარმომქმნელი უჯრედებისა, რომელთაც ჰყავთ ერთი საერთო წინამორბედი უჯრედი. ჩვეულებრივ, ორგანიზმში ანტისხეულები პროდუცირდება რამდენიმე ან მრავალი წინაპარი კლონით. ამიტომ იმუნიზებული ცხოველის შრატიდან იღებენ პოლიკლონური ანტისხეულების პრეპარატებს. ისინი წარმოადგენენ იმუნოგლობულინების ნარევს, რომლებიც განსხვავდებიან, პირველ რიგში, სპეციფიკურობით, ასევე სხვა მახასიათებლებით.

ანტისხეულების თავისებურება იმის მაჩვენებელია, თუ რამდენად შერჩევით ურთიერთქმედებენ ისინი განსაზღვრული ტიპის ანტიგენურ მოლეკულებთან. პოლიკლონური ანტისხეულების თავისებურება განისაზღვრება სპეციფიკური ურთიერთქმედებით მრავალრიცხოვან ანტიგენურ დეტერმინანტებთან, რომლებიც შეიძლება იყოს ან არ იყოს უნიკალური, ანუ დამახასიათებელი მხოლოდ განსაზღვრული ნივთიერების მოლეკულებისათვის.

სიმსივნური უჯრედის (B-ლინფოციტი) ხელოვნური შერწყმით სპეციალურად დამუშავებულ ანტისხეულის მაპროდუცირებელ უჯრედთან (ვირთაგვა) მიიღეს ე.წ. ჰიბრიდი, რომელიც ხასიათდება გამრავლების უსაზღვრო პოტენციალით და უნარით, მოახდინოს მკაცრად განსაზღვრული სპეციფიკურობის ანტისხეულის პროდუცირება. მოცემული ტექნოლოგიით მიღებული იმუნოგლობულინის მოლეკულები იდენტურია როგორც აგებულებით, ასევე სპეციფიკურობით. ასეთი მსგავსება განპირობებულია იმით, რომ ანტისხეულები გამომუშავდება იმ უჯრედებით, რომელთაც ჰყავთ ერთი საერთო წინამორბედი.

მონოკლონური ტექნოლოგია, გარდა ანტისხეულების პრეპარატების სტანდარტიზაციისა, საშუალებას იძლევა მიღებულ იქნეს ანტიგენის მოლეკულის განსაზღვრულ ნაწილთან მიზანმიმართული ანტისხეული. ამასთან, უპირატესობას ანიჭებენ არა მხოლოდ მეტად იმუნოგენურ დეტერმინანტებს, არამედ, პირველ რიგში, დიაგნისტიკურად მნიშვნელოვან სრუქტურებს, რომელთა შორის ირჩევენ კონსერვატულებს, ანუ არაცვალებად ან უმნიშვნელოდ ცვალებად ამინომჟავების თანამიმდევრობას Fფილოგენეზის პროცესში. ანტისხეულების პრეპარატების წარმოებისას ასეთი მიდგომა უზრუნველყოფს მთლიანობაში იმუნოფერმენტული ანალიზის სპეციფიკურობას და მაღალ მგრძნობელობას.

მონოკლონური ანტისხეულები სპეცოფიკურია ერთი ანტიგენური დეტერმინანტისადმი. ჯვარედინი რეაქციების ალბათობა მონოკლონურ ანტისხეულებში სხვა ანტიგენებთან მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე პოლიკლონურებში. მისი მინიმიზაცია ხდება უნიკალური, განუმეორებელი ანტიგენური დეტერმინანტის შერჩევით, რომელთანაც შემდგომ ხდება მონოკლონური ანტისხეულების წარმოქმნა.

ამგვარად, მონოკლონურ ანტისხეულებს პოლიკლონურთან შედარებით აქვთ შემდეგი უპირატესობანი:

– ანტისხეულის პრეპარატის სრული სტანდარტიზაცია;

– მაღალი სპეციფიკურობა;

– ანტიგენური დეტერმინანტების თავისუფალი შერჩევა, რომელთანაც წარმოიქმნება ანტისხეულები.

ამასთან, იმუნოფერმენტული ანალიზის ზოგიერთ სქემაში პოლიკლონური ანტისხეულების (მონოკლონურთან კომბინაციით) გამოყენება იძლევა უკეთესი შედეგების მიღწევის საშუალებას. ეს განპირობებულია პოლიკლონური ანტისხეულების უნარით, დაიკავშირონ არა ერთი, არამედ პრაქტიკულად ყველა განმსაზღვრელი ნივთიერების მოლეკულაზე არსებული ანტიგენური დეტერმინანტები.

დიაგნოსტიკურ სისტემებში ამომცნობად და დამჭერად გამოიყენება IgG კლასის ამინომჟავები. ამის მიზეზი შემდეგია:

– შრატში IgG-ის შემადგენლობა გაცილებიდ მეტია, ვიდრე სხვა კლასების, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია პოლიკლონური ანტისხეულების მისაღებად;

– IgG-ის მოლეკულა წარმოდგენილია მონომერის სახით, რომელიც ხასიათდება დიდი მობილურობით, ვიდრე დი –ან პენტამერი;

– IgG-ის მოლეკულის F_c ფრაგმენტი შეიძლება, თავის მხრივ, იყოს დაკავშირებული, მაგალითად, ცილა A-თან, რაც გამოიყენება იფა-ს ზოგიერთ სქემაში.

რეაქცია ანტიგენ-ანტისხეული

ანტიგენის ანტისხეულთან რეაქციის შედეგად ხდება იმუნოქიმიური კომპლექსის ფორმირება. ანალიზის წარმატებით ჩატარების აუცილებელ პირობას წარმოადგენს რეაგენტების დაკავშირების სისავსე.

ანტიგენსა და ანტისხეულს შორის რეაქციის პროცესი შეიძლება წარმოვიდგინოთ შემდეგი სახით:

	k_1	
Ат+Аг	$\rightleftharpoons$	Ат-Аг,
	k_2	

სადაც k_1-პირდაპირი რეაქციის სიჩქარის კონსტანტაა, ხოლო k_2 — შებრუნებული რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა.

კონსტანტები გვიჩვენებენ მოლეკულის რა წილი შედის რეაქციაში. პროცესის დასაწყისში ანტისხეულები და ანტიგენები ერთიანდებიან მტკიცე კომპლექსად. შემდეგ დგება წონასწორობის სტადია. ამ დროს მოლეკულების კონცენტრაცია განტოლების ორივე მხარეს უცვლელია.

მასების მოქმედების კანონის თანახმად, წონასწორობის დროს მიღებული კონცენტრაციების ფარდობა განტოლების ორივე მხარეს წარმოადგენს მუდმივ სიდიდეს. ვინაიდან მარჯვენა მხარეს არის მხოლოდ ერთი კომპონენტი, წონასწორობის კონსტანტა K_p ტოლია ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის კონცენტრაციის ფარდობისა ანტიგენ-ანტისხეულის წარმოებულ კონცენტრაციასთან.

$$Kp = \frac{[Ат\text{-}Аг]}{[Ат].[Аг]}$$

გარდა ამისა წონასწორობის კონსტანტა ტოლია პირდაპირი და შებრუნებული რეაქციის კონსტანტების ფარდობისა.

$$Kp = \frac{k_1}{k_2}$$

იმ შემთხვევაში, როცა ანტიგენი და ანტისხეული არ არიან კომპლიმენტული ერთმანეთის მიმართ, რეაქციის მიმართულება გადაიხრება მარცხნივ და კომპლექსები არ წარმოიქმნება. ამასთან, k_2 მნიშვნელოვნად აჭარბებს k_1-ს და K_p იქნება ერთზე ნაკლები (K_p<1).

იმუნური რეაგენტების მაღალხარისხოვანი ერთგვაროვნება განაპირობებს რეაქციის მიმართულების მარჯვნივ გადახრას, ამასთან წონასწორობის კონსტანტა ხდება ერთზე მეტი. (K_p>1). K_p-ს დიდი მნიშვნელობა ნიშნავს, რომ წონასწორობის დამყარებისას ანტიგენ-ანტისხეული კომპლექსის კონსტანტა ბევრად აჭარბებს ანტიგენისა და ანტისხეულის კონსტანტას. წონასწორობის რეაქციის კონსტანტის მნიშვნელობა, გამოყენებული იმუნოფერმენტულ ანალიზში, ჩვეულებრივ მერყეობს დიდი სიდიდეების ინტერვალში – 10^9-10^{12} M^{-1}. რაც მეტია K_p — მნიშვნელობა, მით მეტია წარმოქმნილი კავშირები.

ანტისხეულებს, რომელთაც აქვთ წონასწორობის კონსტანტის დიდი მნიშვნელობა, ეწოდებათ მაღალაფინური. აფინურობა ეწოდება ანტისხეულის თვისებას, განსაზღვროს F_{ab}– ფრაგმენტის დაკავშირების სიმტკიცე ანტიგენის დეტერმინანტთან. ანტისხეულები და ანტიგენები ხშირ შემ-

თხვევაში ნახევარვალენტიანია, ანუ ერთ ანტისხეულს შეუძლია რამდენიმე ანტიგენთან დაკავშირება და პირიქით, ამდენად, მათი დაკავშირების ხარისხის ჯამური დახასიათებისთვის გამოიყენება ტერმინი – ავიდურობა. სწორედ ავიდურობა განსაზღვრავს ძირითადად წონასწორობის კონსტანტას და საბოლოოდ ანალიზის მგრძნობელობას. რაც უფრო მაღალი მნიშვნელობა აქვს K_{p-}ს, მით მაღალია მგრძნობელობა. ამიტომ ტესტ-სისტემის დამუშავებისას გამოიყენება, როგორც წესი, ან მონოკლონური ანტისხეულები K_{p-}ს მაღალი მნიშვნელობით, ან პოლიკლონური ანტისხეულები, რომელთაც გაიარეს ქრომატოგრაფიული მეთოდით გაწმენდა.

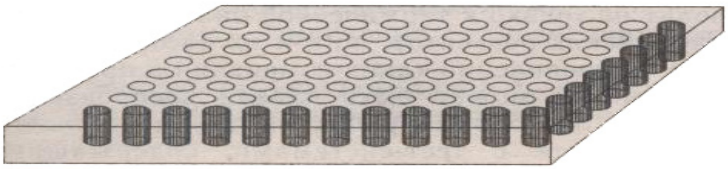
იმუნოსორბენტი

იმუნოსორბენტს საფუძვლად უდევს მყარი Fფაზა, რომელზეც იმობილიზებულია სპეციფიკური აგენტები (ანტისხეულები ან ანტიგენები).

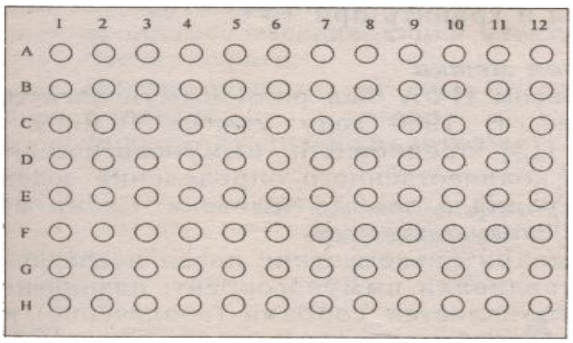
მყარი ფაზა შეიძლება წარმოდგენილი იყოს სხვადასხვა პოლიმერული მარილით და ჰქონდეს სხვადასხვა ფორმა. ბრტყელძირა 96-მთვარისებრი პლანშეტები (სურ. 4) და ბურთულები მზადდება პოლისტიროლისაგან, მემბრანის ზოლები – ნიტროცელულოზისა და პოლიამიდებისაგან. ბურთულები, ცილინდრულ ფოსოებთან შედარებით, საშუალებას იძლევა გამოყენებული იქნეს დიდი ფართობი ადსორბციისა და ზედაპირის ყველა ნაწილის თანაბარი ჩარეცხვისათვის. კიდევ უფრო მაღალი სორბირებული სიმკვრივით ხასიათდება ნიტროცელულოზა და პოლიამიდები, რომელთაგანაც მზადდება მემბრანები. მიუხედავად აღნიშნული განსხვავებისა, იმუნური რეაგენტების დამაგრების პრინციპი მყარ ფაზაზე საერთოა.

შემოთავაზებულია სპეციფიკური რეაგენტის, რომელიც წარმოადგენს ცილოვანი ბუნების ნივთიერებას, ფიქსაციის რამდენიმე საშუალება. მათ შორის ყველაზე მარტივია და ხშირად გამოიყენება ფიზიკური სორბციის საშუალება, რომელიც მდგომარეობს შემდეგში:

მყარ ფაზაზე ათავსებენ ოპტიმალური კონცენტრაციის სფეციფიკური რეაგენტის ხსნარს. ცილა უკავშირდება მყარ ფაზას ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით, ასევე წყალბადური ან დონორაქცეპტორული ურთიერთქმედებით. სუსტი უარყოფითი მუხტი, რომლითაც ხასიათდება პლასტმასა, ნაკლებ გავლენას ახდენს ცილის დაკავშირების პროცესზე. საგულისხმოა, რომ ცილის ჰიდროფობურობის ზრდა აუმჯობესებს მის სორბციას. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ცილის ფიქსაცია მყარ ფაზაზე არანირად არ მოქმედებს მის სპეციფიკურ აქტივობაზე, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ანტისხეულებისათვის, რომლებიც ფუნქციურად მეტად აქტიურები არიან, ვიდრე ანტიგენები.



A



B

სურ. 4. 96-მთვარისებრი პოლისტიროლური პლანშეტის (ცილინდრული ბრტყელძირიანი ფოსოები ვერტიკალურად 8 და ჰორიზონტალურად 12).

A – სამგანზომილიანი გამოსახულება; B – ხედი ზემოდან.

დასაწყიში ცილის მოლეკულების პოლიმერულ მყარ ფაზასთან ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება მონოშრე, ხოლო შემდგომ ხდება ცილის მოლეკულების რამდენიმე შრედ დაწყობა, რაც განპირობებულია ცილის ბუნებრივი წებოვნებით, ე.წ. ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედება. მაგალითად, ანტიგენის მრავალშრეობრიობა განაპირობებს იმას, რომ განსაზღვრული ანტისხეულები რეაგირებენ ცილის ზედაპირულ შრესთან, რომელიც არ არის მტკიცედ დაკავშირებული მყარ ფაზასთან. ტექნოლოგიური ჩარეცხვის ჩატარებისას ანალიზის ეტაპებს შორის ასეთი კომპლექსები ადვილად შორდება, რადგან ცილა-ცილოვანი კავშირები გაცილებით სუსტია ცილა-მყარ ფაზასთან შედარებით. გამოკვლევის შედეგები ამ დროს ვერ დგინდება, ისინი დამახინჯებულია განმსაზღვრელი ანტისხეულების შემცირებული რაოდენობის მხარეს.

აღნიშნულის თავიდან ასაცილებლად ცილის იმობილიზაციის პროცედურის დამთავრების შემდეგ ახდენენ მყარი ფაზის მრავალჯერად ჩარეცხვას. თუმცა ასეთი ჩარეცხვის შედეგად შესაძლებელია სპეციფიკური რეაგენტის სუსტად იმობილიზებულმა მოლეკულებმა გააშიშვლონ მყარი ფაზა. განთავისუფლებულ ზედაპირთან დაკავშირება შეუძლიათ სპეციფიკურ რეაგენ-

ტებს (არასპეციფიკური სორბცია), რომლებიც შეაქვთ ანალიზის შემდგომ ეტაპებზე, რაც საბოლოო ჯამში აისახება გამოკვლევის შედეგებზე.

მყარ ფაზაზე არასპეციფიკური სორბციის თავიდან ასაცილებლად ჩამრეცხი ხსნარის შემადგენლობაში შეაქვთ ე.წ. მაბლოკირებელი ნივთიერებები, რომლებიც ხასიათდებიან ანტიგენური ინდიფერენტულობით (თუნდაც მოცემული ტესტ-სისტემის ფარგლებში) და მაღალი წებოვნებით მყარ ფაზასთან. ასეთებს მიეკუთვნება ზოგიერთი ცილა (მაგალითად, ხარის შრატის ალბუმინი, კვერცხის ალბუმინი და ა.შ.) და არაიონური დეტერმინანტები, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები (მაგალითად, ხშირად გამოყენებული ტვინ-20). ისინი საიმედოდ ბლოკავენ მყარი ფაზის სპეციფიკური რეაგენტით დაუკავებელ ნაწილებს. თავის მხრივ, ბლოკირებული საფარვლის ჩარეცხვის თავიდან ასაცილებლად შემდგომში ჩარეცხვისას გამოიყენება ამავე მაბლოკირებელი ნივთიერების შემცველი ხსნარები.

ცილის მყარ ფაზასთან დაკავშირების სიჩქარესა და სიმტკიცეზე გავლენას ახდენს ტემპერატურა, pH, ხსნარის იონური ძალა, ინკუბაციის დრო. როგორც წესი, ცილის რამდენიმე ნანოგრამი გროვდება ფოსოს პოლისტერული პლანშეტის 1 მმ^2 –ზე.

სპეციფიკური რეაგენტის იმობილიზაციის მეორე ხერხია პოლიმერსა და ცილის რეაქციისუნარიან ჯგუფებს შორის ქიმიური ურთიერთქმედების შედეგად კოვალენტური კავშირის წარმოქმნა. ეს ხერხი ჩასატარებლად ტექნიკურად რთულია, ვინაიდან მოითხოვს პოლიმერის წინასწარ აქტივაციას და 'შემკერავი' რეაგენტების გამოყენებას, მაგრამ ამცირებს ცილის დესორბციას გარეცხვისას და იძლევა სპეციფიკური რეაგენტის მაღალი სიმკვრივის მიღწევის საშუალებას მყარ ფაზაზე, რაც საბოლოოდ ზრდის ტესტ-სისტემის მგრძნობელობას.

სპეციფიკური რეაგენტის იმობილიზაციის მესამე ხერხი არის კომბინირებული, რომელიც მოიცავს მაკრომოლეკულასთან რომელიმე შუამავალის წინასწარ ფიზიკურ სორბციას და პირველი სპეციფიკური რეაგენტის მათთან კოვალენტურ დაკავშირებას. ეს ხერხი გამოიყენება, როცა სპეციფიკური რეაგენტი სუსტად სორბირდება მყარ ფაზაზე. ზოგჯერ შუამავლად იყენებენ პოლიმერების გრძელ და დატოტვილ მოლეკულებს, რომლებიც არ წარმოადგენენ ანტიგენებს. სპეციფიკური რეაგენტის ასეთ „მარჯნებზე" ფიქსაცია ხელს უწყობს, პირველ რიგში, მყარ ფაზაზე რეაგენტების კონცენტრაციის ზრდას და, მეორე მხრივ, მათ მოლეკულებს უფრო მისაღწევს ხდის განმსაზღვრელი ნივთიერების მოლეკულებისათვის.

სპეციფიკური რეაგენტის იმობილიზაციის მეოთხე ხერხი არის სპეციფი-

კური დაკავშირება. პირველი ეტაპია ცილის მყარ ფაზაზე ფიზიკური სორბ-ცია, ამ დროს ხდება G კლასის იმუნოგლობულინებს F_c-ფრაგმენტებს შერ-ჩევითი დაკავშირება. მათ მიეკუთვნება A და G პროტეინები, რომლებიც გამოიყოფა G ჯგუფის ოქროსფერი სტაფილოკოკისა და სტრეპტოკოკისა-გან შესაბამისად.

შემდეგ ეტაპზე აღნიშნული პროტეინები სპეციფიკურად ურთიერთქ-მედებენ იმუნოგლობულინებთან, რომელთა იმობილიზაცია აუცილებელია მყარ ფაზაზე. ეს საშუალებას იძლევა მიღწეულ იქნეს მეტი მკაცრი სივრ-ცული ორიენტაცია ანტისხეულების, რომლებიც ჩვეულებრივი ფიზიკური სორბციის დროს უკავშირდებიან მყარ ფაზას და F_{ab}-ფრაგმენტებს, რომლე-ბიც ფუნქციურად აუცილებელია ანტიგენთან შემდგომი რეაქციისათვის.

მყარ ფაზაზე ფიქსაციის აუცილებლობის შემთხვევაში ნივთიერებების მოლეკულები, რომელთა ფიზიკური სორბცია მათი ქიმიური თვისებების გამო მიმდინარეობს სუსტად, ზოგჯერ გამოიყენებენ ცილა-ავიდინს. ავიდინი წარ-მოადგენს კვერცხის ცილის გლიკოპროტეინს მასით 68kDa. მის განმასხვავებ-ელ თავისებურებას წარმოადგენს მაღალი მსგავსება ვიტამინ ბიოტინთან.

ბიოტინის მოლეკულებს აქვთ შედარებით პატარა ზომა. ამის გამო ცი-ლის დიდ მოლეკულებთან შეიძლება დაკავშირდეს ბიოტინის რამდენიმე მოლეკულა. გარდა ამისა, დაკავშირება არ იწვევს ცილის კონფორმაციულ ცვლილებებს, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს მისი სპეციფიკური აქტი-ვობის შენარჩუნებას. ავიდინის ფიზიკური სორბციის შემდეგ მყარ ფაზაზე Aშეჰყავთ ბიოტინიდირებული ანუ ბიოტინთან კონიუგირებული პირველი სპეციფიკური რეაგენტი. მიმდინარეობს სპეციფიკური ურთიერთქმედება მტკიცე ავიდინ-ბიოტინური კავშირის წარმოქმნით.

ზოგი ავტორი სპეციფიკური რეაგენტის მყარ ფაზაზე მიმაგრებას უწო-დებს „სენსიბილიზაციას“, ანუ მგრძნობელობის ფორმირებას. უფრო ზუს-ტი ტერმინია „იმუნოსორბენტის მომზადება“.

მრავალი მწარმოებელი ფირმა წარმოადგენს უკვე გამოკვლევის ჩასა-ტარებლად მზა იმუნოსორბენტს-მყარი ფაზის ანტისხეულების დამატებით. ამასთან კომერციული ტესტ-სისტემის წარმოებისას ხშირად გამოიყენება პირველი საშუალება-ფიზიკური სორბცია.

ტესტ-სისტემის მომხმარებლისათვის იმუნოსორბენტთან მიმართებაში მნიშვნელოვან პრაქტიკულ მომენტს წარმოადგენს ტესტ-სისტემის შენახ-ვის შესახებ მიმწოდებლის რეკომენდაციის მკაცრი დაცვა. ოპტიმალურ პირობებში ადსორბირებული ანტისხეულები (ანტიგენები) ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მატარებელთან მჭიდროდ დაკავშირებული რჩები-

ან. სორბირებული მყარი ფაზის ხანგრძლივი შენახვა ოთახის ან მაღალ ტემპერატურაზე იწვევს არა მარტო სპეციფიკური რეაგენტების თერმულ ინაქტივაციას, არამედ მათ დესორბციასაც. ასეთი ცვლილების ერთ-ერთი გამოვლენა შეიძლება იყოს კვლავწარმოება განმეორებით სინჯებში ერთ პლანშეტზე. ტესტ-სისტემებით მუშაობისას აუცილებელია დარჩენილი რაოდენობა გამოუყენებული სტრიპებისა კვლავ შეიფუთოს პოლიეთილენის პაკეტებში და შენახულ იქნეს +4^{0}C-ზე.

ფერმენტული მონიშვნა

იფა-ს პირველ სახეს წარმოადგენდა რადიოიმუნოლოგიური ანალიზი. 1960 წელს მეცნიერების რ. იალოუს და ს. ბერსონის მიერ შემოთავაზებული იყო ადამიანის პლაზმაში ინსულინის შემცველობის რაოდენობრივი განსაზღვრის იმუნოლოგიური მეთოდი. მისი სქემა მდგომარეობდა შემდეგში.

გამოკვლევის წინ, მოსამზადებელ ეტაპზე, ამზადებდნენ იმუნოსორბენტს, რომლის დანიშნულებაა განსაზღვრული სინჯიდან ანტიგენის სორბცია (გამოყოფა). ამისთვის ნიტროცელულოზის (მყარი ფაზა) მემბრანაზე იმობილიზდებოდა, ანუ სპეციფიკური ანტისხეულები საკმაოდ მჭიდროდ ეკვროდა ადამიანის ინსულინს. გარდა ამისა, გამოიყენებოდა მაღალ დონეზე გასუფთავებული, ქრომატოგრაფიული მეთოდით მიღებული ინსულინის სტანდარტული პრეპარატი, რომელსაც კოვალენტურად უკავშირებდნენ იოდის (^{131}I) რადიოაქტიურ იზოტოპს. ასეთი გზით იღებდნენ მონიშნულ ჰორმონს (კონიუგატს).

გამოკვლევის ჩასატარებლად იმუნოსორბენტს (ნიტროცელულოზიანი მემბრანა) უშვებდნენ ხსნარში, რომელიც შეიცავდა გამოსაკვლევი სისხლის პლაზმას და მონიშნული ინსულინის გარკვეულ რაოდენობას. პლაზმის ინსულინი და ^{131}I-ინსულინი კონკურენციას უწევდნენ ერთმანეთს მყარ ფაზაზე იმობილიზებულ ანტისხეულთან დასაკავშირებლად. რაც მეტი იყო პლაზმაში ინსულინი, მით უფრო მეტი ის და ნაკლები კონიუგატი უკავშირდებოდა მემბრანაზე ანტისხეულებს. ინკუბაციის დამთავრებისას მემბრანას რეცხავდნენ ანტისხეულებთან დაუკავშირებელ ^{131}I – ინსულინის მოსაცილებლად და შემდგომ ზომავდნენ მის რადიოაქტიურობას. რადიოაქტიურობის დონე პლაზმაში იყო ინსულინის შემცველობის უკუპროპორციული.

რადიოიმუნოლოგიური ანალიზის საშუალებით აღმოჩნდა შესაძლებელი განსაზღვრულიყო არა მხოლოდ ინსულინი, არამედ პრაქტიკულად ნებისმიერი შენაერთი, რომელსაც შეეძლო მიეღო ანტისხეული. გარკვეულ ობი-

ექტად მათ შორის შეიძლება იყოს თვით ანტისხეულები. მაგალითად, სისხლის შრატიდან ინფექციურ პათოგენამდე. თუმცა რადიოაქტიურ მონიშვნას აქვს რიგი ნაკლოვანებებისა. მათ შორის მნიშვნელოვანია:

— მონიშნული რეაგენტის რადიაციული დაზიანება, რაც იწვევს იმუნოლოგიურ რეაქციებში აქტივობის დაკარგვას;

— იზოტოპის არსებობის მცირე დრო;

— კვლევის ჩატარების აუცილებლობა სპეციალურ ლაბორატორიაში, რომელიც აღჭურვილია რადიოაქტიურ იზოტოპებთან სამუშაოდ;

— რადიოაქტიური ნარჩენების უტილიზაციის სირთულე;

— დიდი და ძვირადღირებული აპარატურის გამოყენება კვლევის შედეგების სარეგისტრაციოდ.

ჩამოთვლილი მიზეზების გამო მეცნიერებმა დაიწყეს არარადიოაქტიური მონიშვნის ძიება. 1960-1970წ.წ. შემოთავაზებული იყო მრავალი სხვაგვარი მონიშვნა [51]:

— ელექტრონების გამბნევი ნივთიერებები
— ბაქტერიოფაგები
— ერითროციტები
— მეტალები
— ფლუორესცენციური საღებავები
— გრაფიტის ნაწილაკები
— ლატექსური ნაწილაკები
— ქემილუმინესცენციული და ბიოლუმინისცენციული ნივთიერებები
— ლიპოსომები
— პროსტეტური ჯგუფები
— ფერმენტების სუბსტრატები
— ფერმენტების მოდულატორები
— ფერმენტები.

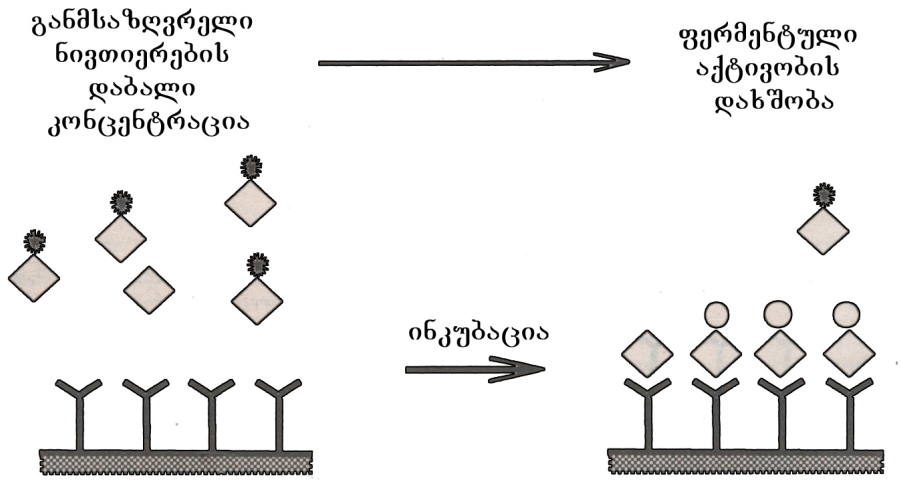
1970-იანი წლების დასაწყისში [52.53] შემოთავაზებულმა ფერმენტულმა მონიშვნამ შედარებით ფართო გამოყენება პოვა. ეს ფაქტი აიხსნება ფერმენტული მონიშვნის განსაკუთრებული უპირატესობით, რომელიც იძლევა საშუალებას არა მარტო "გამოვლინდეს" კომპლექსები [ანტიგენი-ანტისხეული], არამედ მას აქვს აგრეთვე შემდეგი სასარგებლო თვისებები:

1) მრავალმხივ აძლიერებს სიგნალს. ასეთი გაძლიერება განპირობებულია იმით, რომ ფერმენტის ერთი მოლეკულის თანაობისას მოკლე დროში წარმოიქნება რეაქციის, რომელიც კატალიზდება მოცემული ენზიმით, პროდუქტის მილიონი და მილიარდი მოლეკულა;

2) ზოგ შემთხვევაში იძლევა საშუალებას ჩატარდეს ანალიზი კომპლექსში შემავალი და დაუკავშირებელი კომპონენტების გამიჯვნის გარეშე;

3) არეგულირებს თავის კატალიზურ აქტივობას.

შემოთავაზებულია ფერმენტული მონიშვნის კატალიზური აქტივობის რეგულირების შემდეგი მეთოდები:



სურ. 5. ფერმენტული მონიშვნის აქტივობის შემცირება ანტისხეულიხ კონიუგატის შედეგად.

აღნიშვნები:

- – განმსაზღვრელი ნივთიერება
- – აქტიური ფერმენტი
- – ანტისხეული
- – არააქტიური ფერმენტი
- – მყარი ფაზა
- – ფერმენტით განსასაზღვრავი ნივთიერების კონიუგატის ანალოგი

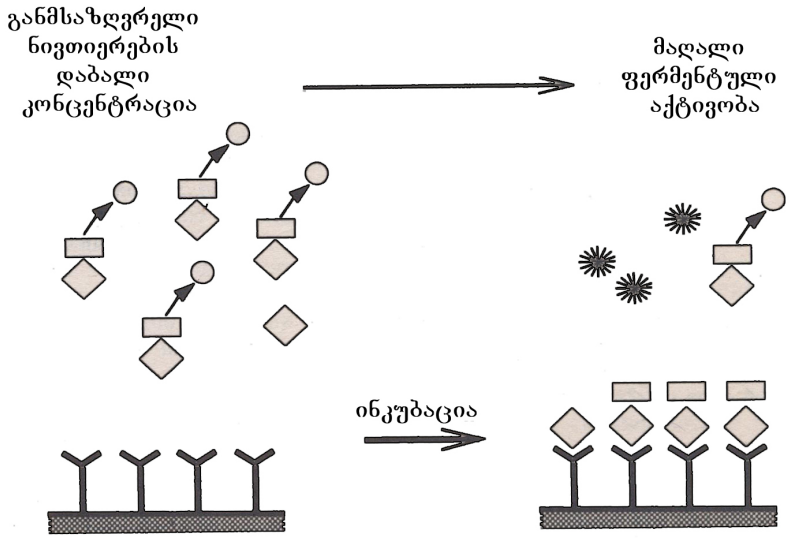
1. ანტისხეულის დაკავშირება მომზადებულ კონიუგატთან [ანტიგენი-ფერმენტი] ცვლის (ზოგ შემთხვევაში ზრდის, ზოგში კი ამცირებს) ფერმენტის აქტივობას (სურ. 5).

2. ფერმენტის მოდულატორი (M), ინჰიბიტორი ან აქტივატორი კოვალენტურად უკავშირდება ერთმანეთს (Ar). წარმოქმნილი კონიუგატი კონკურირებს ანტიგენებთან სპეციფიკური ანტისხეულების განსაზღვრულ რაოდენობასთან დასაკავშირებლად. მოდულატორის აქტივობა ფერმენტთან მიმართებაში იცვლება კონიუგატის ანტისხეულთან დაკავშირებისას. თხევად ფაზაში არსებული ფერმენტი, როგორც რეაქციური ნარევის კომპონენტი, ცვლის თავის აქტიივობას იმასთან დაკავშირებით, კონიუგატი M- Ar არის დაკავშირებული ანტისხეულებთან, თუ იმყოფება თავისუფალ მდგომარეობაში, რაც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია საცდელ სინჯში ანტიგენის კონცენტრაციაზე (სურ. 6).

3. მოდულატორ-აქტივატორი ფერმენტის ანალოგიურად მონიშვნის მხრივ მოქმედებენ პროსტეტიური ჯგუფები (პჯ). არააქტიური აპოფერმენტი პროსტეტურ ჯგუფთან კომბინაციისას იქცევა აქტიურ ბოლო ფერმენტად. კონიუგატის (პჯ)- (Ar)-ის ანტისხეულების ექსტრაქცია ხსნარიდან ინახავს აპოფერმენტს არააქტიურ ფორმაში (სურ. 7)

აღნიშნული თვისებებისა და ეკოლოგიური სისუფთავის გამო იმუნოფერმენტის ანალიზის მეთოდმა პრაქტიკულად გამოდევნა რადიოიმუნოლოგიური მეთოდი.

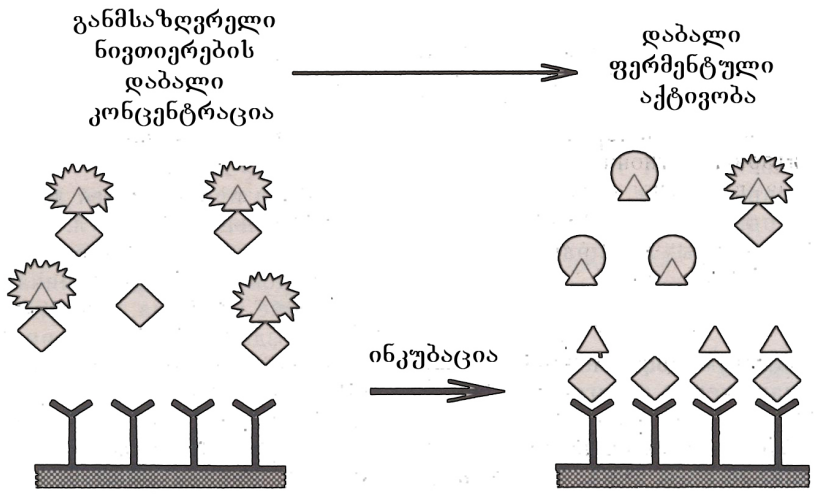
გარდა ფერმენტულისა, იმუნოანალიზის მეთოდებიდან სამედიცინო ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკაში წარმატებით გამოიყენება ფლუოროსცენციური საღებავები, ქემილუმინესცენციური ნივთიერებები, ლატექსური და გრაფიტული ნაწილაკები.



სურ. 6. ინჰიბიტორის ინაქტივაციით კონიუგატის ანტისხეულით დაკავშირების შედეგად ფერმენტის აქტივობის ზრდა

აღნიშვნები:

- – განმსაზღვრელი ნივთიერება
- – აქტიური ინჰიბიტორი
- – აქტიური ფერმენტი
- – ანტისხეული
- – არააქტიური ინჰიბიტორი
- – არააქტიური ფერმენტი
- – მყარი ფაზა
- – ფერმენტით განსასაზღვრავი ნივთიერების კონიუგატის ანალოგი



სურ. 7. აქტიური გოლოფერმენტის გადასვლა არააქტიურ აპოფერმენტში პროსტატული ჯგუფის შემცველი კონიუგატის ანტისხეულთან დაკავშირების შედეგად.

აღნიშვნები:

– გოლოფერმენტი

– აპოფერმენტი

– პროსტეტული ჯგუფი

ჰომოგენური ანალიზი

იმუნოფერმენტულ ანალიზს შემდგომში ეწოდა იფა-ის ჰეტეროგენული სახეობა, ანუ სახეობა, რომელიც მოითხოვს თავისუფალი და იმუნოსორბენტთან დაკავშირებული კომპონენტების განცალკევებას. ჰეტეროგენული იფა ვერ პასუხობდა ექსპერიმენტული ანალიზის მეთოდის მოთხოვნებს, რამდენადაც საჭიროებდა მყარი ფაზის შრომატევად ჩარეცხვებს დამატებითი ინკუბაციით. ასეთი ნაკლისგან თავისუფალია მოგვიანებით შემოთავაზებული ე.წ. ჰომოგენური ანალიზი [53].

1970-ანი წლების დასაწყიში კვლევით ინსტიტუტში Syva გამოვლინდა საინტერესო ფაქტი. ზოგიერთ შემთხვევაში კონიუგატის ანტიგენ-ფერმენტის დაკავშირება სპეციფიკურ ანტისხეულებთან იწვევდა ენზიმის კატალიზური აქტივობის ცვლილებას (შემცირებას ან აქტივაციას). ეს აიხსნება ანტისხეულის უშუალო მოქმედებით, რაც იწვევს ფერმენტის მოლეკულის კონფიგურაციულ ცვლილებებს.

მოცემული ფერმენტი დაედო საფუძვლად ჰომოგენურ ანალიზს, რომლის სქემა მაქსიმალურად გამარტივდა: ფერმენტის მონიშნული ანტიგენე-

ბი კონიუგირებენ საცდელი სინჯის ანტიგენებთან ანტისხეულებთან დაკავშირების გამო. ყველა კომპონენტი იმყოფება თხევად ფაზაში. რამდენადაც კონიუგატის დაკავშირება ანტისხეულებთან ცვლის ფერმენტის აქტივიბას, ამდენად გამოირიცხა დაუკავშირებელი კომპონენტების ჩარეცხვისა და მყარ ფაზაზე სპეციფიკური ანტისხეულების იმობილიზაციის საჭიროება.

ჰომოგენური მეთოდები გამოიყენება ჩვეულებრივ დაბალმოლეკულური ანტიგენების (სამედიცინო ნოვთიერებები, ნარკოტიკები, ჰორმონები და სხვ.) აღმოსაჩენად. მოლეკულური სტრუქტურები ხასიათდებიან შედარებით არც თუ ისე დიდი ზომებით ეს კი განაპირობებს ანტისხეულების რეგულირებად მოქმედებას Fფერმენტის კატალიზურ აქტივობაზე.

ამგვარად, იფა-ის მეთოდები შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად:

– ჰომოგენური მეთოდები (EMIT^{R}-ანალიზი, რაც მომდინარეობს ინგლისურიდან: Enzyme Multiplied Immunoassay Technique – იმუნოანალიტიკური მეთოდი ფერმენტული აქტივაციის რეგულაციით);

– ჰეტეროგენული მეთოდები (ELISA, ინგლისურიდან Enzyme Linked Immunosorbent Assay – ფერმენტის მონაწილეობით იმუნოსორბციული ანალიზი, და Western Blot – იმუნური ბლოტინგის მეთოდი).

70-80-იან წლებში შემუშავებული იყო ჰომოგენური იფა-ის [51] საკმაო რაოდენობის ორიგინალური მოდიფიკაციები, რომლებშიც ფერმენტების გარდა იყენებდენ შემდეგ ნიშნებს:

— ფერმენტების მოდულატორები;

— პროსტეტული ჯგუფები;

— ფლუოროგენური სუბსტრატები;

— ლიპოსომებში ჩართული ფერმენტები;

— აპოფერმენტები.

გარდა ამისა იყო შემოთავაზებული:

— „ფერმენტული არხების“ სისტემა, რომლებშიც შედის ორი Fფერმენტი. ისინი თანამიმდევრობით აკატალიზებენ ორ რეაქციას, სუსბსტრატის გარდაქმნას ჯერ ერთ, შემდეგ მეორე პროდუქტად.

– იმუნოკაპილარული მიგრაციის მეთოდი, რომელიც ითვალისწინებს ფოროვანი მატარებლის გამოყენებას, სადაც ხდება გარკვეული ანტიგენის მიგრაცია.

ფერმენტული არხების პრინციპისა და იმუნოკაპილარული მიგრაციის შეთავსების საფუძველზე შეიქმნა ფერმენტული ქრომატოგრაფიის მეთოდი [54]. მისი გამოყენებით შექმნილია მოსახერხებელი ინდიკატორული ზოლები, რომლებიც გამოიყენება ექსპრეს-ანალიზის ჩასატარებლად სპეციფიკური ლაბორატორიული მოწყობილობის გარეშე.

იმუნოფერმენტული ანალიზის დაყენების სქემები

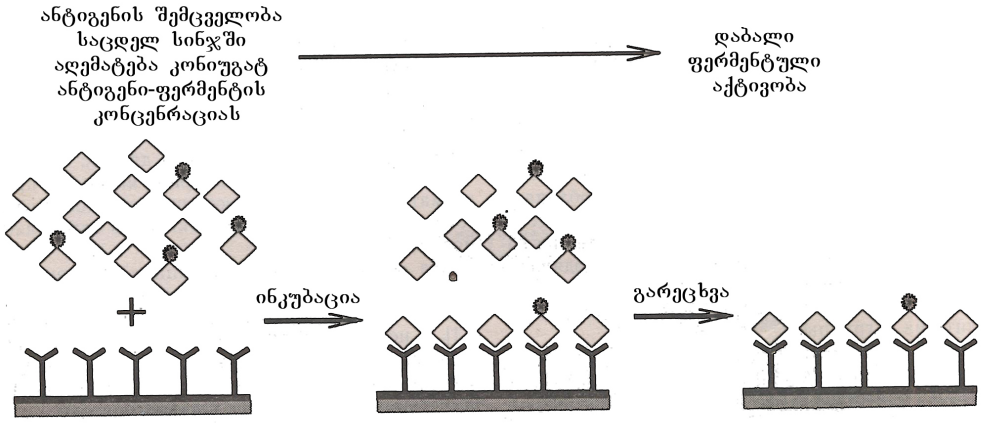
იმუნოფერმენტულმა ანალიზმა მაღალი მგრძნობელობის, სპეციფიკურობისა და მეთოდური სიმარტივის გამო ფართო გავრცელება პოვა სამედიცინო ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკაში. მისი საშუალებით ხდება მრავალი ამოცანის გადაჭრა, რომლებიც საბოლოოდ მიმართულია სამი ობიექტის აღმოსაჩენად: ანტიგენების, ანტისხეულებისა და სპეციფიკური იმუნური კომპლექსების.

ანტიგენების აღმოსაჩენად იმუნოფერმენტული ანალიზის დაყენების სქემა

ანტიგენების აღმოსაჩენად ძირითადად გამოიყენება იფა-ის შემდეგი მეთოდები: კონკურენტული მეთოდი, „სენდვიჩის“ მეთოდი და ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი.

კონკურენტული მეთოდი

კონკურენტული მეთოდში პროცესი მიმდინარეობს სამი კომპონენტის მონაწილეობით: მყარ ფაზასთან დაკავშირებული ანტისხეულები განმსაზღვრელი ნივთიერების (ანტიგენის) წინააღმდეგ, ფერმენტით მონიშნული ანტიგენი (კონიუგატი) და საცდელი სინჯის ანტიგენი (სურ. 8). ამასთან, ადგილი აქვს კონკურენციას მონიშნული ანტიგენის ფიქსირებულ რაოდენობასა და განმსაზღვრელი ანტიგენის უცნობ რაოდენობას შორის. ვინაიდან მყარ ფაზაზე ანტისხეულების რაოდენობა განსაზღვრულია, მით ნაკლები კონიუგატი კავშირდება, რაც მეტია სინჯში საანალიზო ანტიგენი. დაუკავშირებელი კომპონენტების მოცილების შემდეგ საზღვრავენ იმობილიზებული კომპლექსის [ანტიგენი-ანტისხეული] ფერმენტულ აქტივობას.



სურ. 8. ანტისხეულის განსაზღვრის კონკურენტული მეთოდის სქემა

აღნიშვნები:

– განმსაზღვრელი ანტიგენი

– სტანდარტული ანტიგენი, ფერმენტით მონიშნული

– მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტისხეული

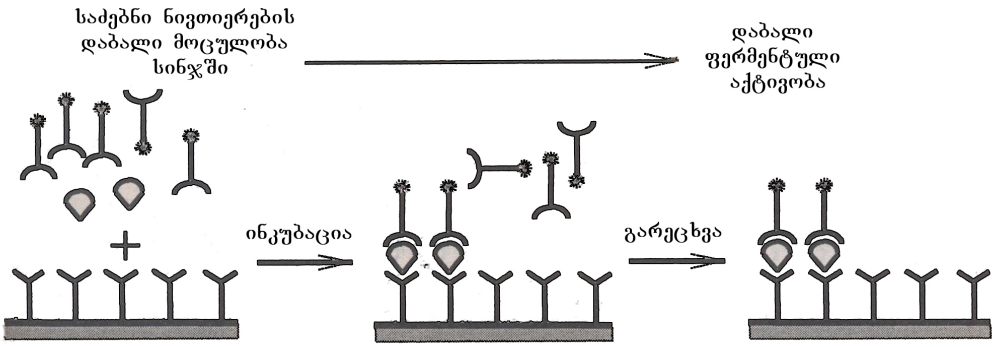
„სენდვიჩ“ მეთოდი

ეს მეთოდი გამოიყენება საკმაოდ დიდი მოლეკულების განსაზღვრისათვის, რომელთაც აქვთ სულ ცოტა ორი ანტიგენური დეტერმინანტი. ყოველ დეტერმინანტთან ღებულობენ სპეციფიცურ ანტისხეულებს. მეთოდის თავისებურება მდგომარეობს რთული იმუნური კომპლექსის შექმნაში, რომელიც აგებულია 'სენდვიჩის პრინციპით – ორი ნაჭერი პური და მათ შორის გასტრონომიული შრე.

კომპლექსი წარმოქმნილია ანტიგენითა და ორი ანტისხეულით, რომლებიც დაკავშირებული არიან ანტიგენის მოლეკულებთან ორ წერტილში. გარკვეულ ანტიგენთან ორივე ანტიასხეულის ერთდროულად დაკავშირების პირობაა ორი ეპიტოპის არსებობა. გარდა ამისა, ეპიტოპები უნდა იყოს განლაგებული ანტიგენის მოლეკულაზე ერთმანეთისაგან საკმაო მანძილზე, რათა არ შეუშალონ ხელი ანტისხეულის დაკავშირებას შესაბამის სპეციფიკურ უბნებთან.

ასეთი ტესტ-სისტემის შემმუშავებელთა ხელოვნება მდგომარეობს იმაში, რომ ნივთიერების ანტიგენური შემადგენლობის ანალიზით მოიძებნოს ეპიტოპების შესაბამისი წყვილი, და შემდგომ თითოეულიდან მიიღონ სპეციფიკური ანტისხეული. ეს შესაძლებელი გახდა მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით, რომლებიც ხასიათდებიან მაღალი სპეციფიკურობით და რეაგირებენ მხოლოდ გარკვეულ ანტიგენურ დეტერმინანტთან.

მყარ ფაზაზე იმობილიზებული პირველი ანტისხეული შესაბამის ეპიტოპთან დაკავშირებისას ხსნარიდან იღებს ანტიგენის მოლეკულას (სურ. 9). ფერმენტული კონიუგატის შემადგენლობაში შემავალი ანტისხეული ხასიათდება სპეციფიკურობით ანტიგენის მოლეკულის ზედაპირის სხვა უბნისადმი. ანტიგენის დაკავშირება პირველ ანტისხეულთან არ უშლის მეორესთან დაკავშირებას (კონიუგატთან), ამიტომ საცდელი ნიმუში და კონიუგატი შეჰყავთ მყარ ფაზაზე ერთდროულად. ინკუბაციის დამთავრებისას ატარებენ ჩარეცხვას, აცილებენ კონიუგატის დაუკავშირებელ ნაწილს, შეაქვთ სუბსტრატის (ქრომოგენის) ხსნარი და საზღვრავენ მყარი ფაზის ფერმენტულ აქტივობას, რომელიც სინჯში არსებული ანტიგენის რაოდენობის პროპორციულია.



სურ. 9. ანტიგენის განსაზღვრის სქემა „სენდვიჩის“ მეთოდით

აღნიშვნები:

– მონიშნული ანტისხეული საძიებელი ნივთიერების მოლეკულის მეორე ეპიტოპის წინააღმდეგ (ანტისხეული 2)

– განმსაზღვრელი ნივთიერება

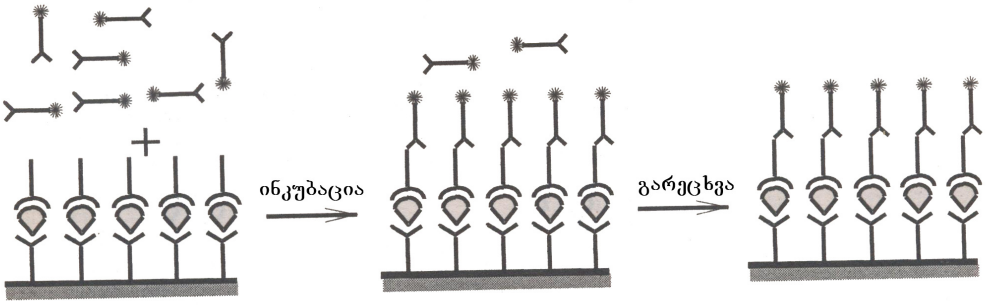
– განმსაზღვრელი ნივთიერების მოლეკულის პირველი ეპიტოპის წინააღმდეგ მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტისხეული (ანტისხეული 1)

მოცემული მეთოდის სპეციფიკურობა გაცილებით მაღალია კონკურენტულზე, ვინაიდან განმსაზრვრელი ნივთიერების მოლეკულის იდენტიფიკაცია ხდება მხოლოდ ორი ანტიგენის დეტერმინანტის ერთდროული ამოცნობის პირობებში. გარდა ამისა, იხსნება დამატებითი რეცხვის აუცილებლობა.

იფა-ის მოცემული ვარიანტი საკმაოდ ხშირად გამოიყენება ინფექციური დაავადებების გამომწვევი ანტიგენების აღმოსაჩენად, სისხლში ონკომარკერებისა და სხვა ცილების განსასაზღვრელად. იგი გამოიყენება მრავალ კომერციულ ტესტ-სისტემაში.

ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი

მოცემული სქემის ანალიზი „სენდვიჩ-ის“ მეთოდთან შედარებით რამდენადმე რთულია სამი ანტისხეულის გამოყენების გამო. საწყისი ეტაპები მიმდინარეობს წინა მეთოდში გამოყენებული რეაგენტების ანალოგიურად, მაგრამ ანტისხეულ 2-ს არა აქვს ფერმენტული ნიშანი (სურ. 10). ანტისხეული 3 მონიშნულია ფერმენტით ანტისხეულ 2-ის წინააღმდეგ. გამოკვლევების შედეგები დამახინჯდებოდა, თუკი ანტისხეული 3 რეაგირებდა ანტისხეულ 1-თანაც. აღნიშნულის თავიდან ასაცილებლად ცხოველები, რომელთაგან იღებდნენ ანტისხეულ 1-სა და 2-ს, უნდა მიეკუთვნებოდნენ სხვადასხვა სახეობას.



სურ. 10. ორმაგი „სენდვიჩის“ სქემა

აღნიშვნები:

– მონიშნული ანტისხეული ანტისხეულ 2-ის საწინააღმდეგ;
– განმსაზღვრელი ნივთიერება;
– ანტისხეული, იმობილიზებული განმსაზღვრელი ნივთიერების პირველი ეპიტოპის მოლეკულის მყარ ფაზაზე (ანტისხეული 1);
– ანტისხეული განმსაზღვრელი ნივთიერების პირველი ეპიტოპის მოლეკულის მიმართ (ანტისხეული 2).

მაგალითად, თუ ანტისხეული 2 მიღებულია კურდღლის იმუნური შრატისგან, მაშინ ანტისხეული 1 უნდა იყოს მიღებული სხვა სახეობის ცხოველის შრატისგან (ვირთაგვა, თხა, და ა.შ., და არა კურდღლისგან). შესაბამისად, ანტისხეული 3 არის კურდღლის იმუნოგლობულინებისათვის ანტისხეული.

ანტისხეულის აღმოსაჩენად დაყენებული იმუნოფერმენტული ანალიზის სქემები

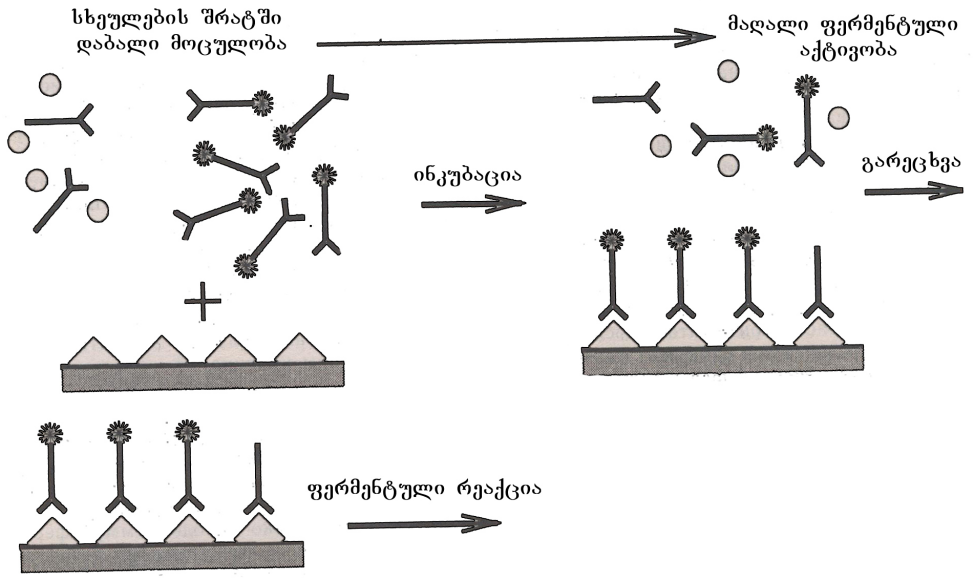
სპეციფიკური ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოიყენება იმუნოფერმენტული ანალიზის რამდენიმე რამდენიმე მეთოდი. ესენია: კონკურენტული მეთოდი, მეთოდი მონიშნული ანტიგენის გამოყენებით, ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი, არაპირდაპირი მეთოდ და ჰომოგენური მეთოდები.

კონკურენტული მეთოდი

ამ მეთოდში გამოიყენება მყარ ფაზასთან დაკავშირებულ ანტიგენებს შორის რექცია, ასევე მონიშნული ფერმენტით ანტისხეულებს შორის (კონიუგატი), საცდელი სინჯის მოუნიშნავ ანტისხეულებს შორის (სურ. 11). კონიუგატი მით ნაკლებია, რაც მეტია სინჯარაში სპეციფიკური ანტისხეულები. დაუკავშირებელი კომპონენტების მოცილების შემდეგ, გარეცხვის დროს, სინჯავენ იმობილიზებული კომპლექსის აქტივობას.

აღნიშნული მეთოდის უპირატესობაა ის, რომ იგი მოიცავს მხოლოდ ორ

ძირითად ეტაპს, ნაკლოვანება კი არის შეუძლებლობა იმის გარკვევის, თუ რომელ კლასს მიეკუთვნებიან ანტიგენთან დაკავშირებული საცდელი სინჯის სპეციფიკური იმუნოგლობულინები. ამას ზოგიერთი ინფექციის დიაგნოსტიკისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს, განსაკუთრებით ვირუსების შემთხვევაში. ამ ნაკლოვანებისაგან თავისუფალია ქვემოთ მოყვანილი სქემები.



სურ. 11. ანტისხეულების განსაზღვრის კონკურენტული სქემა

აღნიშვნები:

– მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტიგენი

 – გამოსაკვლევი შრატის სპეციფიკური ანტისხეული

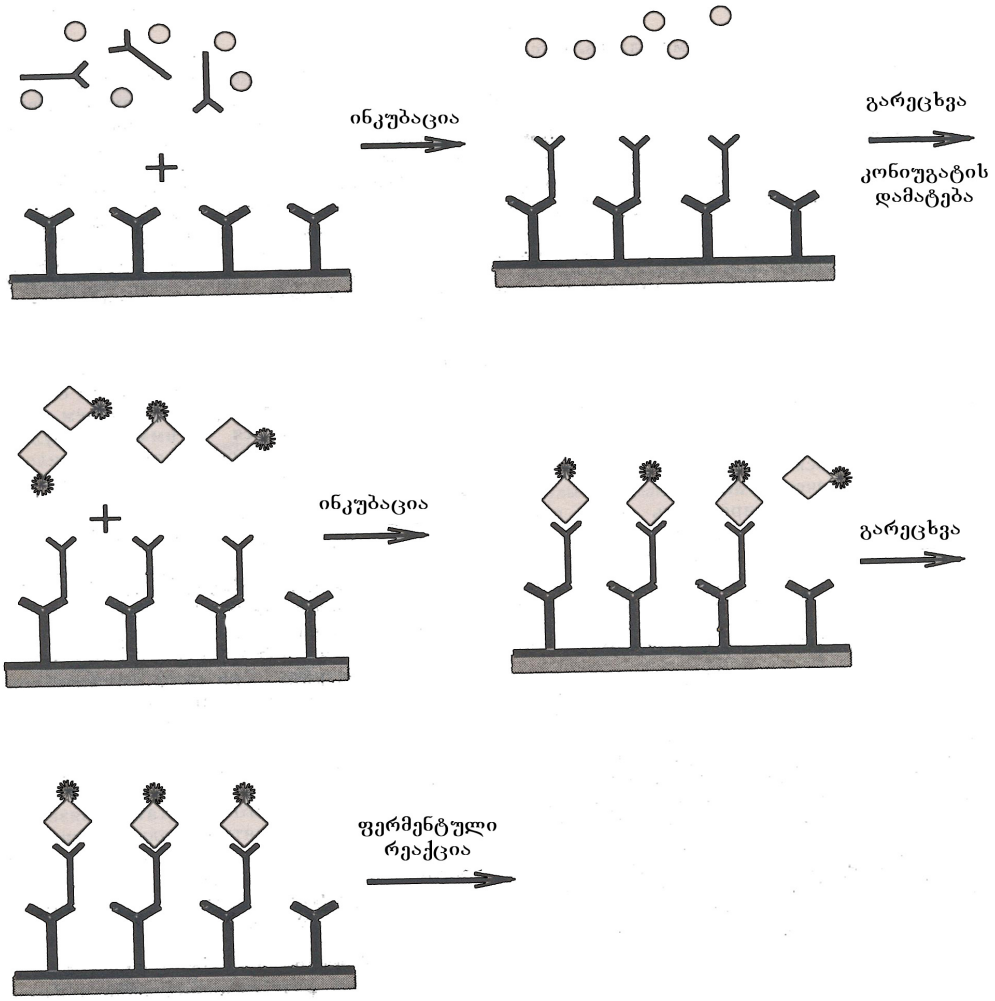
– ფერმენტით მონიშნული ანტისახეობრივი ანტისხეულები

 – გამოსაკვლევი შრატის ბალასტური ნივთიერებები

მეთოდი მონიშნული ანტიგენის გამოყენებით

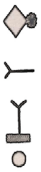
მესამე ფაზაზე წინასწარ იმობილიზებულია ანტისხეულები, რომლებიც სპეციფიკურია საკვლევი შრატის იმუნოგლობულინების გარკვეული კლასის მიმართ. მაგალითად, ანტი – IgG (სურ. 12). გამოსაკვლევი შრატი შეჰყავთ მყარ ფაზაზე. წარმოიქმნება კომპლექსი ანტისხეული — ანტისხეული. გარეცხვისას დაუკავშირებელი კომპონენტების მოცილების შემდეგ შეჰყავთ კონიუგატის ჭარბი რაოდენობა, რომელსაც წარმოადგენს მონიშნული ანტიგენი.

მეთოდი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს სპეციფიკური იმუნოგლობულინები IgE, რაც მნიშვნელოვანია ალერგიის დიაგნოსტიკისათვის. გარდა ამისა, იფა-ის მოცემული ვარიანტის გამოყენება საშუალებას იძლევა თავიდან ავიცილოდ მცდარი დადებითი შედეგები, რომლებიც გამოწვეულია საცდელ შრატში რევმატოიდული ფაქტორის არსებობით.



სურ. 12. ანტისხეულების განსაზღვრის მეთოდი მონიშნული ანტიგენის გამოყენებით

აღნიშვნები:

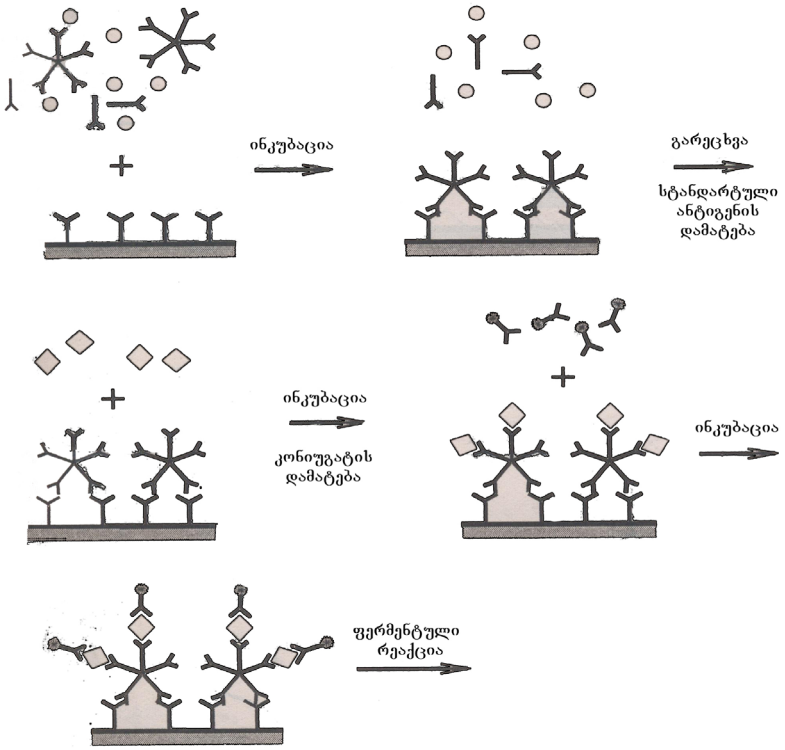


– მონიშნული ანტიგენი (კონიუგატი) – ნივთიერების ანალოგი, რომლის მიმართაც განსასაზღვრელი ანტისხეულები სპეციფიკურნი არიან;
– შრატის განსასაზღვრელი ანტისხეული;
– ანტისხეული IgG კლასის იმუნოგლობულინის წინააღმდეგ მყარ ფაზაზე;
– საკვლევი შრატის ბალასტური ნივთიერებები.

ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი ანტისხეულებისათვის

ეს სქემა წინა სქემის ანალოგიურია, თუმცა რამდენადმე რთული. მყარ ფაზაზე ისევ იმობილიზებულია ანტიკლას-სპეციფიკური ანტისხეულები, რომლებიც საკვლევი შრატიდან დევნიან გარკვეული კლასის ყველა ანტისხეულს. მაგალითად, IgM (სურ. 13). ანტიგენის შემდგომი დამატების შედეგად ხდება მისი დაკავშირება IgM შრატის სპეციფიკურ ანტისხეულებთან. შემდეგ მყარ ფაზას უმატებენ ჭარბი რაოდენობის ანტისხეულებს იმავე ანტიგენის წინააღმდეგ, რომელიც მონიშნულია ფერმენტით (კონიუგატი). ასეთ კონიუგატთან ერთად ანტისხეულები უნდა იყვნენ პოლიკლონური, ანუ უნდა შეიცავდნენ რამდენიმე ანტისხეულს ანტიგენის სხვადასხვა ეპიტოპებისადმი, რადგან წინასწარ არ არის ცნობილი, თუ რომელი ანტიგენური დეტერმინანტები დატოვებენ საცდელი შრატის ანტისხეულებიდან თავისუფალს.

მეთოდის პირველ სტადიაზე მონიშნული ანტიგენისა და ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდის გამოყენებით არასპეციფიკური ანტისხეულები კონკურირებენ სპეციფიკურთან მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტისახეობის ანტისხეულებთან დასაკავშირებლად. იმ შემთხვევაში, თუ სპეციფიკური ანტისხეულები შედარებით ცოტაა, ბუნებრივია, ისინი მყარ ფაზაზე მცირე ფართობს დაიკავებენ, რაც, თავის მხრივ, გამოიწვევს ტესტ-სისტემის მგრძნობელობის შემცირებას. შემდეგი მეთოდი განიხილავს საცდელი ნიმუშიდან მხოლოდ სპეციფიკური ანტისხეულების გამოყოფას.



სურ. 13. ანტისხეულების განსაზღვრა ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდით

აღნიშვნები:

– სტანდარტული ანტიგენი – საძებნი ნივთიერების ანალოგი
– მონიშნული ანტისხეული.
– გამოსაკვლევი შრატის იმუნოგლობულინი IgG კლასის
– გამოსაკვლევი შრატის იმუნოგლობულინი IgM კლასის
– გამოსაკვლევი შრატის ბალასტური ნივთიერებები
– მყარ ფაზაზე იმუნოგლობულინიან IgM კლასის მიმართ იმობილიზებული ანტისხეულები.

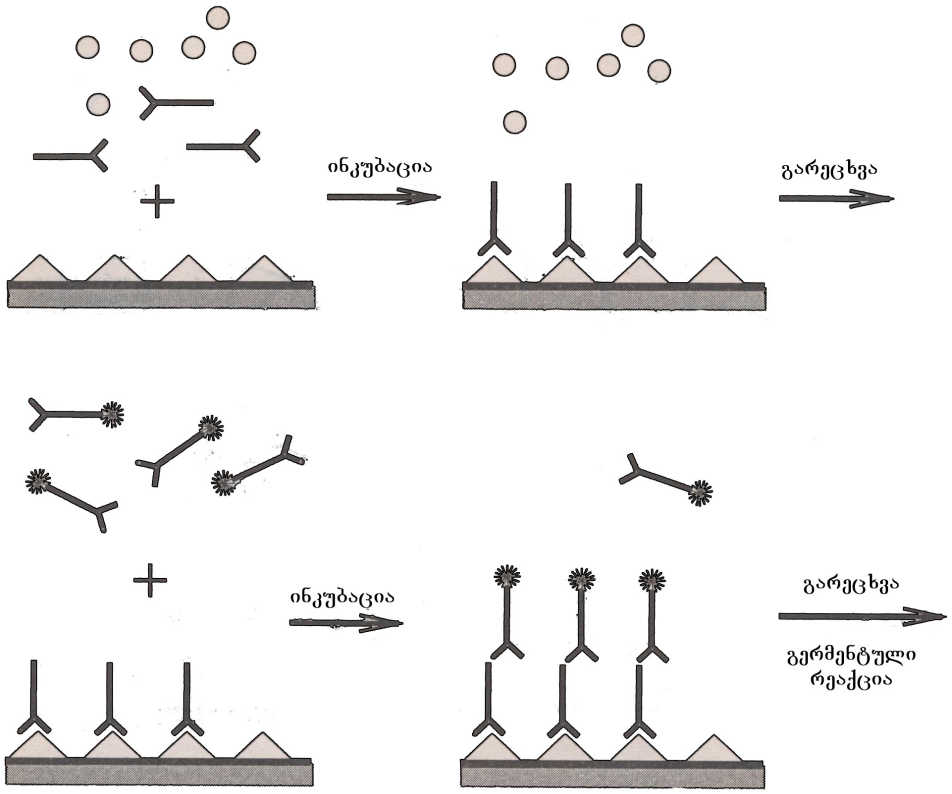
არაპირდაპირი მეთოდი

მყარ ფაზაზე ახდენენ ანტიგენების იმობილიზაციას, შემდეგ უმატებენ გამოსაკვლელ შრატს (სურ. 14). შრატის სპეციფიკური ანტისხეულების თანაობისას წარმოიქმნება კომპლექსი [ანტიგენი-ანტისხეული]. დაუკავშირებელი ცილების მოცილების შემდეგ მყარ ფაზას უმატებენ მონიშნული ანტისხეულების ჭარბ რაოდენობას, რომლებიც სპეციფიკურია გარკვეული ანტისხეულების (ე.წ. ანტისახეობის ანტისხეულების) მიმართ.

იმ შემთხვევაში, როცა ანალიზისათვის საკმარისია მხოლოდ IgG კლასის ანტისხეულების განსაზღვრა, მაშინ იყენებენ ისეთი ფერმენტით მონიშნულ რეაგენტებს, როგორიცაა ცილა A ან ცილა G, მიღებულს Staphilococcus aureus და Streptococcus sp.-ის მემბრანებიდან შესაბამისად. A და G პროტეინები რეაგირებენ იმუნოგლობულინის GG-ის F_c – ფრაგმენტებთან, ამასთან ცილა G-ს შეუძლია დაუკავშირდეს ყველა ოთხი ქვეკლასის იმუნოგლობულინს. ცილა A – სტაფილოკოკის არ იკავშირებს IgG მესამე ქვეკლასის იმუნოგლობულინებს, რომელთაც მიეკუთვნება კომპლემენტის აქტივირების და ცილოვან ანტიგენებთან მაღალი შეთავსების უნარის მქონე ანტისხეულები. ამიტომ ტესტ-სისტემა, რომელშიც გამოყენებულია კონიუგატი პროტეინ G-ით, ხასიათდება დიდი მგრძნობელობით.

დაუკავშირებელი კონიუგატის მოცილების შემდეგ მყარ ფაზას უმატებენ სუბსტრატის ხსნარს. ამასთან, ფერმენტული აქტივობა საკვლევ ნიმუშში იქნება სპეციფიკური ანტისხეულების რაოდენობის პროპორციული.

ამ მეთოდმა ფართო გავრცელება პოვა სპეციფიკური ანტისხეულების განსაზღვრაში და გამოიყენება მრავალ კომერციულ ტესტ-სისტემაში. მისი ნაკლოვანება დაკავშირებულია იმის აუცილებლობასთან, რომ გამოყენებული უნდა იქნეს რამდენიმე ანტისახეობის კონიუგატი იმუნოგლობულინების სხვადასხვა კლასთან, რათა თავიდან ავიცილოთ მცდარი უარყოფითი შედეგები სისხლში იმუნოგლობულინების მხოლოდ ერთი კლასის არსებობისას.



სურ. 14. ანტისხეულების არაპირდაპირი მეთოდით განსაზღვრის სქემა

აღნიშვნები:

– მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტიგენი

– გამოსაკვლევი შრატის სპეციფიკური ანტისხეული

– გამოსაკვლევი შრატის ბალასტი ნივთიერებები

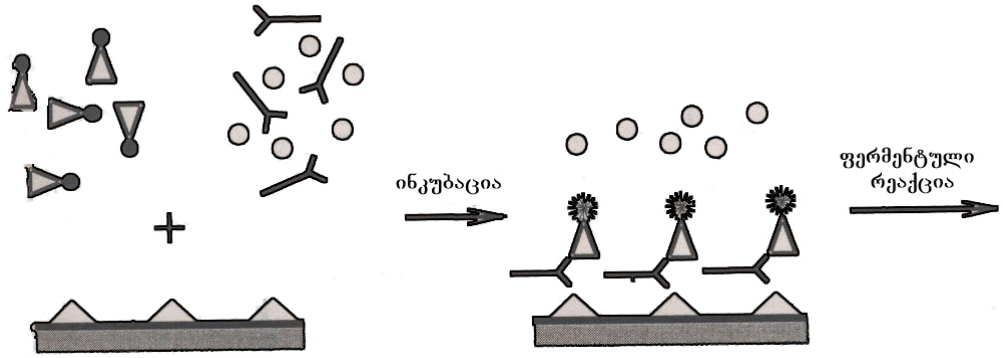
 – ფერმენტით მონიშნული ანტისხეულები

ანტისხეულების განსაზღვრის ჰომოგენური მეთოდი

მყარ ფაზაზე იმობილიზებულია ანტიგენები: ფოსოში შეჰყავთ ამავე ანტიგენის კონიუგატი ფერმენტი და გამოსაკვლევი შრატი. საცდელ ნიმუშში სპეციფიკური ანატისხეულების არსებობის შემთხვევაში ისინი წარმოქმნიან რთულ კომპლექსს: ერთდროულად უკავშირდებიან მყარსა და თხევად ფაზებში მყოფ ანტიგენებს (სურ. 15). ანტისხეულების მიერ კონიუგატის მიერთების დროს ფერმენტის აქტივობა იცვლება.

აღნიშნული მეთოდის უპირატესობა მდგომარეობს მის სიმარტივესა და ნებისმიერი კლასის ანტისხეულების განსაზღვრის შესაძლებლობაში. ერთეტაპიანი პროცედურა და შრომატევადი რეცხვისაგან გათავისუფლება ამცირებს ლაბორანტის მიერ კვლევის შესრულებისას დაშვებული შეცდომების ალბათობას.

მოცემულ სქემაში შესაძლებელია ნებისმიერი კლასის სპეციფიკური ანტისხეულების განსაზღვრა, მაგრამ, სამწუხაროდ, შეუძლებელია იმის გაგება, თუ რომელ მათგანთან მოხდა რეაქცია.



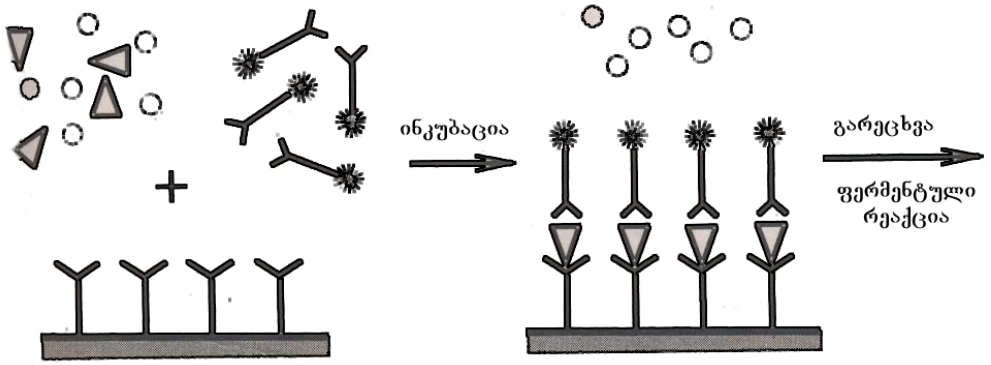
სურ. 15. სქემა: ანტისხეულების განსაზღვრა ჰომოგენური მეთოდით

აღნიშვნები:

– მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტიგენი
– გამოსაკვლევი შრატის სპეციფიკური ანტისხეული
– გამოსაკვლევი შრატის ბალასტი ნივთიერებები
– ანტიგენი მონიშნული ფერმენტით
– ფერმენტის მაღალი აქტივობა
– ფერმენტის დაბალი აქტივობა

იმუნოფერმენტული ანალიზის ჩატარების უნივერსალური სქემა

მოცემული სქემა უნივერსალურია იმით, რომ საშუალებას იძლევა ერთი და იმავე ტესტ-სისტემის რეაგენტებით განისაზღვროს როგორც ანტიგენები, ასევე ანტისხეულები (სურ. 16 და 17).



სურ. 16. ანტიგენის განსაზღვრა უნივერსალური ტესტ-სისტემების რეაგენტების გამოყენებით

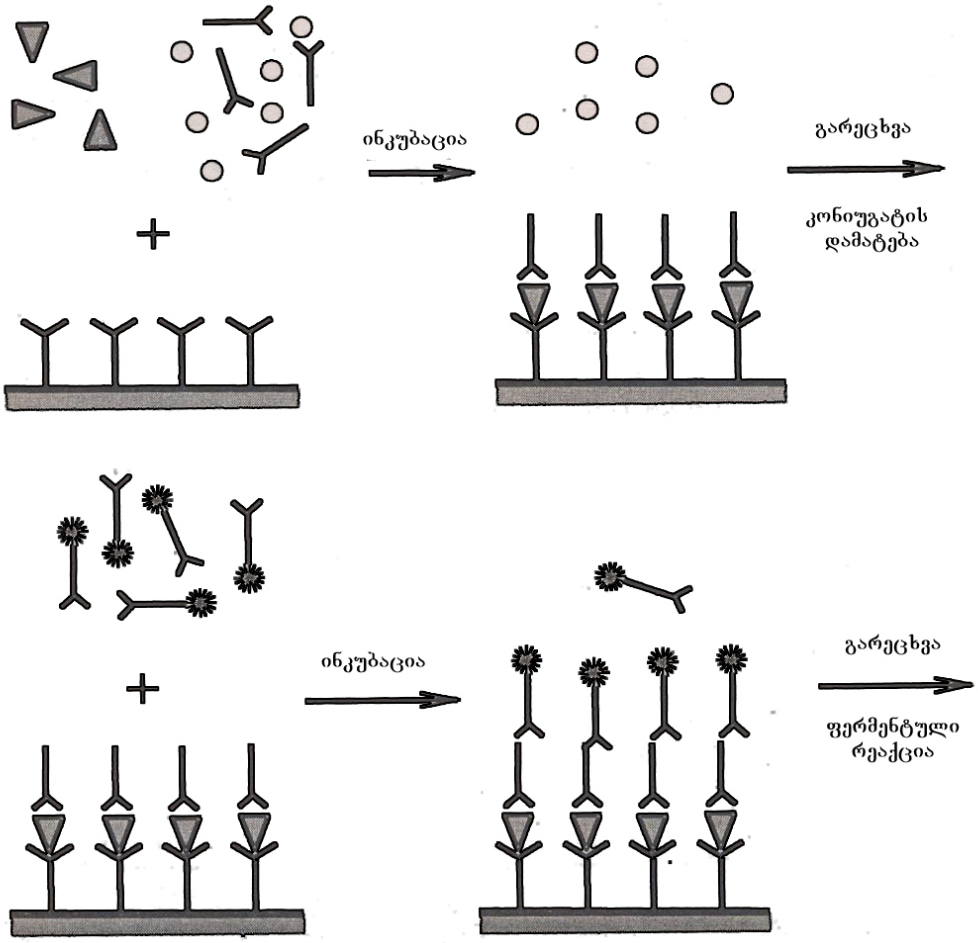
აღნიშვნები:

– გამოსაკვლევი შრატის ანტიგენის წინააღმდეგ მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტისხეული

– ბალასტი ნივთიერებები

– გამოსაკვლევი შრატის ანტიგენი

– ანტისხეული გამოსაკვლევი ანტიგენის მონიშნული ფერმენტის წინააღმდეგ (კონიუგატა)



სურ. 17. ანტისხეულების განსაზღვრა უნივერსალური ტესტ-სისტემების რეაგენტებით

აღნიშვნები:

– მყარ ფაზაზე იმობილიზებული ანტისხეული სტანდარტული ანტიგენის წინააღმდეგ

– გამოსაკვლევი შრატის ბალასტი ნივთიერებები

– სტანდარტული ანტიგენი

– შესატყვისი კონიუგატი

– გამოსაკვლევი შრატის სპეციფიკური ანტისხეული

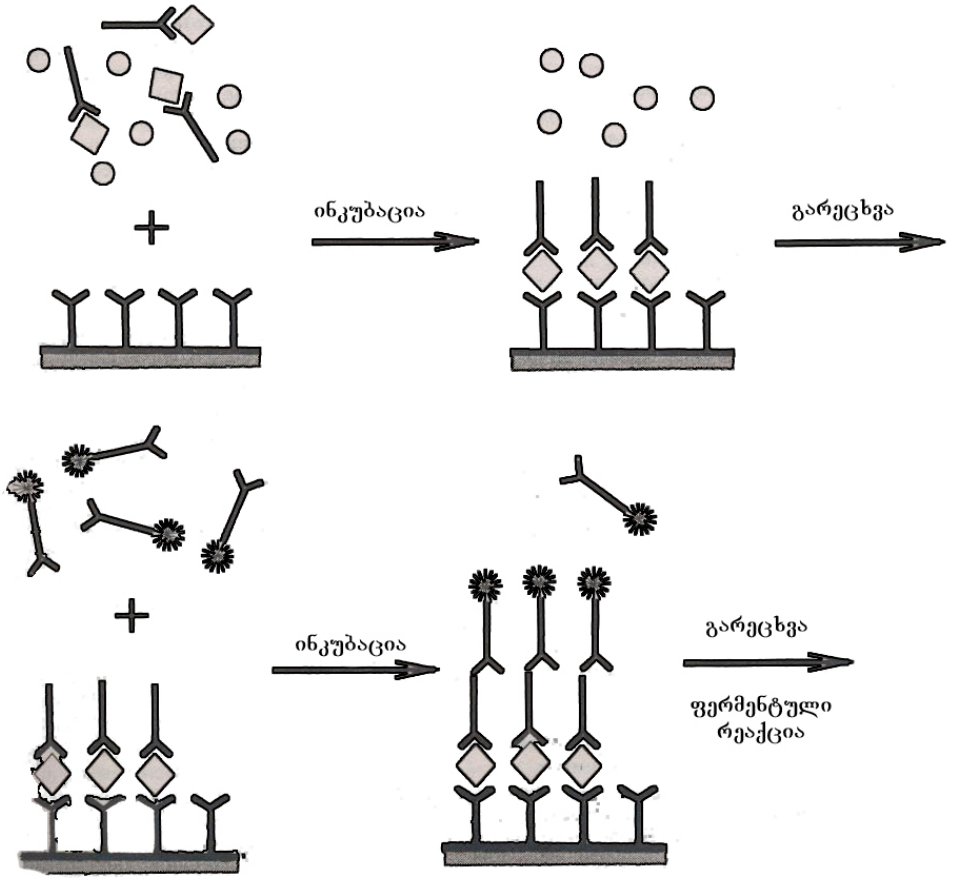
იფა-ის დაყენების სქემა სპეციფიკური იმუნური კომპლექსის აღმოსაჩენად

სპეციფიკური იმუნური კომპლექსები წარმოიქმნება ადამიანის სისხლში და შედგება პათოგენური მიკროორგანიზმების ანტიგენებისა და სპეციფიკური ანტისხეულებისაგან, რომელთაც გამოიმუშავებს იმუნური სისტემა ინფექციის საპასუხოდ.

წინასწარ მყარ ფაზაზე აგროვებენ გარკვეული კომპლექსის შემადგენლობაში შემავალ ანტიგენისადმი სპეციფიკურ ანტისხეულებს. შემდეგ შეჰყავთ საკვლევი შრატი, რომელიც სავარაუდოდ შეიცავს სპეციფიკურ იმუნურ კომპლექსებს (სურ. 18) მყარ ფაზასთან მათი დაკავშირებისა და რეცხვისას მათი მოცილების შემდეგ ბალასტ ცილებს უმატებენ კონიუგატს.

კონიუგატი წარმოადგენს ფერმენტით მონიშნულ ანტისხეულს. გამოიყენება ანტისხეულები ან ადამიანის ჯამური იმუნოგლობულინებისათვის, ან მათი გარკვეული კლასებისთვის. დაუკავშირებელი ჭარბი კონიუგატის მოცილებისა და სუბსტრატის დამატების შემდეგ საზღვრავენ ფერმენტულ აქტივობას, რომელიც პროპორციული იქნება საცდელ სინჯში სპეციფიკური იმუნური კომპლექსების შემცველობის.

აღნიშნული მეთოდის უპირატესობა მდგომარეობს ანტისხეულების კომპლექსებში შემავალი კლასების ანალიზის შესაძლებლობაში. მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონისა და დინამიკის განსაზღვრა ზოგ შემთხვევაში ბევრად ინფორმაციულია, ვიდრე თავისუფლად მოცირკულირე ანტისეულების აღმოჩენა.



სურ. 18. სქემა სპეციფიკური მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების (სმიკ) განსაზღვრისას

აღნიშვნები:

– ანტისხეული ანტიგენის წინააღმდეგ (სმიკ) შემადგენლობით მიმაგრებული მყარ ფაზაზე

– გამოსაკვლევი შრატის ბალასტი ნივთიერებები

– გამოსაკვლევი შრატის სპეციფიკური, მოცირკულირე იმუნური კომპლექსები

– ანტისხეულის კონიუგატი ადამიანის IgG მიმართ

მორფოლოგიური დიაგნოსტიკა

ფარისებრი ჯირკვლის იმუნოლოგიური დიაგნოსტიკის გარდა, რომელშიც იგულისხმება ჰორმონებისა და ანტისხეულების გამოკვლევა, ხშირ შემთხვევაში საჭიროა მორფოლოგიური დიაგნოსტიკაც. განსხვავებით იმუნოლოგიური კვლევისგან, რომელიც ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების უმეტეს შემთხვევაში ინიშნება, მორფოლოგიურ კვლევას თავისი ჩვენებები აქვს და ის მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლის ზოგიერთი პათოლოგიის დროს არის ნაჩვენები.

ფარისებრი ჯირკვლის მორფოლოგიური კვლევა გულისხმობს ფარისებრი ჯირკვლიდან მასალის მიღებას, მის დამუშავებასა და მიკროსკოპირებას, ანუ მორფოლოგიურ შესწავლას. მორფოლოგიური კვლევა არის ციტოლოგიური, ე.ი. უჯრედული სურათის შესწავლით, და ჰისტოლოგიური — ქსოვილებში განვითარებული ცვლილებების გამოკვლევით. მასალის მიღება და დამუშავება ამ გამოკვლევებისათვის ხდება სხვადასხვანაირად. ფარისებრი ჯირკვლის ოპერაციამდელი კვლევა გულისხმობს წვრილი ნემსით ჩატარებული ბიოფსიური მასალის მიკროსკოპირებას, რაც არის მასალა ციტოლოგიური კვლევისათვის. ამიტომ ფარისებრი ჯირკვლის ოპერაციამდელი მორფოლოგიური კვლევა არის ციტოლოგიური, ხოლო ოპერაციის შემდგომ მიღებული მასალა შეიძლება იყოს როგორც ციტოლოგიური, ასევე ჰისტოლოგიური. მაგრამ, რა თქმა უნდა, ინფორმაციულობიდან გამომდინარე, ოპერაციის შემდგომი მასალა იგზავნება პირველ რიგში ჰისტოლოგიურ კვლევაზე. მონოგრაფიაში მორფოლოგიური დიაგნოსტიკიდან განხილულია ოპერაციამდელი ციტოლოგიური დიაგნოსტიკის საკითხები, აღწერილია ციტოლოგიური სურათი ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა დაავადებებისას, რაც პრაქტიკოს ექიმს უთუოდ დაეხმარება როგორც მორფოლოგიური პასუხის სწორ ინტერპრეტაციაში, ასევე მორფოლოგიური კვლევის დანიშვნის გადაწვეტაში.

ფარისებრი ჯირკვლის ციტოლოგიური გამოკვლევა

ადამიანის ფარისებრი ჯირკვალი ყველაზე ხშირად შედგება ორი, ერთმანეთთან ყელით შეერთებული წილისაგან. მკვრივი შემაერთებელქსოვილოვანი კაპსულა, რომელიც ფარავს ფარისებრ ჯირკვალს, ჩანერგილია ჯირკვლის შიგნით და წარმოქმნის მასში შემაერთებელქსოვილოვან ძგიდეებს, რომლითაც ორგანოში გადის ლიმფური ძარღვები და ნერვები. ეს შემაერთებელქსოვილოვანი ძგიდეები ყოფენ ფარისებრ ჯირკვალს სხვადასხვა სიდიდის ნაწილებად და წილებად, რითაც წარმოიქმნება ორგანოს სტრომა. შემაერთებელქსოვილოვან ძგიდეებში ლიმფური უჯრედების მცირე რაოდენობაა.Fფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმა შედგება ფოლიკულებისაგან, რომლებიც წარმოადგენენ კოლოიდით შევსებულ ჩაკეტილ ბუშტუკებს. ფოლიკულის კედლები დაფარულია ერთშრიანი ეპითელიუმით, რომელიც ზოგიერთ ადგილას მრავალრიგობრივია. ეპითელიოციტების ფორმა, მოცულობა და სიმაღლე დამოკიდებულია ფარისებრი ჯირკვლის Fფუნქციონალურ აქტივობაზე. მისი ნორმალური მოქმედებისას უჯრედები მცირე ზომისაა და აქვთ კუბური ფორმა. ფარისებრი ჯირკვლის მაღალი ფუნქციონალური აქტივობისას ფოლიკულის კედლის უჯრედები ჰორმონების გაცემის შესაბამისად იღებენ ცილინდრულ ფორმას. აქტივობის შესუსტება მიმდინარეობს უჯრედების ციტოპლაზმაში ჰორმონის დაგროვებით, რიც გამოც ისინი ბრტყელდებიან. ფოლიკულების ღრუს ამომფენი უჯრედები (A-უჯრედები) წარმოადგენენ ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედების ძირითად მასას და გამოიმუშავებენ ფარისებრი ჯირკვლის მთავარ ჰორმონს – თიროქსინს.

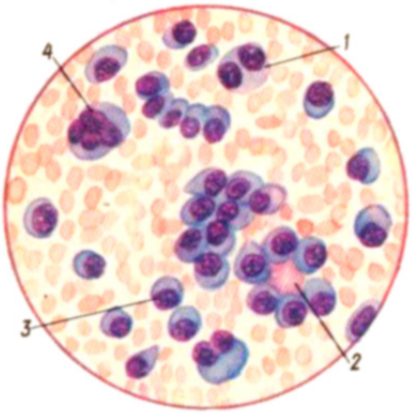
გარდა ამ უჯრედებისა გამოყოფენ კიდევ ორი ტიპის უჯრედებს (B-უჯრედები და C-უჯრედები). B-უჯრედები განლაგებულია ფოლიკულის ცენტრში, ფოლიკულურ უჯრედებს შორის . ისინი მონაწილეობენ ბიოგენური მონოამინების (სეროტონინი) დაგროვებაში. პარაფოლიკულურად განლაგებულია C-უჯრედები. ისინი ახდენენ კალციტონინის სინთეზს.

ფარისებრ ჯირკვალში წარმოქმნილი ჰორმონები ასტიმულირებენ ნივთიერებათა ცვლას, მოქმედებენ ნერვულ სისტემაზე, ჩონჩხის ზრდაზე, ამცირებენ სიხლში კალციუმის რაოდენობას, რადგანაც არიან პარათირეოიდული ჰორმონის ანტაგონისტები.

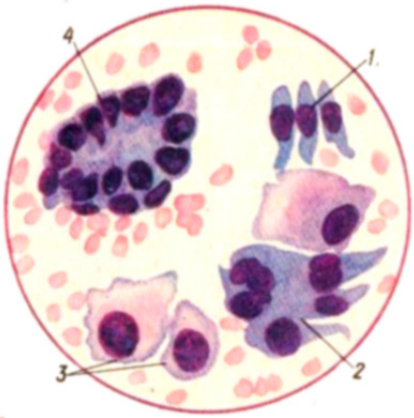
ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებიდან სეკრეტის პროდუქტები გამოიყოფა ფოლიკულის სანათურში, სადაც აკუმულირდებიან კოლოიდის სახით.

სისხლძარღვებსა და ლიმფურ ძარღვებში ჰორმონების გადასვლა ხდება ფოლიკულის კედლის გავლით უკუმიმართულებით.

კუბური ეპითელიუმის უჯრედები (სურ. 19) მცირე ზომისაა და მომრგვალო ფორმის, აღწევენ დიამეტრში 12-13 მკმ-ს. მათი ბირთვები მომრგვალო ან ოვალურია, თანაბრად განლაგებული ქრომატინული ბადით, ბირთვაკებით, რომლებიც ყოველთვის არ არიან მკვეთრად შესამჩნევი. ბირთვები განლაგებულია ექსცენტრულად. შეიძლება ორ- და ოთხბირთვიან უჯრედებზე დაკვირვება.



სურ. 19. ფარისებრი ჯირკვლის კუბური ტიპის ფოლიკულური უჯრედები.
1. ორბირთვიანი, 2. როზეტისმაგვარი სტრუქტურა ცენტრში კოლოიდით. 3. ერთბირთვიანი; 4. ოთხბირთვიანი.



სურ. 20. ფარისებრი ჯირკვლისცილინდრული და გაბრტყელებული ტიპის უჯრედები.
1. ცილინდრული; 2. კუბური ტიპის; 3. უჯრედები დაგროვილი კოლოიდით; 4. ჯირკვლოვანი სტრუქტურა.

ჰომოგენური სტრუქტურის უჯრედების ციტოპლაზმა იღებება ბაზოფილური ტონების სხვადასხვა ფერად. ცოტოპლაზმის ბაზოფილური შეფერილობა და ექსცენტრულად განლაგებული ბირთვები განაპირობებენ ამ უჯრედების პლაზმურთან მსგავსებას, თუმცა, ამ უკანასკნელისგან განსხვავებით, ფარისებრი ჯირკვლის კუბური ეპითელიუმის უჯრედებში არ არის განათების პერინუკლეარული ზონა და ბირთვში ქრომატინის რგოლისებრი განლაგება.

ცილინდრული ეპითელიუმის უჯრედები, ზომით 16-18 მკმ-მდე, ოდნავ მოგრძო ფორმისაა. ერთი ბოლო უფრო ფართოა, მეორე კი თანდათან ვიწროვდება უჯრედის ბოლოსთან. ოვალური ბირთვი ქრომატინის ნაზი სტრუქტურით განლაგებულია უჯრედის ვიწრო ბოლოსთან ახლოს. ზოგჯერ ბირთვში შეინიშნება ბირთვაკი. ციტოპლაზმა იღებება ღია ან ინტენსიურ ბაზოფილურ ტონებში (სურ. 20).

ეპითელიუმის გაბრტყელებული უჯრედები არასწორი მომრგვალო ფორმისაა, სხვადასხვა ზომის, მაგრამ ხშირად მსხვილი. ბირთვები მრგვალია ან ოვალური, განლაგებულია უჯრედის ცენტრში ან ექსცენტრულად.

ბირთვის ქრომატინს ბადის ან მოკლე ჩხირების სახე აქვს. არცთუ ისე იშვიათად, ქრომატინის ცალკეული ნაწილები იღებება მეტად ღია ტონებში, ასეთ ნაწილებში ქრომატინს აქვს არამკვეთრი სტრუქტურა (თითქოს გადღაბნილი) , განლაგდება რგოლურად, რაც მოგვაგონებს გადახერხილ ხეს. ქრომატინის ასეთ განლაგება და შეფერვა შეიძლება შეგვხვდეს კუბური უჯრედების ბირთვებში. გაბრტყელებული უჯრედების ბირთვებში ხშირად შესაძლებელია ბირთვაკებზე დაკვირვება. განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენს ციტოპლაზმა: იგი სავსეა, ფართო არშიად გარს ერტყმის ბირთვს, მისი კიდეები დაკბილულია, ხშირად — გაფანტული, შერწყმული პრეპარატის ფონთან. ციტოპლაზმა იღებება ღია ბაზოფილურ ტონებში, მაგრამ ძირითად ფერს თითქმის ყოველთვის გადაკრავს შესამჩნევი ვარდისფერი ელფერი, რაც ადასტურებს ამ უჯრედებში კოლოიდის შემცველობას. ციტოპლაზმის ვარდისფერი ელფერი შეიძლება იყო სხვადასახვა ინტენსივობის, ზოგჯერ ასეთი ელფერი აქვს ციტოპლაზმის დიდ ნაწილს ან ბირთვთან განთავსებულ ციტოპლაზმას. ბირთვის ახლოს კოლოიდის ასეთი გროვა შეიძლება შეიღებოს მეტად ინტენსიურ ვარდისფრად, ამასთან უჯრედის პერიფერია, მისი დაკბილული კიდეები ხშირად იღებება ბაზოფილურ ტონებში და აქვთ არშიის სახე. ასეთი გაბრტყლებული უჯრედები სპეციფიკურია ფარისებრი ჯირკვლისთვის და მათი აღმოჩენა პუნქტატში, რომელიც შეიძლება უჩვეულო იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ლოკალიზაციისთვის, მეტყველებს აბერირებულ სტრუმაზე ან საკვლევ ორგანოში ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზზე.

B-უჯრედები (აშკინაზი — გიურტლეს უჯრედები, ონკოციტები ან ღია უჯრედები) საკმაოდ მსხვილია (15-დან 25 მკმ-დე), მომრგვალო ან ფარისებრი ფორმის, საშუალო ან საშუალოზე დიდი ზომის ექსცენტრულად განლაგებული ბირთვით. უჯრედის ციტოპლაზმაში შეინიშნება მსხვილი მარცლოვანება, რომელიც იღებება ინტენსიურ წითელ ან ვარდისფერში. პუნქტატში ეს უჯრედები განლაგებულია განცალკევებულად, ხოლო პროლიფერაციისას – ჯგუფურად ან ფენებად.

C-უჯრედები იშვიათად გვხვდება. ისინი მსგავსია B-უჯრედების მსგავსია, მხოლოდ ნაკლები ზომისაა (8-14 მკმ). ციტოპლაზმა წვრილმარცვლოვანია, ვარდისფერი. ეს უჯრედები განლაგებულია ცალ-ცალკე, ჯგუფურად, მესრისებურად.

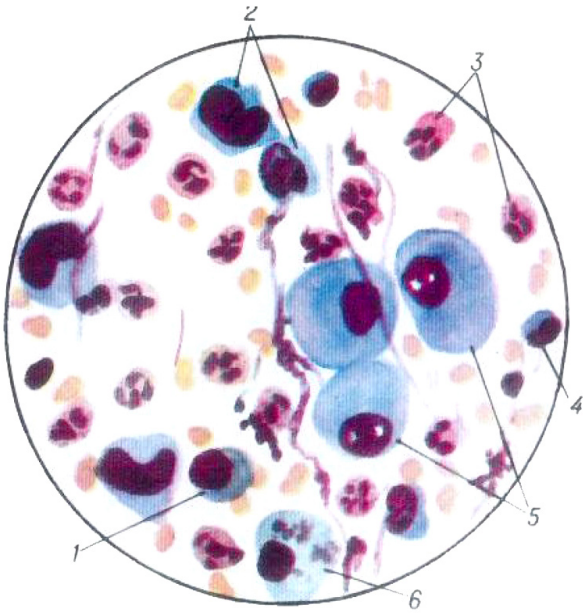
პუნქტატში ჯირკვლის უჯრედების გარდა შესაძლებელია იყოს სხვა უჯრედებიც, რომელთაც არცთუ ისე იშვიათად აქვთ დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა.

პუნქტატში მოიპოვება სისხლის უჯრედები (სხვადასხვა რაოდენობითა და შეფარდებით) ჰისტიოციტები, ე.წ. უცხო სხეულის ტიპის (ანთების) მრავალბირთვიანი უჯრედები, პროლიფერირებული ეპითელიუმის ფაგოციტური უჯრედები. პროლიფერირებული ეპითელიუმის უჯრედები გვხვდება ჩიყვის და სხვა პათოლოგიური პროცესების დროს. ისინი რამდენადმე გადიდებულია ზომებში, აქვთ გამსხვილებული ბირთვები (ხშირად ექსცენტრულად განლაგებული), რომლებშიც ხშირად პოულობენ ბირთვაკებს. ციტოპლაზმა იღებება ბაზოფილურ ტონებში. პრეპარატის შესწავლისას შესაძლებელია დაკვირვება თავისუფლად მდებარე კოლოიდის სფეროსებრ ბელტებზე, რომლებიც ზოგჯერ განლაგდებიან ჯირკვლისმაგვარი სტრუქტურის ცენტრში, რაც მოგვაგონებს ფოლიკულების აგებულებას. პროლიფერირებული ეპითელიუმის უჯრედები ზოგჯერ იმდენად ატიპურია, რომ ძნელია მათი გარჩევა კიბოსგან.

ფაგოციტურ უჯრედებს, როგორც წესი, პოულობენ სხვადასხვა რაოდენობით ფარისებრ ჯირკვლის პუნქტატში. მათ ციტოპლაზმაში არის მომწვანო-შავი ფერის ჰემოსიდერინის მარცვლები, რომელთაც შეუძლიათ განლაგება ცალკეული ბელტების სახით, ან მთელი ციტოპლაზმის შევსება. ნატიურ პრეპარატებში ეს უჯრედები გამოიყურებიან როგორც მაკროფაგები, რომელთა შეფერილობა არაფრით განსხვავდება ფარისებრი ჯირკვლის ეპითელიუმისგან.

ეპითელიოციტებს, რომლებიც ახდენენ სისხლის პიგმენტის ფაგოციტირებას, შეიძლება დავაკვირდეთ ფარისებრი ჯირკვლის სხვადსხვა პათოლოგიური პროცესების დროს, რასაც თან ახლავს სისხლდენა. პუნქტატებში ასეთი უჯრედების დიდი რაოდენობისა და ატიპიის ნიშნების გარეშე პროლიფერირებული ეპითელიოციტების არსებობა დამახასიათებელია ფარისებრ ჯირკვლის კისტოზური ღრუებისათვის.

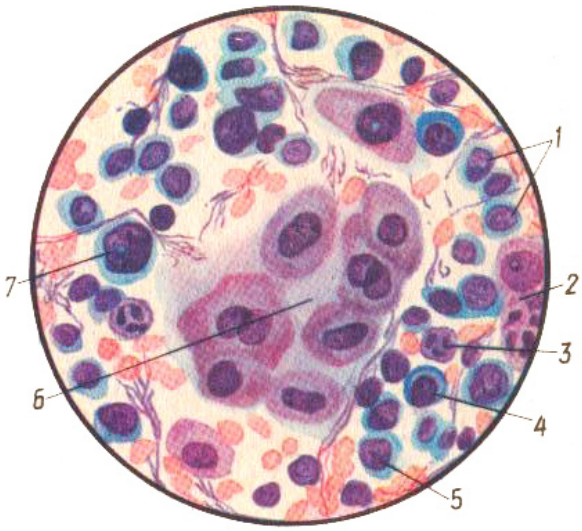
ფარისებრ ჯირკვლის ანთება (თირეოიდიტი) შეიძლება იყოს მწვავე და ქრონიკული. ქრონიკული ხშირად განუკურნებელი მწვავე ანთებიდან მომდინარეობს. დიაგნოსტიკურ პუნქციას ატარებენ მაშინ, როცა ჩნდება ფარისებრი ჯირკვლის ქრონიკული ანთების სხვა კლინიკურად მსგავსი დაავადებებისაგან დიფერენცირების აუცილებლობა. ფარისებრი ჯირკვლის მწვავე ანთების დროს პრეპარატში ჭარბობს ნეიტროფილური გრანულოციტები და მაკროფაგები; ქრონიკულის დროს კი ნეიტროფილური გრანულოციტების რაოდენობა მცირდება, ხოლო მაკროფაგებისა იზრდება, ჩნდება ლიმფოციტები, ეოზინოფილური გრანულოციტები, უცხო სხეულის (ანთების) გიგანტური მრავალბირთვიანი უჯრედები, ჰისტიოციტები, ასევე ფიბრობლასტები და ფიბროციტები (სურ. 21).



სურ. 21. ფარისებრი ჯირკვლის ანთების (თირეოიდიტის) მიკროსკოპული სურათი
1. პლაზმური უჯრედი; 2. ჰისტიოციტური ელემენტები; 3. ნეიტროფილური გრანულოციტები; 4. ლიმფოციტი; 5. ეპითელური უჯრედები მოვარდისფრო ციტოპლაზმით; 6. მაკროფაგი.

ჰაშიმოტოს ჩიყვი, ქრონიკული თირეოიდიტი, ავტოიმუნური თირეოიდიტი — ფარისებრი ჯირკვლის ეს იშვიათი დაავადება უვითარდებათ ძირითადად ქალებს 40-50 წლის ასაკში. პერიფერიულ სისხლში აღინიშნება ლიმფოციტოზი. დაავადების მიზეზი უცნობია, თუმცა ბევრი ჰაშიმიტოს ჩიყვს თვლის ავტოიმუნურ დაავადებად, რისი დამამტკიცებელიც არის აღმოჩენილი ავტოიმუნური ანტისხეულები ფარისებრ ჯირკვლის წინააღმდეგ. ფარისებრ ჯირკვალში ამ დაავადებისას ვითარდება დიფუზური ლიმფოიდური ინფილტრაცია.

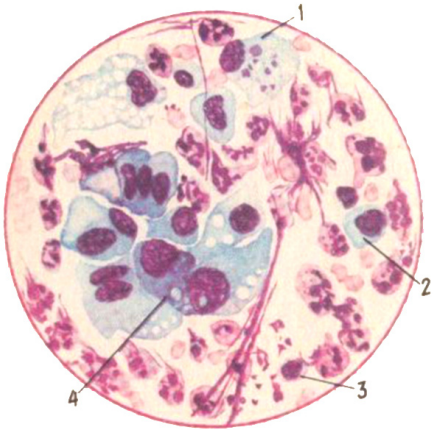
ფარისებრი ჯირკვლის პუნქტატში ჭარბობენ ლიმფოციტები, რომელთა შორის შეიძლება აღმოჩნდეს პროლიმფოციტები, ლიმფობლასტები, მრავალი პლაზმური უჯრედი. შეიმჩნევა ნეიტროფილური და ეოზინოფილური გრანულოციტების მცირე რაოდენობა, ჰისტოციტები და მაკროფაგები სხვასდასხვა ჩანართებით. პრეპარატში შეიძლება იყოს ფიბრინის ძაფები და დაშლილი უჯრედების ნაწილები ან ბირთვები. ლიმფოიდური უჯრედის გროვებს შორის შეიმჩნევა ფარისებრ ჯირკვლის კუბური ეპითელიუმის ცალკეული უჯრედები, ზოგჯერ მათი პლასტები ან ჯირკვლის მსგავსი სტრუქტურები. ფარისებრი ჯირკვლის თუნდაც ერთეული გაბრტყელებული უჯრედების აღმოჩენა ადასტურებს იმას, რომ პუნქტატი მიღებულია ფარისებრი ჯირკვლისგან (და არა ლიმფური კვანძისგან), ხოლო დიფუზური ლიმფოიდური ინფილტრაციის არსებობა სწორი დიაგნოზის დასმის საშუალებას იძლევა. (სურ. 22).



სურ. 22. ჰაშიმოტოს ავტოიმუნური თირეოიდიტი.
1. ლიმფოციტები; 2. მაკროფაგი; 3. ნეიტროფილური გრანულოციტი; 4.პლაზმური უჯრედი; 5. პროლიმფოციტი; 6. პროლიფერირებული უჯრედების გროვა; 7. ლიმფობლასტი.

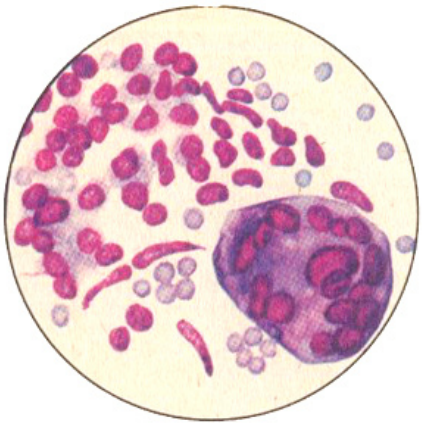
ქრონიკული ფიბროზული თირეოიდიტი ანუ რიდელის ჩიყვი ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის გადიდებით, მისი ხისებრი სიმკვრივით. დაავადების მიზეზი უცნობია. არსებობს მოსაზრება, რომ ჰაშიმოტოს და რიდელის ჩიყვი ერთი პროცესის სხვადასხვა სტადიებია, თუმცა ამ მოსაზრებას არ იზიარებს ყველა ავტორი. რიდელის ჩიყვით იტანჯებიან 40 წლის და ზემოთ პირები, ხშირად ქალები. ფარისებრ ჯირკვალში ხდება პარენქიმის ატროფია და ჩანაცვლება ფიბროზული ქსოვილით, მიდის აგრესიული ზრდა შემაერთებელი ქსოვილის კისრის კუნთებში, რაც იწვევს კლინიკურად საყლაპავისა და ტრახეის შევიწროებას. რიდელის ჩიყვის დროს ფარისებრი ჯირკვლის პუნქტატში პოულობენ ქრონიკული არასპეციფიკური ანთების ელემენტებს და ფარისებრი ჯირკვლის პროლიფერირებულ ეპითელიუმს (სურ. 23). ჭარბობს ნეიტროფილური გრანულოციტები, გვხვდება პლაზმური უჯრედები, მაკროფაგები, ფიბრობლასტები და ფიბროციტები, ასევე პრეპარატის გასწვრივ გაფანტული დიდი რაოდენობით ლიმფოციტები (შესაძლებელია სისხლიდან), და უცხო სხეულის (ანთების) გიგანტური მრავალბირთვიანი უჯრედები, ფიბრინის ნაგლეჯები და დაშლილი უჯრედების ნარჩენები. ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებიდან ავლენენ კუბური ეპითელიუმის, გაბრტყელებულ, ასევე მსხვილი პროლიფერირებული ეპითელიუმის უჯრედებს ციტოპლაზმის გამოხატული ბაზოფილიით, პოლიმორფული, ჰიპერქრომული, ხშირად პიკნოზური ბირთვებით. არცთუ იშვიათად ამ უჯრედების ბირთვები გადიდებულია ზომებში, ზოგჯერ აქვთ ბირთვაკები.

პროლიფერირებული უჯრედები წარმოქმნიან გროვებს ან ჭიმებს. მსგავსმა სურათმა შეიძლება მოგვაგონოს კიბო ანთებითი ინფილტრაციით, რაც აუცილებელია, რომ გვახსოვდეს.



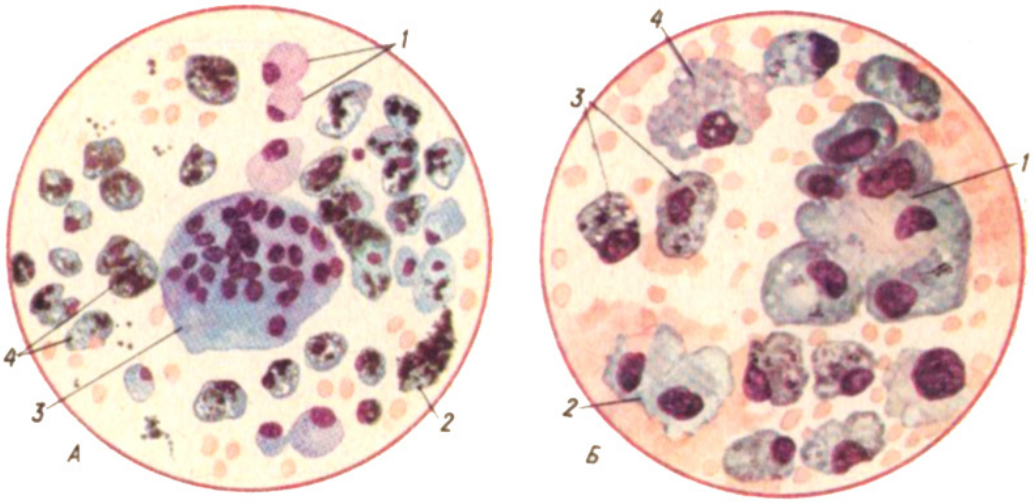
სურ. 23. რიდელის თირეოიდიტის ციტოლოგიური სურათი
1. მაკროფაგი; 2. ჰისტიოციტი; 3. ლიმფოციტი; 4. ეპითელური უჯრედების ჯგუფი პოლიმორფული და ნაწილობრივ ჰიპერქრომული ბირთვები

გიგანტურუჯრედოვანი, გრანულომატოზური, ქვემწვავე დე კერვენის თირეოიდიტი შედარებით იშვიათად გვხვდება თირეოიდიტებიდან. კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით ეს არის ინფექციური დაავადება, უფრო მეტად ვირუსული ბუნებისაა. იგი შეიძლება მიმდინარეობდეს რამდენიმე კვირიდან 2 წლამდე. დაავადების მექანიზმში წამყვანია ფოლიკულური ეპითელის უჯრედების დეგენერაციულ-ნეკროზული ცვლილებები, შემდგომი გრანულომატოზური ქსოვილის განვითარებით, რის შედეგადაც ციტოლოგიურ პუნქტატში გვხვდება მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები. პუნქტატში ასევე შეიძლება იყოს ნეიტროფილები, მაკროფაგები, ჰისტიოციტები, ფიბრობლასტები. (სურ. 24).

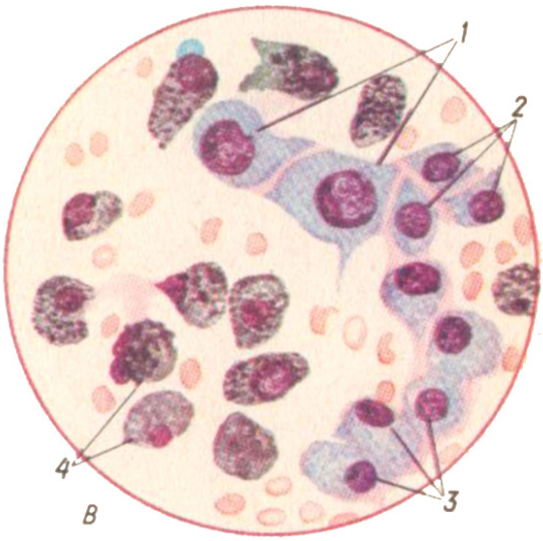


სურ. 24. ქვემწვავე თირეოიდიტის (დე კერვენის თირეოიდიტის) ციტოლოგიური სურათი

ფარისებრი ჯირკვლის კისტები წარმოიქმნება მსხვილი ფოლიკულებიდან, რომლებიც სავსეა კოლოიდით. ხშირად ისინი წარმოიქმნებიან ფარისებრი ჯირკვლის ადენომატოზურად შეცვლილ ქსოვილში ნებისმიერ ასაკში. მათი ზომა მერყეობს 30-დან 80 მმ-მდე დიამეტრში. კისტის ღრუ შევსებულია მუკოიდური სითხით. კისტის პუნქციისას იღებენ სითხის რამდენიმე მილილიტრს, რომელიც შეიძლება იყოს გამჭირვალე, მოყვითალო ფერის ან წაბლისფერი, მღვრიე. ხშირად სითხის ზედაპირზე არის ბზინავი ნადები. წაბლისფერ და მღვრიე სითხეში არის, როგორც წესი, საკმაო ნალექი. ასეთ სითხეში ნატიური პრეპარატის მიკროსკოპული გამოკვლევისას ავლენენ შეცვლილ ერითროციტებს ან მათ ნაგლეჯებს, ჰემოსიდერინის, და ზოგჯერ ქოლესტერინის დიდი რაოდენობის კრისტალებს. როდესაც ქოლესტერინის კრისტალები ბევრია, სითხის ზედაპირი ოპალესცირდება. ჰემოსიდერინი არის უჯრედის შიგნით, ფართო არაუჯრედული გროვებით ფარავს მთელ პრეპარატს და ტოვებს დაბინძურებულის შთაბეჭდილებას (სურ. 25). სხვადასხვა სახის უჯრედებიდან ერითროციტების გარდა ხშირად პოულობენ დიდი რაოდენობით ფაგოციტურ უჯრედებს, უცხო სხეულის (ანთებით) გიგანტურ უჯრედებს და ფარისებრი ჯირკვლის გაბრტყელებულ უჯრედებს ყოველგვარი ჩანართების გარეშე. კისტის ანთებისას პუნქტატში ავლენენ ანთებისათვის დამახასიათებელ უჯრედებს, ხოლო თუ ადგილი აქვს ეპითელიუმის პროლიფერაციას, შეიძლება პროლიფერირებული ეპითელიოციტების აღმოჩენა.



ა. ბ.



გ.

სურ. 25. ფარისებრი ჯირკვლის კისტების ციტოლოგიური სურათის ვარიანტები

ა. 1. კუბური ფოლიკულური ეპითელის უჯრედები; 2. ჰემოსიდერინი 3. გიგანტური მრავალბირთვიანი ანთების უჯრედი; 4. ეპითელის უჯრედები ჰემოსიდერინით.

ბ. 1. ეპითელის მსხვილი უჯრედები ჰემოსიდერინით; 2. ეპითელის უჯრედები; 3. კუბური ფოლიკულური უჯრედები ჰემოსიდერინით; 4. ეპითელის უჯრედი ვაკუოლიზაციით.

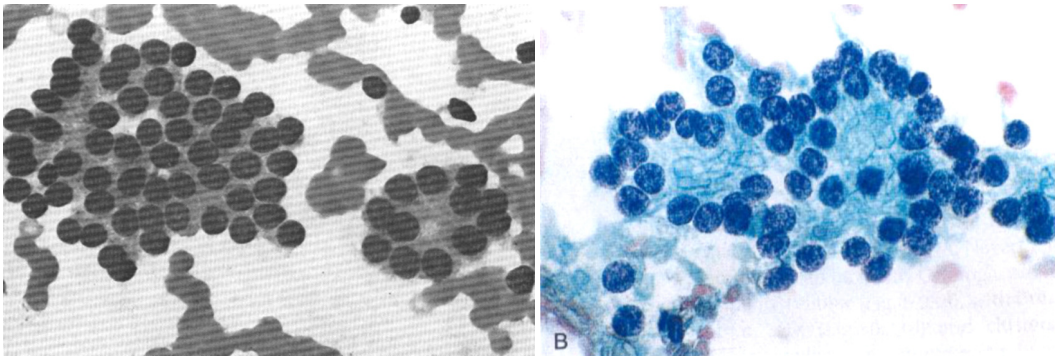
გ. 1. ეპითელის მზვილი უჯრედები დიდი ბირთვებით და ბირთვში ქრომატინის არათანაბარი განაწილებით. 2. ეპითელის უჯრედები ჰიპერქრომული ბირთვებით. 3. მონომორფული კუბური ფოლიკულური უჯრედები; 4. ეპითელის უჯრედები ჰემოსიდერინით.

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები. ფარისებრ ჯირკვლში ვითარდება დიფუზური და კეროვანი ჰიპერპლაზია (დიფუზური და ადენომატოზული ჩიყვი), ადენომები და კიბო.

ფარისებრი ჯირკვლის ადენომებს მიაკუთვნებენ კეთილთვისებიან სიმსივნეებს. ეს ცალკეული, იშვიათად მრავალი კაპსულით კარგად შემოსაზღვრული კვანძია.

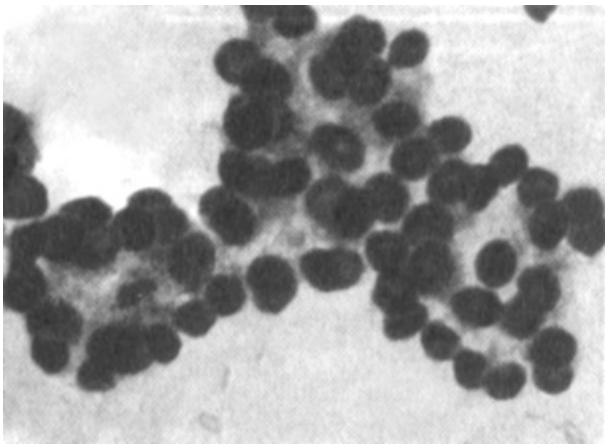
ფარისებრი ჯირკვლის ადენომის ციტოლოგიური სურათი ხასიათდება მორფოლოგიური ვარიანტების დიდი მრავალფეროვნებით, რაც ალბათ დამოკიდებულია არა მარტო ჰისტოლოგიურ სტრუქტურაზე, არამედ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალურ მდგომარეობასა და მის ეპითელიუმზე. აღნიშნავენ ადენომებისა და ჩიყვის დროს ციტოლოგიური სურათის დიდ მსგავსებას, ამიტომ ამ დაავადებების მორფოლოგიურად დიფერენცირება რთულია (სურ. 26).

საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაცია ВОЗ - 1974 წ.) თანახმად, განასხვავებენ შემდეგი სახის ადენომებს: ტრაბეკულარულს (ემბრიონული), მიკროფოლიკულური (ფეტალური), მაკროფოლიკულურს (კოლოიდური), ადენომებს აშკინაზის (გიურტლე) უჯრედებიდან.



სურ. 26. ფოლიკულური ადენომა

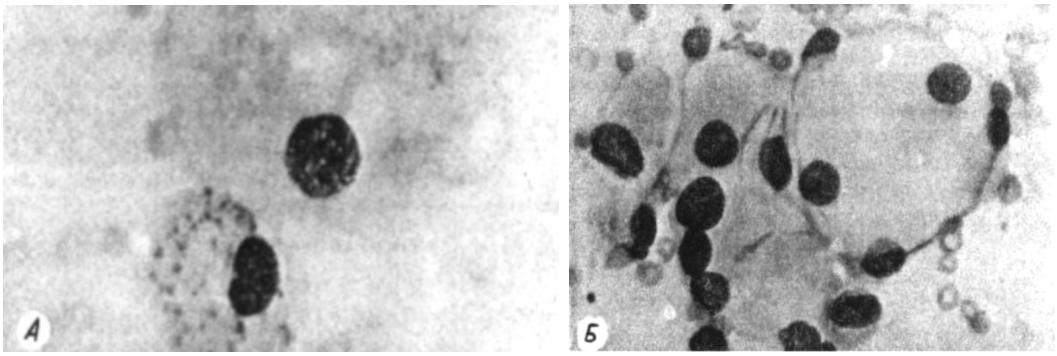
ტრაბეკულური და მიკროფოლიკულური ადენომები ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმიდან და აქვთ მსგავსი მორფოლოგიური სურათი. ფარისებრი ჯირკვლის პუნქტატის მიკროსკოპული გამოკვლევისას ავლენენ ერთი ტიპის ეპითელიოციტებს, იშვიათად გაბრტყელებული კოლოიდის ჩანართებით. ტრაბეკულური (ემბრიონული) ადენომები ნაკლებად დიფერენცირებულია, ამიტომ ასეთ ადენომებს უჯრედში კოლოიდის ჩანართები არ აქვს. მიკროფოლიკულური ადენომების (სურ. 27) დროს ზოგჯერ უჯრედში პოულობენ კოლოიდის ჩანართებს. ტუბულარული ადენომები ხასიათდება უჯრედის მილოვანი წარმონაქმნებით, რომელიც გადადის სოლიდურ ველებში. მიკროფოლიკულარული ადენომების დროს აღინიშნება ჯირკვლისმაგვარი სტრუქტურები ცილინდრული უჯრედებიდან.



სურ. 27. მიკროფოლიკულური ადენომის უჯრედები

მაკროფოლიკულური (კოლოიდური) ადენომები ხასიათდებიან მსხვილი (39 მკმ-მდე) გაბრტყელებული, პოლიგონალური ფორმის უჯრედებით, ბირთვის ცენტრალური ან ექსცენტრალური განლაგებით. ბირთვების

ქრომატინი წვრილი, რგოლისებური სტრუქტურების უბნებით ხასიათდება. უჯრედების ციტოპლაზმა სავსეა, შევსებული სხვადასხვა ზომის და ფორმის სეკრეტორული ვაკუოლებით. ზოგიერთ უჯრედში აღნიშნავენ ციტოპლაზმის წანაზარდებს კოლოიდით (სეკრეციის აპოკრინული ტიპი). უჯრედები ლაგდება სხვადასხვაგვარად: გროვებად, ჯგუფებისა და ჯირკვლისმაგვარი წარმონაქმნების სახით კოლოიდის ჰომოგენური მასის ფონზე (სურ. 28).



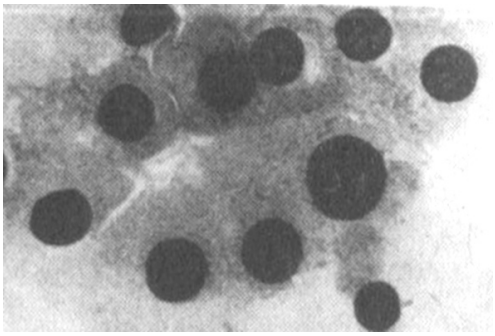
ა. ბ.

სურ. 28. მაკროფოლიკულური ადენომა

ა. მსხვილი უჯრედები ფართო ციტოპლაზმით და ვაკუოლებით.

ბ. ჯირკვლოვანი სტრუქტურის ეპითელური უჯრედები

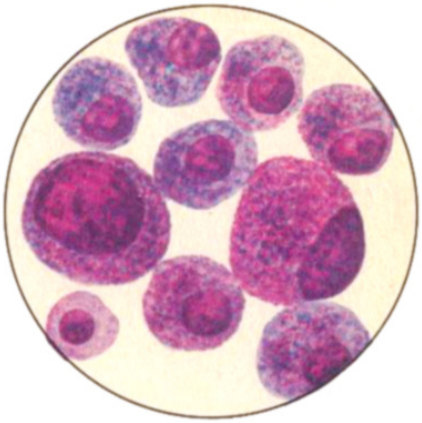
ადენომები აშკინაზის უჯრედებიდან (გიურტლე). დაავადებისათვის დამახასიათებელია მსხვილი (38 მკმ-მდე) ეპითელიოციტების სიჭარბე. მათი სხვადასხვა ზომის მრგვალი ბირთვები განლაგებულია ცენტრში ან ექსცენტრულად, რაც დამოკიდებულია უჯრედის სეკრეტით შევსებაზე.. გვხვდება ასევე ორბირთვიანი უჯრედები (სურ. 39), ციტოპლაზმა სავსეა, იღებება ვარდისფერ, მოცისფრო-მოვარდისფრო, რუხ ბაზოფილურ ტონებში და შეიცავს მსხვილ ოქსიფილურ ან მუქ-ნარინჯისფერ მარცვლოვანობას, რომლის რაოდენობა მნიშვნელოვნად მერყეობს. უჯრედები ლაგდება ცალცალკეც, გროვებად, ჯგუფებად ჯირკვლისმაგვარი სტრუქტურების სახითაც.



სურ. 29. ადენომა აშკინაზის უჯრედებიდან.

სხვადასხვა ზომის უჯრედები დიდი მომრგვალებული ბირთვებით, მარცვლოვანი და ქაფიანი ციტოპლაზმით.

ფარისებრი ჯირკვლის ადენომის გაავთვისებიანობისას პრეპარატებში ჩნდება უჯრედები ავთვისებიანობის ნიშნებით. (სურ. 29.ა).



სურ. 29.ა. ფარისებრი ჯირკვლის ადენომის (აშკინაზის) უჯრედები მალიგინიზაციით.

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ვითარდება ადენომისაგან, დიფუზური ან კეროვანი ჰიპერპლაზიისა და ნორმალური ქსოვილებისგანაც.

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის (ВОЗ-1974) კლასიფიკაციის თანახმად ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებიდან გამოყოფენ შემდეგ მორფოლოგიურ ფორმებს.

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების საერთაშორისო ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია (ВОЗ, 1974)

I. ეპითელური სიმსივნეები

ა. კეთილთვისებიანი:

1) ფოლიკულური ადენომა
2) და სხვა

ბ. ავთვისებიანი:

1) ფოლიკულური კიბო
2) პაპილარული კიბო
3) ბრტყელუჯრედოვანი კიბო
4) არადიფერენცირებული კიბო:

ა) თითისტარის მსგავსი უჯრედოვანი ფორმა
ბ) გიგანტურუჯრედოვანი ფორმა
გ) წვრილუჯრედოვანი ფორმა

5) მედულარული კიბო.

II. არაეპითელური სიმსივნეები

ა. კეთილთვისებიანი
ბ. ავთვისებიანი
1) ფიბროსარკომა
2) და სხვა

III. შერეული სიმსივნეები:

1) კარცინოსარკომა
2) ავთვისებიანი ჰემანგლოენდოთელიომა
3) ავთვისებიანი ლიმფომა
4) ტერატომები

IV. მეორეული სიმსივნეები

V. არაკლასიფიცირებადი სიმსივნეები

VI. სიმსივნისმაგვარი დაზიანებები

ამ კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით 1975 წელს პ.ა. გერცენის ინსტიტუტ-მა შეიმუშავა კლასიფიკაცია სადაც ძირითადად გამოყოფილია ეპითელური და არაეპითელური სიმსივნეები და მათი კონკრეტული ფორმები :

ეპითელური სიმსივნეები

I. ფოლიკულური ეპითელიუმიდან (A-უჯრედები).

ა). მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომები ავთვისებიანობის და-ბალი ხარისხით:

პაპილარული; ფოლიკულური; სკლეროზირებული (გრეხემის სიმსივნე).

ბ). ზომიერი დიფერენცირების და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობით.

ფოლიკულურ-პაპილარული კიბო სოლიდური კომპონენტით, ლანგანსის სიმსივნე.

გ) არადიფერენცირებული კიბო ავთვისებიანიბის მაღალი ხარისხით: პოლიმორფულუჯრედული, გიგანტურუჯრედული, მრავალუჯრედული.

II. C-უჯრედებისგან.

სოლიდური კიბო სტრომის ამილოიდოზით, მედულარული.

III. B-უჯრედებისგან.

კიბო აშკინაზის (გიურტლეს) უჯრედებისგან

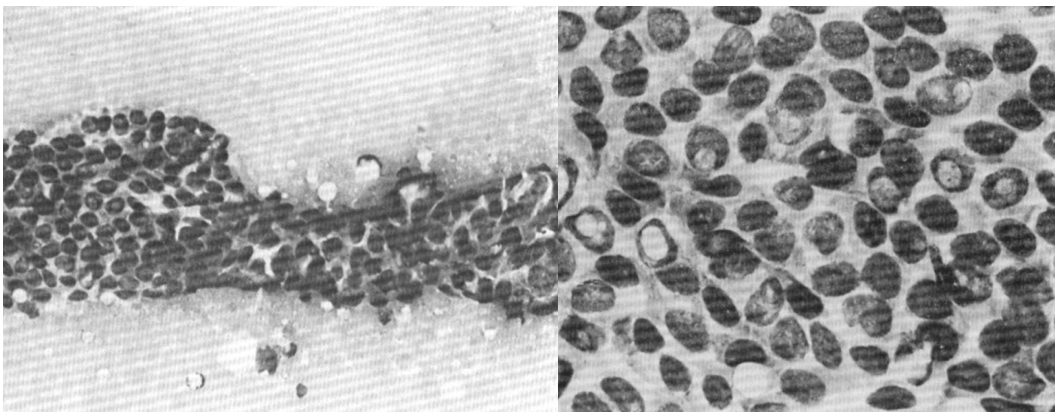
IV. ბრტყელუჯრედოვანი კიბო მეტაპლაზიური ეპითელიუმიდან.

არაეპითელური სიმსივნეები – ფბროსარკომა, ანგიოსარკომა, რეტიკულოსარკომა.

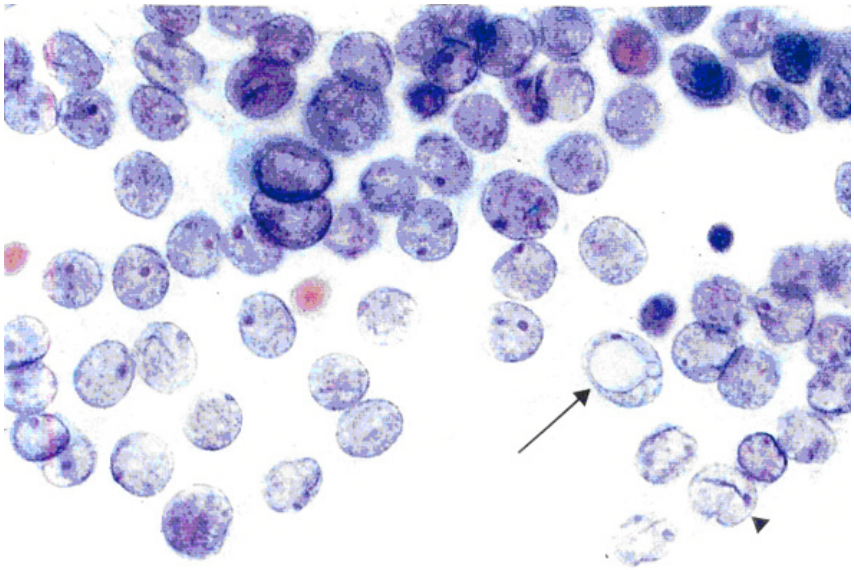
სადღეისოდ რაიმე რადიკალური ცვლილება კლასიფიკაციაში არ აღინიშნება.

ადენოკარცინომა. მაღალდიფერენცირებული ფარისებრი ჯირკვლის ადენოკარცინომა არსებობს ორი სახის: პაპილარული და ფოლიკულური.

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული ადენოკარცინომა, **პაპილარული კიბო,** ციტოლოგიური დიაგნოსტიკისათვის არცთუ ისე იშვიათად წარმოადგენს დიდ სიძნელეს, ვინაიდან სიმსივნის უჯრედები ძირითადად მონომორფულია, საშუალო ზომის და უსწორო მომრგვალო ფორმის (სურ. 30).



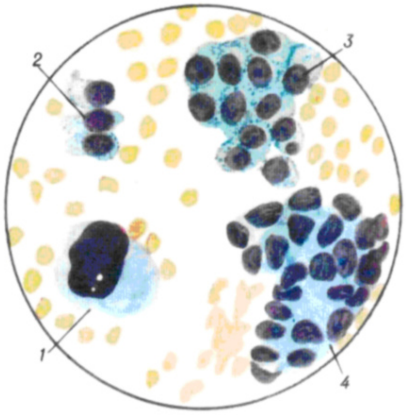
ა. ბ.



ბ.

სურ. 30. ა) პაპილარული კიბო. ბ) პაპილარული კიბო, ბირთვშიგა ინვაგინაციით.

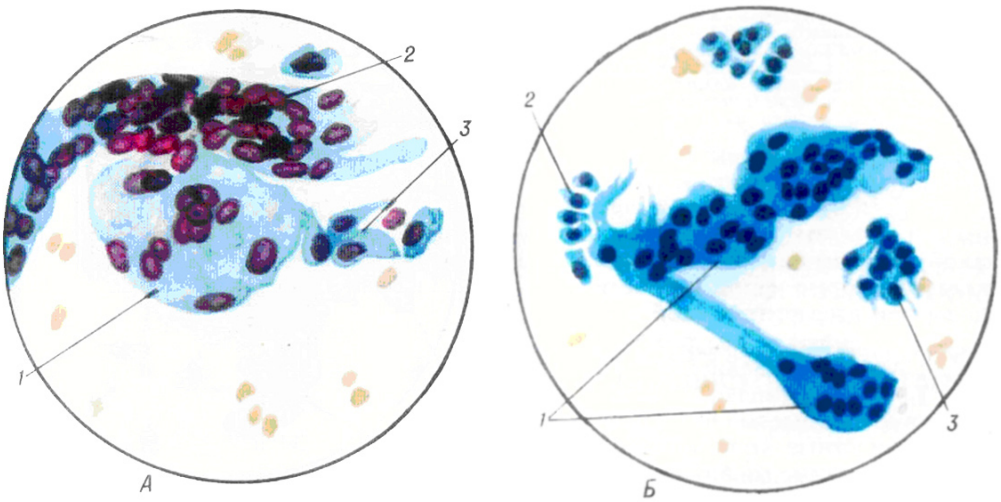
სიმსივნე ძირითადად წარმოდგენილია A — უჯრედებით. ბირთვები რამდენადმე გადიდებულია ზომებში, აქვთ არათანაბარი დაკბილული კონტურები, ხშირად – ჰიპერქრომული. ზოგიერთს აქვს ერთი-ორი ბირთვაკი. ციტოპლაზმა გარს აკრავს ბირთვს თხელი შრით, სხვადასხვა ინტენსივობით და შეიძლება ოდნავ ჰქონდეს ქაფის სახე. მისი კიდეები მკვეთრად კონტურულია. ასეთ უჯრედებთან ერთად შეიძლება შეგვხვდეს მსხვილი ატიპური უჯრედები (სურ. 31).



სურ. 31. პაპილარული კიბოს ატიპური უჯრედები.
1. სიმსივნური უჯრედი; 2. ცილინდრული ეპითელის უჯრედები; 3. კუბური ეპითელის უჯრედები; 4. მონომორფული უჯრედები მსხვილი პოლიმორფული ბირთვებით.

უჯრედების განლაგებაში, პირველ რიგში, გვხვდება ჯირკვლისმაგვარი და პაპილარული სტრუქტურის სიუხვე, ხშირად ატიპური აგებულების.

კაპილარულ სტრუქტურაში ალაგ-ალაგ აღინიშნება უჯრედების ორრიგად განლაგება; ზოგჯერ უჯრედები ერთმანეთზე უწესრიგოდ ლაგდება, რაც იწვევს ჯირკვლოვანი გასავლის სანათურის დაფარვას. მეტასტაზირებული ადენომის ციტოლოგიური სურათის თავისებურებას წარმოადგენს ფართო სინციტიუმების არსებობა მკვეთრი უჯრედული საზღვრების გარეშე (ისინი მოგვაგონებენ გიგანტურ მრავალბირთვიან უჯრედებს), ასევე ქაოსურად განლაგებული ბირთვების დიდი რაოდენობით სიმპლასტები (სურ. 32).



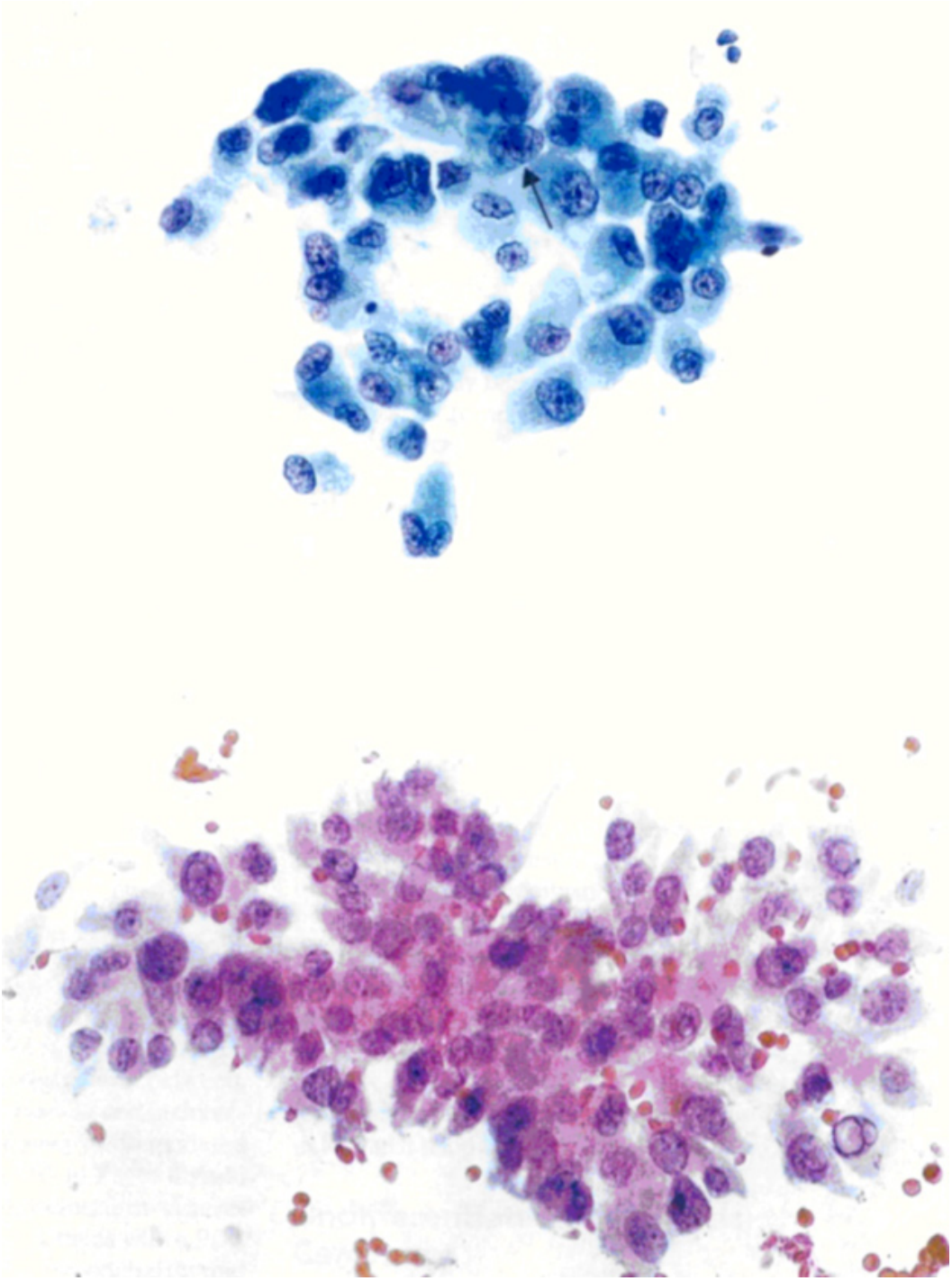
ა. ბ.

სურ. 32. პაპილარული ადენოკარცინომის სხვადასხვა ციტოლოგიური ვარიანტი

არაიშვიათად ასეთ სტრუქტურებში აღნიშნავენ ციტოპლაზმის მოკლე და გრძელ შვერილებს წაგრძელებული წანაზარდების სახით. ბირთვების რაოდენობა მათში შეიძლება იყოს 2-3-დან 15-20-მდე და მეტი. ბირთვები ერთნაირია, საშუალო ზომის, მომრგვალო ან ოვალური ფორმისა, იღებება მოწითალო-ნარინჯისფერ ტონებში. ბირთვის კონტურები მკვეთრია, თანაბარი, ქრომატინი კომპაქტურად განლაგებულია წვრილი წერტილების სახით. შეიძლება იყოს ცალკეული წვრილი ბირთვაკები. ბირთვები განლაგებულია ქაოსურად სიმპლასტის მთელ ფართობზე ან კონცენტრირდებიან ერთ-ერთ პოლუსთან. ციტოპლაზმა იღებება ღია ცისფერ ტონებში, ზოგჯერ ვარდისფერი ელფერით, ოდნავ მარცვლიანია ან ქაფიანი, მკვეთრი კონტურებით.

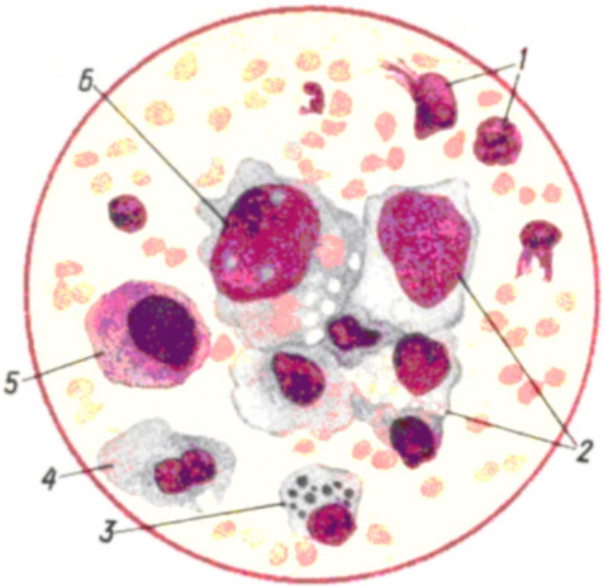
პაპილარული კიბო ფარისებრი ჯირკვლის საკმაოდ გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა (66,9%). გვხვდება სხვადასხვა ასაკის ადამიანებში, უმეტესად ქალებში, თუმცა არის ბავშვებშიც. ამ ტიპის სიმსივნეს ახასიათებს მაღალი სიხშირით (60—70%) რეგიონალური მეტასტაზირება კისრის ლიმფურ კვანძებში, შედარებით იშვიათია შორეული მეტასტაზები. ამ

ტიპის სიმსივნის თავისებურებად ითვლება "ფარული" ფორმები, როდესაც ერთადერთი გამოვლინებაა მეტასტაზები ლიმფურ კვანძებში. კლინიკური მიმდინარეობა არის ნელი და ხანგრძლივი (სურ. 33).



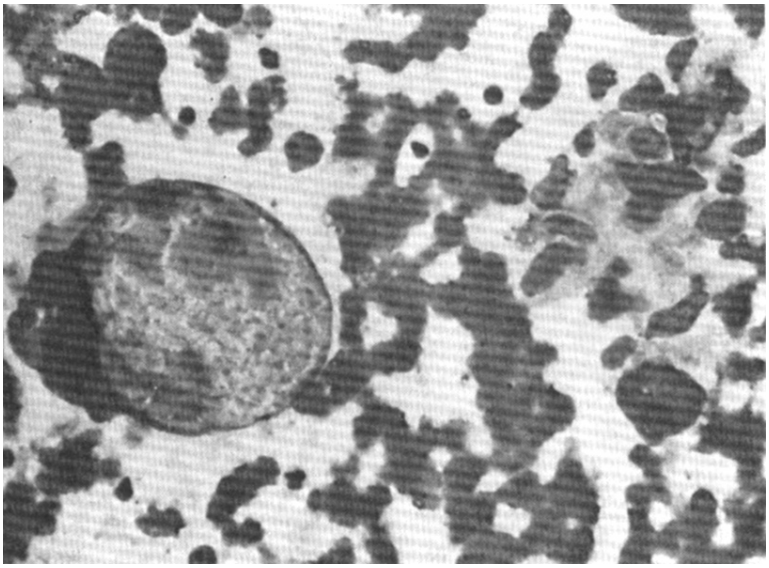
სურ. 33. პაპილარული ადენოკარცინომა.

ფოლიკულური ადენოკარცინომის — **ფოლიკულური კიბოს** დროს სიმსივნური უჯრედების წყარო არის როგორც **AA** — ასევე **B** — უჯრედები. **AA** — უჯრედული ვარიანტისას უჯრედები საშუალო ზომისაა, მათი პოლიმორფიზმი სუსტადაა გამოხატული, უპირატესად განლაგებული არიან კომპლექსების სახით, რაც მოგვაგონებს ჯირკვლოვან სტრუქტურებს. მიუხედავად ბირთვების მკვეთრად გამოხატული ატიპიურობისა, ციტოპლაზმა ინარჩუნებს ფარისებრი ჯირკვლისათვის დამახასიათებელ თვისებებს. ეს გამოიხატება მის სიგანეში, კიდეების უსწორობაში, ციტოპლაზმის ვარდისფერ შეფერილობაში და ვაკუოლიზაციის არსებობაში. უჯრედებში ხშირად აკვირდებიან კოლოიდის ჩანართებს სხვადასხვა ზომის ვარდისფერი ბუშტუკების სახით (სურ. 34).



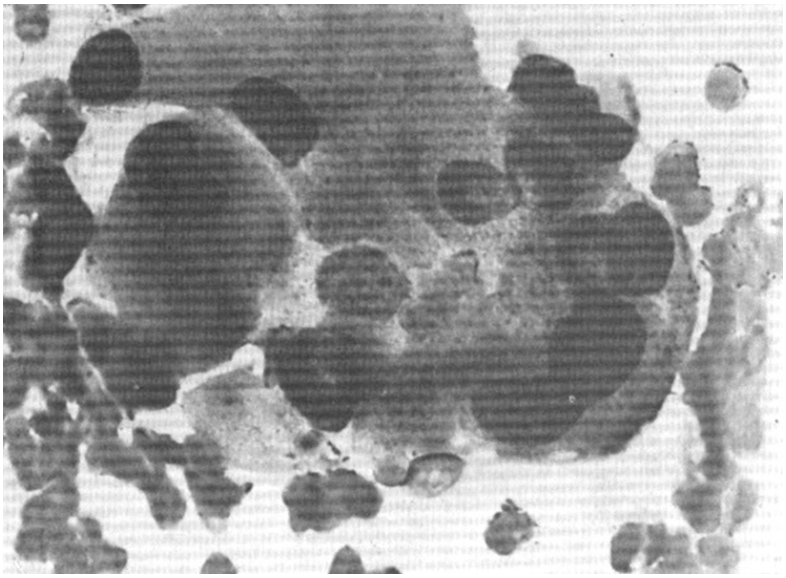
სურ. 34. ფოლიკულური ადენოკარცინომა.
1. დაშლილი უჯრედების შიშველი ბირთვები; 2. სიმსივნური უჯრედები სხვადასხვა ზომის;
3. სიმსივნური უჯრედები ჰემოსიდერინით; 4. ორბირთვიანი სიმსივნური უჯრედი;
5. სიმსივნური უჯრედი ჰიპერქრომული ბირთვითა და ბაზოფილური ციტოპლაზმით;
6. სიმსივნური უჯრედი დიდი ბირთვით, მკვეთრი ბირთვაკებით
და ვარდისფერი ვაკუოლებით ციტოპლაზმაში.

კოლოიდი განლაგდება უჯრედის გარეთაც ჰომოგენური მასის ან ბოჭკოვანი სუბსტანციის სახით, არ არის სიმპლასტები, დამახასიათებელია მრავალბირთვიანი უჯრედების გამოჩენა. ზოგჯერ კიბოს უჯრედების ჯირკვლოვან კომპლექსებზე შეიძლება შეინიშნოს „პსამონური“ სხეულები. ციტოლოგიურ პრეპარატებზე მათი არსებობა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური ადენოკარცინომის მნიშვნელოვან ნიშანს. (სურ. 35).



სურ. 35. „პსამონური“ სხეულაკი

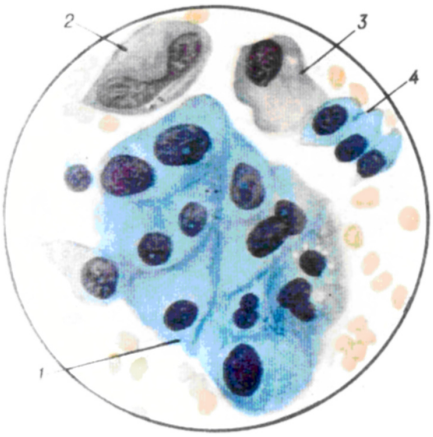
ფოლიკულური კიბოს **B** — უჯრედულ ვარიანტში სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ **B** — უჯრედებისათვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური ნიშნები,სიმსივნური უჯრედები დიდი ზომისაა, აქვთ განიერი გრანულირებული ციტოპლაზმა, 2-4 ბირთვი., გამოხატულია მნიშვნელოვანი ბირთვული პოლიმორფიზმი, ჰიპერქრომია და ჰიპერტროფირებული ნუკლეოლები. (სურ. 36) კლინიკურად ფოლიკულურ კიბოს ახასიათებს ხანგრძლივი მიმდინარეობა, მეტასტაზები კისრის ლიმფურ კვანძებში იშვიათია, უფრო ხშირად იძლევა მეტასტაზებს ფილტვებსა და ძვლებში.



სურ. 36. კიბო B უჯრედებისგან.

ზომიერადდიფერენცირებული ფოლიკულური კიბო. ამ კიბოსთვის დამახასიათებელია ის, რომ უჯრედების მკვეთრად გამოხატულ ატიპურობასთან ერთად ისინი მაინც ინარჩუნებენ ფარისებრი ჯირკვლის ეპითელიოციტებისათვის დამახასიათებელ მორფოლოგიურ ნიშნებს: პაპილარული სტრუქტურის წარმოქმნის უნარს და სეკრეტორულ ფუნქციას. განასხვავებენ ამ დაავადების ორ მორფოლოგიურ ვარიანტს: ფოლიკულურ-პაპილარულ კიბოს სოლიდური კომპონენტით და ლანგანსის სიმსივნეს.

ფოლიკულურ-პაპილარულ სოლიდური კომპონენტის კიბოს დროს პუნქტატში აკვირდებიან მსხვილ ან გიგანტური ზომის უჯრედებს, უპირატესად ექსცენტრულად განლაგებული ბირთვებით. ბირთვების ქრომატინის სტრუქტურა რგოლურია, გვაგონებს ხის გადახერხვისას მიღებულ სურათს, რაც დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკბლის კიბოს უჯრედთათვის (სურ. 37). ამ მორფოლოგიური ნიშნით შესაძლებელია შეუცდომლად გამოვიცნოთ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უჯრედები სხვა ორგანოებშიც (ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზების შემთხვევაში). ციტოპლაზმა სავსეა ბაზოფილური ტონებით, მრავალი, სეკრეტით სავსე ვარდისფერი სხვადასხვა ზომის ვაკუოლებით. ციტოპლაზმის კიდეები არათანაბარია, დაკბილული. კიბოს უჯრედების ციტოპლაზმაში ხშირად გვხვდება ჰემოსიდერინი სხვადასხვა რაოდენობით და ერითროციტების ნაგლეჯები. უჯრედები განლაგებულია განცალკევებულად, რიგებად, და ჯირკვლოვანი სტრუქტურის მსგავსად. კიბოს უჯრედების მომრგვალო ჯირკვლოვან კომპლექსებს კოლოიდის დიდი რაოდენობის გამო გაბერილი ბუშტების შესახედაობა აქვთ. ზოგჯერ სიმსივნეებში ვითარდება კისტები და მაშინ პუნქტატში ავლენენ მაკროფაგებს, ქსანტომურ უჯრედებს, ქოლესტერინის კრისტალებს და სხვა.

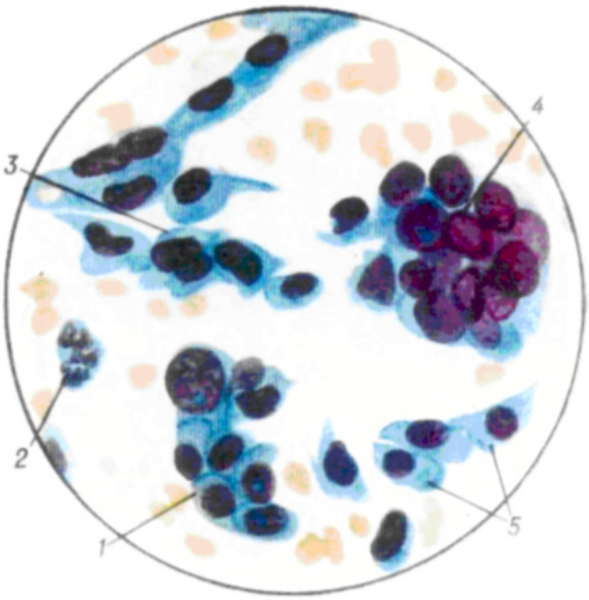


სურ. 37. ფოლიკულურ-პაპილარული კიბო.

1. სიმსივნური უჯრედების სინციტიუმი; 2. სიმსივნური უჯრედი გაყოფის პროცესში; 3. სიმსივნური უჯრედი მოვარდისფრო ციტოპლაზმით; 4. ცილინდრული ტიპის უჯრედები.

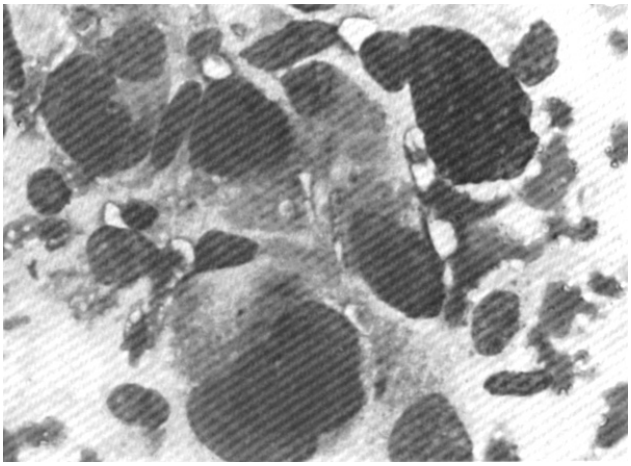
სოლიდური კომპონენტის არსებობისას ავლენენ მომრგვალო და პოლიგონალური ფორმის უჯრედების ველებს, მსხვილი ბირთვებით და ხშირად ციტოპლაზმაში წვრილი ოქსიფილური მარცვლოვანებით. სხვა უჯრედების ციტოპლაზმა ჰომოგენურია, მოცისფრო ტონების, არაგამჭვირვალე, მინისებრი, ოდნავ შესქელებული, შეხვეული კიდეებით, რაც ქმნის მრავალკონტურიანობისა და შრეობრიობის შთაბეჭდილებას. მიუხედავად ამ უჯრედების მსგავსებისა ბრტყელუჯრედიანი კიბოს უჯრედებთან, ბირთვში ქრომატინის რგოლური, კონცენტრული სტრუქტურა საშუალებას იძლევა შეუცდომლად მივაკუთვნოთ ისინი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უჯრედებს.

ლანგასის სიმსივნე. სიმსივნის პუნქტატში აკვირდებიან საშუალო ზომის, ერთი ტიპის უჯრედებს, რომლებიც განლაგებულია მომრგვალო ფორმის გროვების, ჰიპერქრომული, ქაოსურად აგორგლილი ბირთვების მქონე ჯირკვლისმაგვარი კომპლექსების სახით. ეს კომპლექსები შედგება კიბოს ერთგვაროვანი უჯრედებისაგან, ბოჭკოვანი სტრომისა და ზოგჯერ კაპილარებისაგან. ლანგანსის სიმსივნის პუნქტატში შეიძლება აღმოჩნდეს მაღალდიფერენცირებული კიბოს ერთი ტიპის უჯრედების შეთავსება მკვეთრად ანაპლაზირებულ ელემენტებთან (სურ. 201).



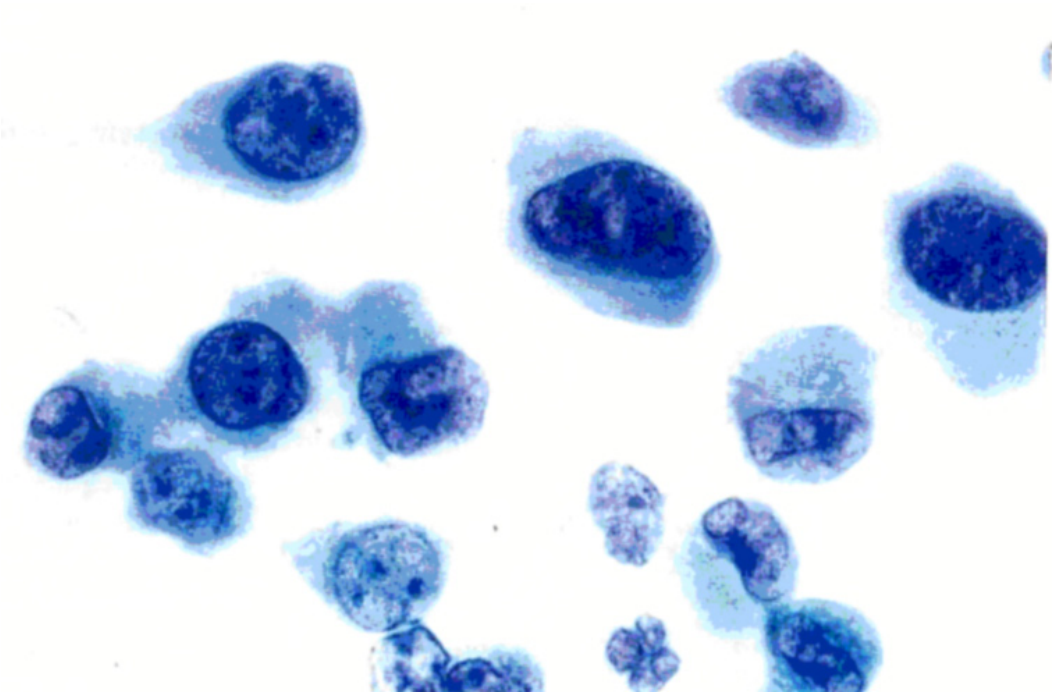
სურ. 38. ლანგანსის სიმსივნე.

არადიფერენცირებული კიბო. (ანაპლასტური კიბო) განასხვავებენ ფარისებრი ჯირკვლის წვრილუჯრედოვან და პოლიმორფულუჯრედოვან-გიგანტურუჯრედოვან დაბალდიფერენცირებული კიბოს სახეობებს. (სურ. 39).



სურ. 39. არადიფერენცირებული კიბო. (გიგანტურუჯრედოვანი ტიპი).

პირველ შემთხვევაში პუნქტატში ავლენენ ორი ტიპის უჯრედებს: წვრილს, ლიმფოციტების მსგავსს, რომელთა A ბირთვი იკავებს მთელ უჯრედს, და მეტად მსხვილ, მრგვალ ან ოვალურ უჯრედებს სხვადასხვა ფორმის ბირთვებით (მრგვალი, ლობიოს ფორმის და სხვა). ბირთვის ქრომატინი ნაზი ბადისებრია. უჯრედების ციტოპლაზმა ბაზოფილური ტონებისაა და აქვს სხვადასხვა სიგანე. ეს უჯრედები უფრო ხშირად განლაგებულია განცალკევებულად.

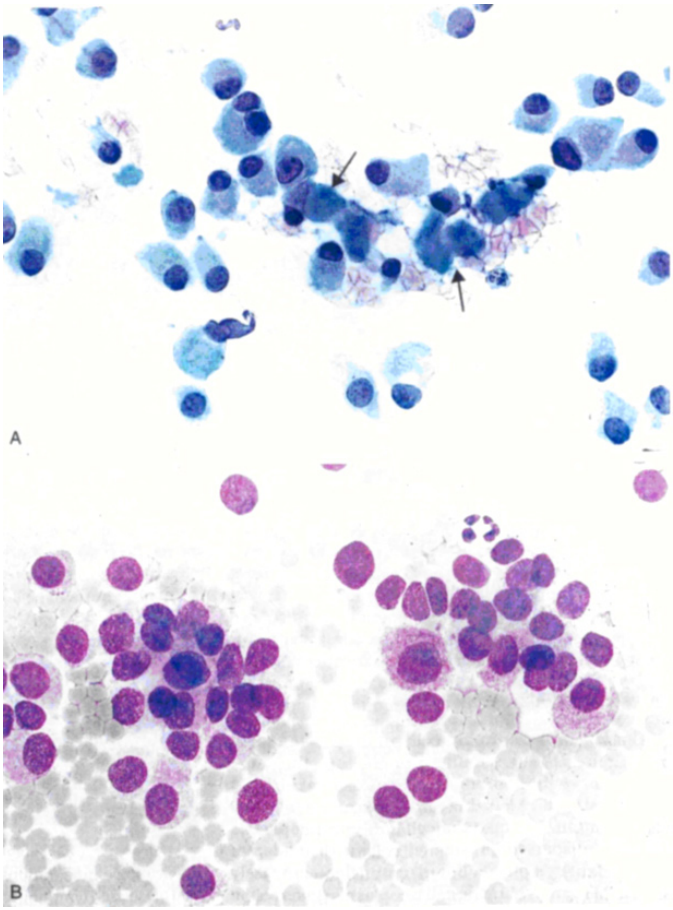


სურ. 40. არადიფერენცირებული კიბო (ანაპლასტური კარცინომა.)

პოლიმორფულუჯრედული-გიგანტურუჯრედოვანი კიბო ხასიათდება წვრილი, საშუალო, მსხვილი და გიგანტური ერთი, ორი ან მრავალბირთვიანი სხვადასხვა ფორმის უჯრედებით. მათი ბირთვი დიდი ზომისაა, მსხვილი, ოვალური, ჩხირისებრი ან თითისტარისმაგვარი, მრგვალი ბირთვაკებით. ციტოპლაზმა იღებება ბაზოფილური ტონების სხვადასხვა შეფერილობით. უჯრედების ციტოპლაზმაში კოლოიდის ჩანართები არ შეიმჩნევა. უჯრედები განლაგებულია განცალკევებულად, გროვებად, სინციტიალურ წარმონაქმნებად ან ჯგუფებად. (სურ. 40).

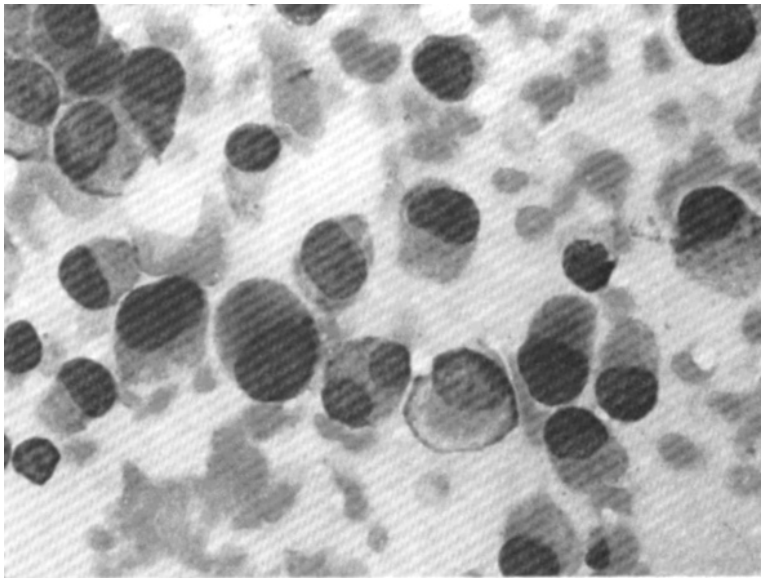
კლინიკურად არადიფერენცირებული კიბო ხასიათდება ავთვისებიანი მიმდინარეობით, განსხვავებით ფოლიკულური და პაპილარული კიბოსგან.

კიბო C-უჯრედებისგან (მედულარული კიბო). ეს სოლიდური კიბოა სტრომის ამილოიდოზით. ვითარდება **C —** უჯრედებისგან. (სურ. 41). პუნქტატში ავლენენ ამილოიდს, რომელიც იღებება პაპენჰეიმის მეთოდით; კოლოიდისაგან განსხვავებით ლურჯ-ნარინჯისფერ, ცისფერ ან ოდნავ მოყვითალო-მომწვანო ფერად. კიბოს უჯრედები მომრგავლო ფორმისაა, ან პოლიმორფული, ან ორივე ერთად.



სურ. 41. მედულარული კიბო.

მედულარული კიბოს შემთხვევაში პრეპარატში ბევრი ორ- და მრავალბირთვიანი უჯრედებია. ისინი განლაგებულია განცალკევებულად, ჯგუფებად ან ჯირკვლისმაგვარი სტრუქტურის სახით. (სურ. 42).



სურ. 42. მედულარული კარცინომა

კლინიკურად მედულარული კიბო ვითარდება ნებისმიერ ასაკში, მიმდინარეობს ხანგრძლივად, თუმცა არის ფორმები სწრაფი მიმდინარეობით, ასევე სწრაფი მეტასტაზირებითა და ირგვლივ ქსოვილში ჩაზრდით.

კიბო აშკინაზის უჯრედებისგან: პუნქტატში ჭარბობს სხვადასხვა ფორმის მსხვილი და გიგანტური უჯრედები, დიდი და გიგანტური ბირთვებით, უპირატესად მომრგვალო ფორმის, და მრავალბირთვიანი უჯრედები. უჯრედის ციტოპლაზმა ნათელია, მცირედ ქაფიანი და თითქოს გაბერილი, სხვადასხვა ზომის ვარდისფერი მარცვლოვანების დიდი რაოდენობის გამო, რომელიც ავსებს უჯრედს და ავიწროებს ბირთვს პერიფერიისკენ.

ბრტყელუჯრედოვანი კიბო და სარკომები (პირველადი და მეტასტაზური) თავისი სტრუქტურით არაფრით განსხავვდება სხვა ლოკალიზაციის ასეთივე სიმსივნეებისაგან.

პუნქტატში ფარისებრი ჯირკვლის დამატებითი, ეკტოპურად განვითარებული კვანძების უჯრედების შემადგენლობა ისეთივეა, როგორც ნორმაში ფარისებრი ჯირკვლის პუნქტატში და პათოლოგიისას, კერძოდ, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს.

ლიტერატურა

1. Накаидзе К.Л. , Гогохия Н. А. Епидемиология узлового зоба в южной Грузии и выбор некоторых диагностических критериев с точки зрения превенции ‘’ Medical Georgian News ‘’ - 2009

1ᵇ. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. М.: Медицина, 1983.

2. Гончаров Н.П. Гормональный анализ в диагностике заболееваний щитовидной железы..Пробл.эндокринол.-1995, т.41, №3б, с.34-40

3. Ром-Бугославская Е.С., Сачатов Б.Я., Песоцкая П.М., Радиоиммунологические исследования в комплексной оценке тиреоидного статуса при первичном гипотериозе..Медюрадиол.- 1990- №2. – С.14-17

4. Демидчик Е.П., Круглова Н.Е., Минайло Т.И. и др. Тиреоглобулин крови при раке щитовидной железы и других тереоидных заболеваниях ..Лаб.дело. – 1990. - №7. – С.16-18.

5. Гончаров Е.П. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы.. Пробл.эндокринол. -1995. – Е.41. -№3. –С. 31-36.

6. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунохимические методы исследования. - М.: Медицина, 1983

7. Касаткина Э.П., Шилин Д.Э., Рюмин Г.А. и др. Референтные величины гормональной нормы тиреоидного статуса здоровых детей и подростков Москвы..Сб. матер.семинара «Рош-Москва», - М., 1996. – С. 38-43.

8. Хохлова А.Е. (ред.). Справочник по клинической эндокринологии. – Минскб 1996. -512 с.

9. Mariotti S., Pinchera A. In Greer M.A., Ed. The thyroid gland. — Raven Press Ltd, New York — 1990 — P. 147 — 152.

10. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. in Werner and Ingbar’s The thyroid. — Lippincott Company, Philadelphia — 1991 — P. 921 — 924.

11. Weetman A.P., Mc Gregor A.M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. // Endocrine Rev — 1994 — Vol. 15. — P. 788 — 830.

12. Rose N.R., and Burek C.L. Antibodies to thyroglobulin in health and disease. // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2000 — Vol. 83. — P. 245 — 251.

13. Rose N.R., Twarog F.J., Crowle A.J. Murine thyroiditis: importance of adjuvant and mouse strain for the induction of thyroid lesions. // J. Immunol. — 1971 — Vol. 106. — P. 698 — 704.

14. Caturegli P., Mariotti S., Kuppers R.C., et al. Epitopes on thyroglobulin:

a study of patients with thyroid disease. // Autoimmunity — 1994 — Vol. 18. — P. 41 — 49.

15. Khoury E.L., Hammond L., Bottazzo G.F., Doniach D. Presence of the organ specific "microsomal" autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. // Clin. Exp. Immunol. — 1981 — Vol. 45. — P. 316 — 328.

16. McLachlan S.M., Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. // Endocrine Rev. — 1992 — Vol. 13. — P. 192 — 206.

17. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P., et al. Antythyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases. // J. Clin. Edocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 71. — P. 661 — 669.

18. Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J. Antibodies to the thyrotropin receptor. // Endocrine Rev. — 1988 — Vol. 9. — P. 106 — 121.

19. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C., et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. // Science — 1989 — Vol. 246. — P. 1620 — 1622.

20. Shenker A. Protein-coupled receptor structure and function: the impact of disease causing mutations. // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol. — 1995 — Vol. 9. — P. 427 — 451.

21. Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth. // Endocrine Rev. — 1992 — Vol. 13. — P. 596 — 611.

22. Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. // Nature — 1996 — Vol. 379. — P. 458 — 460.

23. Spitzweg C., Heufelder A.E. Update on the thyroid sodium iodide symporter: a novel thyroid antigen emerging on the horizon. // Eur. J. Endocrinol. — 1997 — Vol. 137. — P. 22 — 23.

24. Tonacchera M., Agretti P., Ceccarini G., et al. Antibodies from patients with autoimmune thyroid disease do not interfere with the activity of the human iodide symporter gene stably transfected in CHO cells. // Eur. J. Endocrinol. — 2001 — Vol. 144. — P. 611 — 618.

25. Marino M., Zheng G., Chiovato L., et al. Role of megalin (gp330) in transcytosis of thyroglobulin by thyroid cells: a novel function in the control of thyroid hormone release. // J. Biol. Chem. — 2000 — Vol. 275. — P. 7125 — 7138.

26. Marino M., Chiovato L., Friedlander J.A., et al. Serum antibodies against

megalin (GP330) in patients with autoimmune thyroiditis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999 — Vol. 84. — P. 2468 — 2474.

27. Vanderpump M., Tunbridge W., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. // Clin. Endocrinol. — 1995 — Vol. 43. — P. 55 — 68.

28. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid. // Endocrine Rev. — 1995 — Vol. 16. — P. 686 — 715.

29. Mariotti S., Pisani S., Russova A., Pinchera A. A new solidphase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin antibody. // J. Endocrinol. Invest. — 1982 — Vol. 5. — P. 227 — 233.

30. Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin antibodies: an unobtainable goal? // J. Clin. Endocirol. Metab. — 1995 — Vol. 80. — P. 468 — 472.

31. Marcocci C., Vitti P., Cetani F., Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991 — Vol. 72. — P. 209 — 218.

32. Watanabe I.J., Hashimoto E., Hisamitsu T. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-a therapy for chronic hepatitis C. // Am. J. Gastrenterol. — 1994 — Vol. 89. — P. 399 — 408.

33. Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. // Arch. Int. Med. — 1994 — Vol. 154. — P. 2722 — 2729.

34. Chiovato L., Marcocci C., Mariotti S., Pinchera A. L-thyroxine therapy induces a fall of thyroid microsomal and thyroglobulin antibodies in idiopathic myxedema and in hypothyroid, but not in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. // J. Endocrinol. Invest. — 1986 — Vol. 9. — P. 299 — 307.

35. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002 — Vol. 9. — P. 4042 — 4047.

36. Takasu N., Oshiro C., Akamine H., et al. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. // J. Endocrinol. Invest. — 1997 — Vol. 20. — P. 452 — 461.

37. Macchia E., Concetti R., Borgoni F., et al. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. // Autoimmunity — 1989 — Vol. 3. — P. 103 — 112.

38. Davies T.F., Roti E., Braverman L.E., DeGroot L.J. Thyroidcontroversy-

Stimulating antibodies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998 — Vol. 83. — P. 3777 — 3785.

39. Vitti P., Rago T., Chiovato L., et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. // Thyroid — 1997 — Vol. 7. — P. 369 — 375.

40. Talbot J.N., Duron F., Feron R., et al. Thyroglobulin, thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. // J. Endocrinol. Invest. — 1989 — Vol. 12. — P. 595 — 598.

41. McKenzie J.M., Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. // Thyroid — 1992 — Vol. 2. — P. 155 — 163.

42. Fisher D.A. Neonatal thyroid disease in the offspring of women with autoimmune thyroid disease. // Thyroid Today — 1986 — Vol. 9. — P. 1 — 7.

43. Zakarija M., McKenzie J.M., Hoffman W.H. Prediction and therapy of intrauterine and late onset neonatal hyperthyroidism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986 — Vol. 62. — P. 368 — 371.

44. Chiovato L., Vitti P., Santini F., et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid AT. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 71. — P. 40 — 45.

45. Arikawa K., Ichikawa Y., Yoshida T., et al. Blocking type anti thyrotropin receptor antibody in patients with non goitrous hypothyroidism: its incidence and characteristics of action. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985 — Vol. 60. — P. 953 — 958.

46. Zakarija M., McKenzie J.M., Eidson M.S. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 70. — P. 1239 — 1246.

47. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y., et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. // N. Engl. J. Med. — 1980 — Vol. 303. — P. 738 — 741.

48. Usala A.L., Wexler I., Posch A., Gupta M.K. Elimination kinetics of maternally derived thyrotropin receptorblocking antibodies in a newborn with significant thyrotropin elevation. // Am. J. Dis. Child. — 1992 — Vol. 146. — P. 1074 — 1077.

49. Brown R.S., Bellisario R.L., Botero D., et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibod-

ies in over one million babies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996 — Vol. 81. — P. 1147 — 1151.

50. Tamaki H., Amino N., Aozasa M., et al. Effective method for prediction of transient hypothyroidism in neonates born to mothers with chronic thyroiditis. // Am. J. of Perinatol. — 1989 — Vol. 6. — P. 296 — 303.

51. Иммуноферментный анализ: Пер. с англ. под. ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа – М.: Мир, 1988, - 466 с.

52. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F. "Homogeneous" enzyme immunoassay. New immunochemical technique // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1972. V. 47. – P. 503.-517.

53. Zuk R.F., Ginsberg V.K., Houts T. et al. Enzyme Immunochromatography // A non-instrumental, quantitative immunoassay method, 1985. – V. 31, #7, - P. 1144-1150.

54. Engvall E., Periuman P. Enzyne-Linked immunosorbent assay (EHISA) Quantitative assay for immunoglobulin G||immunochem. 1971. #8, p. 871-874.

55. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG: Fineneedle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer 2007; 111 (5): 306-315.

56. Yassa L, Cibas Es, Benson CB, et al: Long term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodude diagnostic evalution. Cancer 2007: 111(6):508-516.

57. Marquesee E, Benson CB, Frates MC, et al: Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000; 133:696-700.

58. Hegudus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN: Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. Endocr Rev 2003; 24(1): 102-132.

59. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al.: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005: 237(3): 794-800.

60. Pitman MB, Abele J, Ali S, et al.: Techniques for thyroid FNA: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagnostic Cytopathology 2008; 36: 407-424.

61. Hasteh F, Pang Y, Pu R, Michael CW: Do we need more than one thinPrep to obtain adequate cellularity in fine needle aspiration? Diagn Cytopathol

2007; 35(11): 740-743.

62.Scurry JP, Duggan MA: Thin layer compared to direct smear in thyroid fine needle aspiration. Cytopathology 2000: 11(2): 104-115.

63.Malle D, Valeri RM, Pazaitou-Panajiotou K, et al.: Use of a thinlayer technique in thyroid fine needle aspiration. Acta Cytol 2006; 50(1): 23-27.

64.Rensbaw AA: Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. Am J Clin Pathol 2001; 116: 477-482.

65.Khurana KK, Baloch ZW, LiVolsi VA: Aspiration cytology of pediatric solitary papillary hyperplastic thyroid nodule. Arch Pathol Lab Med 2001: 125 (12): 1575-1578.

66.Day TA, Chu A, Hoang KG: Multinodular goiter. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36(1): 35-54.

67.Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, et al.: Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multimodular goiter. Endorc Rev 2005; 26(4): 504-524.

68.Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds): World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Lyon, France, IARC Press, 2004.

69.Faquin WC, Gibas ES, Renshaw AA: "Atypical" Cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. Cancer 2005; 105(2): 71-79.

70.Cochand-Priollet B, Koutroumbas K, Megalopoulou TM, et al.: Discrimination benign from maligmant thyroid lesions using artifical intelligence and statistical selection of morphometric features. Oncol Rep 2006; 15 Spec no.: 1023-1026.

71.Rickert D, Mittermayer C, Lindenfelser R, Biesterfild S: MIB-1 immunohistochemistry of follicular carcinoma of the thyroid gland. Anal Quant Cytol Histol 2000: 22: 229-234.

72.French CA/ Alexander EKONOMIKURI, Cibas ES, et al.: Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. Am J Pathol 2003; 162(4): 1053-1060.

73.Saxena A, Alport Ec, Moshynska O, et al.: Clonal B cell populations in a minority of patients with Hashimotos thyroiditic. J Clin Pathol 2004; 57(12): 158-1263.

74.Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shmon I: Subacute thyroiditids: Clinical characteristic and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. J Endocrinol Invest 2007; 30(8): 631-635.

75.Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi Va, Gupta PK: Diagnosis of “follicular neoplasm”: A grey zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2002; 26(1): 41-44.

76.Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, et al.: Does the fine-needle aspiration diagnocis of “Hurhle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features” denote increased risk of malignancy? Diagn Cytopathol 2004; 31(5): 307-312.

77.Pu RT, Yang J, Wasserman PG, et al.: Does Hurhle cell lesion/ neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/ neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? Diang Cytopathol 2006; 34(5): 330-334.

78.Renshaw AA: Hurhle cell carcinoma is a better gold standart than Hurhle cell neoplasm for fine-needle aspiration of the thyroid: defining more consistend and specific cytologic criteria. Cancer 2002; 96(5): 261-266.

79.Papotti M, Manazza AD, Chiarle R, Bussolati G: Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei. Virchows Arch 2004; 444(4): 350-355.

80.Schlumberger M, Filetti S, Hay ID: Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In Larsen PR, Kronenberg HM, melmed S, et al., (eds): Williams’ Texbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2002.

81.Odashiro DN, Nguyen GK: Diffuse sclerosing variant papillary carcinoma of the htyroid: Repiort of four cases with fine-needle aspirations. Diagn Cytopathol 2006; 34(3): 247-249.

82.Renshaw AA. “Histocytoid” cells infine-needle aspirations of papillary carcinoma of the thyroid: Frequency and significance of and under-recognazed cytologic pattern. Cancer 2002; 96118(4): 240-243.

83.Renshaw AA: Focal features of papillary carcinoma of the thyroid infine-needle aspiration material are strongly associated with papillary carcinoma at resection. Am J Clin Pathol 2002; 118(2): 208-210.

84.Kuma S, Hirokawa M, Miyauchi A, et al: Cytologic features of hyalizing trabecular adenoma of the thyroid. Acta Cytol 2003; 47(3): 399-404.

85.Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов – под. ред. А.С. Петровой, Москва, Медицина, 1985 г.

86.Медицинские лабораторные технологии Т.2. под ред. А.И. Карпищенко, Санкт-Петербург, «Интермедика», 1999.

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი	3
თავი I. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობა	4
ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზი და მეტაბოლიზმი	4
ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ცენტრალური და პერიფერიული მექანიზმები	5
ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლური ეფექტი	6
ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა:	7
თირეოტროპული ჰორმონი (TSH) სისხლის შრატში	7
საერთო ტრიიოდთირონინი (T3-) სისხლის შრატში	8
საერთო თიროქსინი (T4-) სისხლის შრატში	9
თავისუფალი ტრიიოდთირონინი (თT3) სისხლის შრატში	11
თავისუფალი თიროქსინი (თ T4) სისხლის შრატში	12
თირეოგლობულინი (თგ) სისხლის შრატში	13
თიროქსინშემაკავშირებელი გლობულინი (თშგ) სისხლის შრატში	14
კალციტონინი (კტ) სისხლის შრატში	15
თირეოიდული ჰორმონების რეცეპტორები ლიმფოციტებზე	16
ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონალური სტატუსის შეფასება	17
ეუთირეოიდული (არატოქსიკური) ჩიყვი	18
ჰიპოთირეოზი	19
ჰიპერთირეოზი (თირეოტოქსიკოზი)	20
ჰიპოფიზის თირეოტროპინმასეკრეტირებელი სიმსივნეები	21
თირეოიდიტები	21
ფარისებრი ჯირკვლის კიბო	22
თავი 2 ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულების კვლევა კლინიკურ პრაქტიკაში	24
ფარისებრ ჯირკვალის მიმართ ანტისხეულების დონის კვლევის მეთოდები	25
ავტოიმუნურ პროცესებში მონაწილე ფარისებრი ჯირკვლის ანტიგენები	25
თირეოგლობულინი (თგ)	25
თირეოიდული პეროქსიდაზა (თპო)	26
რეცეპტორი თტპ-თან (რ-თტპ)	26

ანტისხეულები თირეოგლობულინისა და თირეოპეროქსიდაზის მიმართ (ას-თგ და ას-თპო) 27
ას-რ.თტპ-ის დონის განსაზღვრა კლინიკურ პრაქტიკაში 29
ფარისებრი ჯირკვალის მასტიმულირებელი ანტისხეულები 29
დიფერენცირებული დიაგნოსტიკა 30
თირეოსტატიკური თერაპიის კურსისშემდგომი გრეივსის დაავადების რეციდივის პროგნოზი G 30
ფარისებრი ჯირკვლის მაბლოკირებული ანტისხეულები. 33
რეზიუმე 34
თავი 3. იმუნოლოგიური დიაგნოსტიკა 35
იმუნოფერმენტული ანალიზი 36
იმუნოფერმენტული ანალიზის პრინციპი 37
იმუნოფერმენტულ ანალიზში გამოყენებული რეაგენტებისა და რეაქციების დახასიათება 39
ანტისხეულები 41
რეაქცია ანტიგენ-ანტისხეული 44
იმუნოსორბენტი 46
ფერმენტული მონიშვნა 50
ჰომოგენური ანალიზი 54
იმუნოფერმენტული ანალიზის დაყენების სქემები 56
ანტიგენების აღმოსაჩენად იმუნოფერმენტული ანალიზის დაყენების სქემა 56
კონკურენტული მეთოდი 56
„სენდვიჩ“ მეთოდი 57
ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი 59
ანტისხეულის აღმოსაჩენად დაყენებული იმუნოფერმენტული ანალიზის სქემები 59
კონკურენტული მეთოდი 59
მეთოდი მონიშნული ანტიგენის გამოყენებით 60
ორმაგი „სენდვიჩის“ მეთოდი ანტისხეულებისათვის 62
არაპირდაპირი მეთოდი 63
ანტისხეულების განსაზღვრის ჰომოგენური მეთოდი 64
იმუნოფერმენტული ანალიზის დაყენების უნივერსალური სქემა 65
იფა-ის დაყენების სქემა სპეციფიკური იმუნური კომპლექსის აღმოსაჩენად 67
თავი 4. მორფოლოგიური დიაგნოსტიკა 69
ფარისებრი ჯირკვლის ციტოლოგიური გამოკვლევა 70

ფარისებრი ჯირკვლის ანთება (თირეოიდიტი) 77
ფარისებრი ჯირკვლის კისტები 78
ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები 79
ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების საერთაშორისო ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია 81
ადენოკარცინომა: 83
პაპილარული კიბო (მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომა) 83
ფოლიკულური კიბო (მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომა) 87
ფოლიკულური კიბო (ზომიერადდიფერენცირებული ადენოკარცინომა) 89
არადიფერენცირებული კიბო. 90
მედულარული კიბო 92
ლიტერატურა 94
სარჩევი 101

შემოკლებების სია

აით — ავტოიმუნური თირეოიდიტი

ას-თგ — ანტისხეული თირეოგლობულინის

ას-თპო — ანტისხეული თირეოპეროქსიდაზის მიმართ

ას-რ-თტჰ — ანტისხეული რეცეპტორისადმი თირეოტროპული ჰორმონის
ანტისხეული თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის მიმართ

კტ — კალციტონინი

თT3 — თავისუფალი ტრიიოდთირონინი

თT4 — თავისუფალი თიროქსინი

თგ — თირეოგლობულინი

თრლ — თირეოლიბერინი

თტჰ (TSH) — თირეოტროპული ჰორმონი

T4 — თიროქსინი

T3 — ტრიიოდთირონინი

თშგ — თიროქსინ შემაკავშირებელი გლობულინი

თპო — თირეოიდული პეროქსიდაზა

რ-თტჰ — რეცეპტორი თირეოიდული ჰორმონის

ფ/ჯ — ფარისებრი ჯირკვალი

მონოგრაფიის საკითხებთან დაკავშირებით შენიშვნებისა და რჩევებისათვის მიმართეთ ავტორს:
ტელ: (832) 50 54 54; (832) 22 68 79; 899 94 63 62

დაბეჭდილია შ.პ.ს.
„გაზეთი „საქართველოს მაცნეს“ სტამბაში. **ტ-50 ეგზემპ.**
ტელ.: 42 10 00