

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ
Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

МИХАЙЛЮК ЄВГЕНА ОЛЕГІВНА

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ В ОСІБ
ІЗ ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

КОРЖИК ОЛЬГА ВАСИЛІВНА

кандидат біологічних наук,

доцент кафедри фізіології людини

і тварин

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № ____

засідання кафедри фізіології людини і

тварин від _____ 2023 р.

Завідувач кафедри

(_____) Качинська Тетяна Валеріївна

ЛУЦЬК 2023

Анотація

Михайлюк Є. О. Вікові та статеві особливості біохімічних показників крові в осіб із дисфункцією щитоподібної залози. Луцьк, 2023. 87 с.

Метою роботи є дослідження вікових та статевих особливостей біохімічних показників крові в осіб із дисфункцією щитоподібної залози.

Встановлено переважання частки жінок (83%) із дисфункцією щитоподібної залози. Похилий вік обстежуваних можна вважати сенситивним періодом збільшення кількості осіб із порушеннями функції ендокринної залози. Для групи осіб жіночої статі нами зафіксовано значні вікові коливання чисельності із максимумом у похилому віці (61-75 років), тоді як кількість випадків захворювання в з-поміж чоловіків не залежала від віку. Методом імунохімілюмінесцентного аналізу на основі рівня тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т3вільний), тироксину вільного (Т4вільний) у 32 % пацієнтів встановлено субклінічний гіпотиреоз, у 40 % обстежуваних – маніфестний гіпотиреоз, у 17 % чоловіків та жінок зафіксовано субклінічний тиреотоксикоз та у 11 % осіб діагностовано маніфестний тиреотоксикоз. Разом з тим, у ході лабораторної діагностики захворювань щитоподібної залози 52 % пацієнтів характеризувалися підвищеними рівнями антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО). Проте варто зазначити той факт, що в 48% обстежуваних виявлення АТ до ТПО не проводили. Встановлено достовірно більший вміст ТТГ у крові пацієнтів старечого віку, порівняно з молодими обстежуваними. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити зменшення концентрації трийодтироніну вільного (Т3вільний) в крові пацієнтів 45-60 років із подальшим віковим підвищенням значень показника у 76-90 років. Обстежувані молодого віку характеризувалися найвищим рівнем вмісту тироксину вільного (Т4вільний) у крові з-поміж усіх дослідницьких вікових груп. Встановлено статистично достовірно вищу концентрацію антитіл до

тиреопероксидази в осіб молодого віку, порівняно із пацієнтами похилого віку. Жінки характеризувалися вищою концентрацією у крові ТТГ та ТЗвільний. Тоді як у чоловіків виявлено вищий рівень вмісту Т4вільний та концентрацію антитіл до тиреопероксидази .

Ключові слова: чоловіки, жінки, вік, тиреотропний гормон, тироксин вільний, трийодтиронін вільний, антитіла до тиреопероксидази, дисфункції щитоподібної залози

Summary

Mykhailiuk Ye. O. Age and sex features of biochemical blood parameters in individuals with thyroid dysfunction. Lutsk, 2023. 87 p.

The work aims to study the age and gender characteristics of biochemical blood parameters in individuals with thyroid dysfunction.

A predominance of women (83%) with thyroid dysfunction was established. The advanced age of the examinees can be considered a sensitive period of increasing the number of people with disorders of the endocrine gland function. For the group of women, we recorded significant age fluctuations in the number with a maximum in the elderly (61-75 years). In contrast, the number of disease cases among men did not depend on age. Using the method of immunochemiluminescence analysis based on the level of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (free T3), free thyroxine (free T4), subclinical hypothyroidism was established in 32% of patients, manifest hypothyroidism in 40% of subjects, subclinical thyrotoxicosis was recorded in 17% of men and women, and in manifest thyrotoxicosis was diagnosed in 11% of people. However, during the laboratory diagnosis of thyroid gland diseases, 52% of patients were characterized by elevated levels of antibodies to thyroperoxidase (AT to TPO). However, it is worth noting that in 48% of the examined blood pressure detections, TPO was not performed. A significantly higher TSH content in the blood of elderly patients compared to young persons was established. The analysis of the obtained results made it possible to establish a decrease in the

concentration of free triiodothyronine (free T3) in the blood of patients 45-60 years old, with a further age-related increase in the values of the indicator at 76-90 years old. Young subjects were characterized by the highest level of free thyroxine (free T4) content in the blood among all research age groups. A statistically significantly higher concentration of antibodies to thyroperoxidase was established in young people compared to elderly patients. Women were characterized by a higher concentration of TSH and free T3 in the blood. Whereas in men, a higher level of free T4 content and the concentration of antibodies to thyroperoxidase were found.

Keywords: men, women, age, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, free triiodothyronine, thyroid peroxidase antibodies, thyroid dysfunction.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	7
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	11
1.1 Анатомія і фізіологія щитоподібної залози	11
1.2 Гормони щитоподібної залози	22
1.3 Регуляція діяльності щитоподібної залози	32
1.4 Захворювання щитоподібної залози	34
1.5 Аутоімунний тиреоїдит	35
1.6 Гіпотиреоз	37
1.7 Синдром тиреотоксикозу	40
1.8 Лабораторна діагностика захворювань щитовидної залози, скринінг	42
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1 Контингент обстежуваних	60
2.2. Склад набору обладнання IMMULITE 2000 XPr	61
2.2 Калібрування приладу IMMULITE 2000 XPr	63
2.3 Контрольні матеріали	63
2.4 Імунохімілюмінесцентний аналіз (ІХЛА)	64
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	66
3.1. Вікова та статеві характеристики обстежуваних	66
3.2. Аналіз результатів дослідження рівня гормонів і антитіл у крові пацієнтів	67
3.3. Вікові та статеві особливості вмісту рівня гормонів і антитіл до тиреопероксидази в осіб із дисфункцією щитоподібної залози	69
ВИСНОВКИ	73

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	75
ДОДАТКИ.....	84

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ - антиген

АІТ - аутоімунний тиреоїдит

АКТГ - адренокортикотропний гормон

АТ - антитіла

АТ до ТГ - антитіла до тиреоглобуліну

АТ до ТПО - антитіла до тиреопероксидази

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ДТЗ - дифузний токсичний зоб

ІХЛА - імунохемілюмінісцентний аналіз

ЛГ - лютеїнезуючий гормон

ЛІС-лабораторна інформаційна система

мЕд / л - міжнародні одиниці

мРНК - матрична рибонуклеїнова кислота

ТГ - тиреоглобулін

ТПО - тиреоїдна пероксидаза

ТТГ - тиреотропний гормон

ТХ - тиреоїдит Хашимото

Т3 - трийодтиронін

Т4 - тироксин

ФСГ - фолікулостимулюючий гормон

ЩЗ - щитоподібна залоза

HLA (human leucocyte antigens) - людські лейкоцитарні антигени.

ВСТУП

Актуальність роботи. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) широко поширені в світі і є найбільш частою ендокринною патологією, особливо в регіонах із недостатнім вмістом йоду в навколишньому середовищі, до яких відноситься вся територія України.

В Україні зоб - збільшення щитоподібної залози - має як мінімум кожен п'ятий. Захворювання щитоподібної залози вражають людей вже в утробі матері. Саме під час вагітності організму як матері, так і плоду потрібні додаткові кількості гормонів ЩЗ. При недостатньому надходженні в організм вагітної йоду можливо отримати серйозні наслідки у формуванні нервової системи дитини. В останні роки відзначається зростання захворювань щитоподібної залози, які вражають людей найбільш молодого, репродуктивного і працездатного віку. В першу чергу сюди відноситься дифузний токсичний зоб і аутоімунний тиреоїдит, що викликають розвиток гіпотиреозу. Тривалий вплив несприятливих факторів навколишнього середовища призводить до того, що в старшій віковій групі особливо часто в щитоподібній залозі зустрічаються вузлові утворення. У 6 – 8% людей старше 50 років є гіпотиреоз - зниження функції ЩЗ.

Актуальність нашого дослідження обумовлена в першу чергу значним зростанням кількості населення за останні роки, які страждають захворюваннями щитоподібної залози. За даними ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) патологією ЩЗ страждає більше 200 мільйонів осіб. Тільки за останні 5 років абсолютний приріст числа нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах склав 16,7% серед чоловіків і 51,8% серед жінок [73].

Метою роботи є дослідження вікових та статевих особливостей біохімічних показників крові в осіб із дисфункцією щитоподібної залози.

Завдання дослідження:

- 1) освоєння методу ІХЛА (імунохемилюмінесцентний аналіз);

2) виявлення спектру гормонів і антитіл, специфічних при захворюваннях щитоподібної залози;

3) інтерпретація результатів лабораторних досліджень (тиреотропний гормон - ТТГ, тироксин вільний – Т4 вільний, трийодтиронін вільний – Т3 вільний, антитіла до тиреопероксидази – АТ до ТПО) у чоловіків та жінок різних вікових груп із захворюваннями щитоподібної залози.

Об’єкт дослідження – вікові та статеві особливості показників крові в осіб із дисфункцією щитоподібної залози.

Предмет дослідження – вміст у крові гормонів і антитіл, специфічних при дисфункції щитоподібної залози у чоловіків та жінок різних вікових груп.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані у ході дослідницької роботи результати можуть допомогти медичним працівникам під час діагностики та лікування осіб із дисфункцією щитоподібної залози з урахуванням віку та статевої приналежності пацієнтів. Отримані відомості можуть бути використані викладачами та студентами у процесі навчальної діяльності.

Наукова новизна. Встановлено переважання частки жінок (83%) із дисфункцією щитоподібної залози. Похилий вік обстежуваних можна вважати сенситивним періодом збільшення кількості осіб із порушеннями функції ендокринної залози. Для групи осіб жіночої статі нами зафіксовано значні вікові коливання чисельності із максимумом у похилому віці (61-75 років), тоді як кількість випадків захворювання в 3-поміж чоловіків не залежала від віку. Методом імунохімілюмінесцентного аналізу на основі рівня тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т3вільний), тироксину вільного (Т4вільний) у 32 % пацієнтів встановлено субклінічний гіпотиреоз, у 40 % обстежуваних – маніфестний гіпотиреоз, у 17 % чоловіків та жінок зафіксовано субклінічний тиреотоксикоз та у 11 % осіб діагностовано маніфестний тиреотоксикоз. Разом з тим, у ході лабораторної

діагностики захворювань щитоподібної залози 52 % пацієнтів характеризувалися підвищеними рівнями антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО). Проте варто зазначити той факт, що в 48% обстежуваних виявлення АТ до ТПО не проводили. Встановлено достовірно більший вміст ТТГ у крові пацієнтів старечого віку, порівняно з молодими обстежуваними. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити зменшення концентрації трийодтироніну вільного (Т3вільний) в крові пацієнтів 45-60 років із подальшим віковим підвищенням значень показника у 76-90 років. Обстежувані молодого віку характеризувалися найвищим рівнем вмісту тироксину вільного (Т4вільний) у крові з-поміж усіх дослідницьких вікових груп. Встановлено статистично достовірно вищу концентрацію антитіл до тиреопероксидази в осіб молодого віку, порівняно із пацієнтами похилого віку. Жінки характеризувалися вищою концентрацією у крові ТТГ та Т3вільний. Тоді як у чоловіків виявлено вищий рівень вмісту Т4вільний та концентрацію антитіл до тиреопероксидази .

Апробація результатів. Роботу апробовано на Міжнародній науковій інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (Випуск 100), Університет Григорія Сковороди в Переяславі, 27 грудня 2023 р.

Структура роботи. Магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів основної частини, висновків, списку використаних джерел та додатків.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Анатомія і фізіологія щитоподібної залози

Захворювання щитоподібної залози є одною з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, що обумовлено зростаючою поширеністю серед населення України тиреоїдної патології, високою частотою тимчасової і стійкої непрацездатності. За даними МОЗ України за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, а у структурі ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози складає 47,3 %.

Щитовидна залоза - це ендокринний орган невеликого розміру, розташований в ділянці ший. Складається з двох часток, які пов'язані між собою перешийком. Форма щитовидної залози схожа з метеликом, нижні роги короткі і широкі, а верхні високі, вузькі, що розходяться [42].

Дві бічні частки щитовидної залози мають верхні полюси, які доходять до середини висоти пластинок щитовидного хряща і нижні полюси, які досягають рівня п'ятого – шостого кільця трахеї, не доходячи на 2 – 2,5 см до вирізки грудини. Перешийок розташований вище 2-го або 3-го хрящів трахеї і становить 1,25 см як в поперечній, так і у вертикальній площинах. У деяких людей може бути третя частка щитовидної залози, відома як пірамідальна частка (зустрічається у 80% випадків). Це також конічна структура, яка простягається від перешийка до під'язикової кістки. Бічні частки залози покривають загальну сонну артерію, яремну вену, поворотний гортанний нерв, паращитовидні залози і примикають ззаду до стравоходу. Спереду щитовидна залоза прикрита грудиною - ключично-соскоподібним м'язом і підшкірним м'язом ший.

Маса щитоподібної залози залежить від віку людини, середня маса у дорослих становить – 15-25 г. В таблиці 1.1 подані данні щодо маси щитоподібної залози в різні вікові періоди.

Таблиця 1.1

Вікові зміни маси щитоподібної залози

Вік	новонароджені	6 міс	7-12 міс	До 2 років	3-4 років	5-10 років	11-15 років	16-20 років
Маса, гр.	1	2	3	4	7	10	10-15	15-25 10-20

На зовнішній капсулі щитоподібної залози, розміщені прищитоподібні залози (дві й більше з кожного боку). Це парні утвори розміром 0,5x0,3 см. Частіше прищитоподібні залози розташовані на рівні середньої третини бокових часток щитоподібної залози по її задньо-внутрішній поверхні, але можуть локалізуватися і біля верхнього або нижнього полюса часток, на їх передній поверхні, рідко – в самій паренхімі.

Кровопостачання відбувається за рахунок верхніх і нижніх щитоподібних артерій; венозна кров відходить по однойменних венах (системи верхньої порожнистої вени) [23].

На відміну від інших ендокринних залоз, які виділяють свої гормони безпосередньо в кров, щитовидна залоза зберігає свої гормони у фолікулах. Фолікули часто групуються разом, утворюючи численні часточки, які утворюють паренхіму кожної частки щитовидної залози. Часточки також розділені перегородками, які утворюються за рахунок частин навколишньої волокнистої капсули. Септи також діють як провідник для нервово-судинних і лімфатичних структур, щоб перетнути залозу. Завдяки зв'язкам капсула фіксує щитовидну залозу до перстнеподібного хряща і трахеї, що викликає зміщення залози при ковтанні разом із гортанню і трахеєю. Це дозволяє полегшити розпізнавання при пальпації навіть невеликих утворень у щитовидній залозі і дозволяє диференціювати нетиреоїдні утворення шиї. На рис. 1.1 зображено анатомічну і гістологічну будову щитовидної залози.

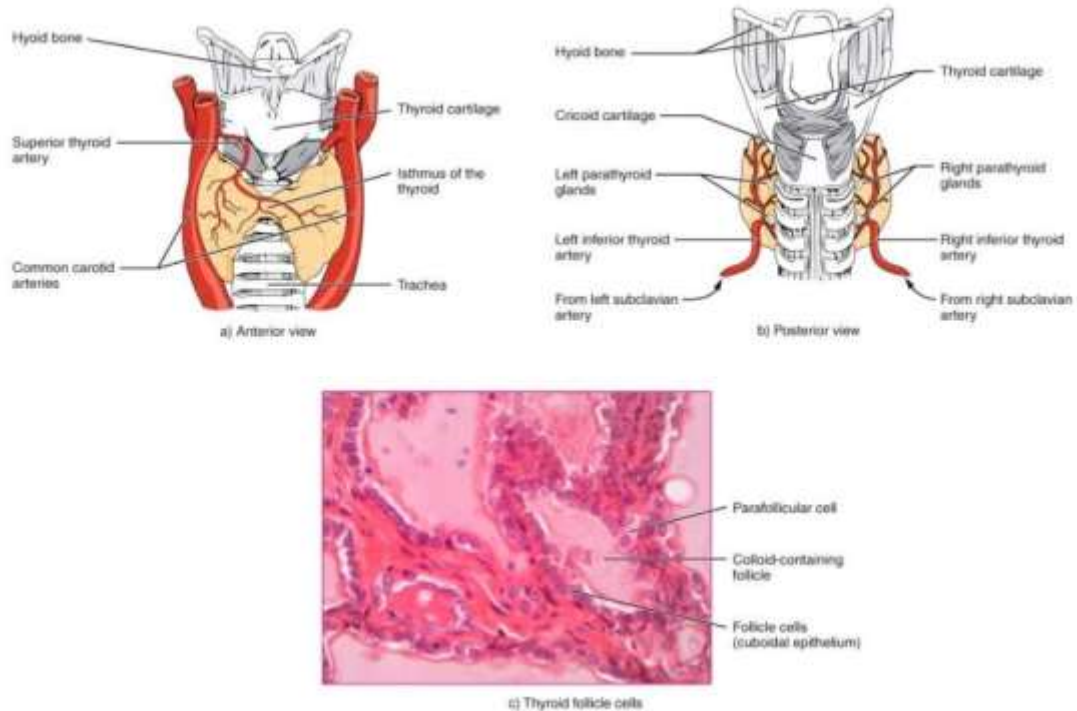


Рис. 1.1. Топографія розміщення щитоподібної залози. а) Вигляд спереду щитовидної залози. б) вигляд ззаду щитовидної залози. в) залозиста тканина складається переважно з фолікулів щитовидної залози [90].

Структурно-функціональною одиницею щитовидної залози є фолікул. Їх середній діаметр близько 50 мкм, переважно округла форма. Фолікули являють собою замкнуті бульбашки. Стінка фолікула утворена одношаровим епітелієм, що складається з тироцитів - основних клітин щитовидної залози. Тиреоїдні гормони тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3) продукуються, депонуються і секретуються тироцитами щитовидної залози. Ці гормони, особливо Т3, відіграють важливу роль у метаболічних та численних біологічних процесах [15].

Стінка фолікула має один шар епітеліальних клітин – тироцитів, а у просвіті міститься колоїд (Рис. 1.2). Епітеліальні клітини представлені 3 типами:

- Тип А - активні фолікулярні клітини, що вистилають фолікул і беруть участь у метаболізмі йоду і синтезі тиреоїдних гормонів;

- Тип В – малодиференційовані (камбіальні) клітини, що служать попередниками при утворенні А-клітин;
- Тип С - парафолікулярні клітини, розташовані між фолікулярними клітинами, беруть участь в синтезі кальцитоніну [67].

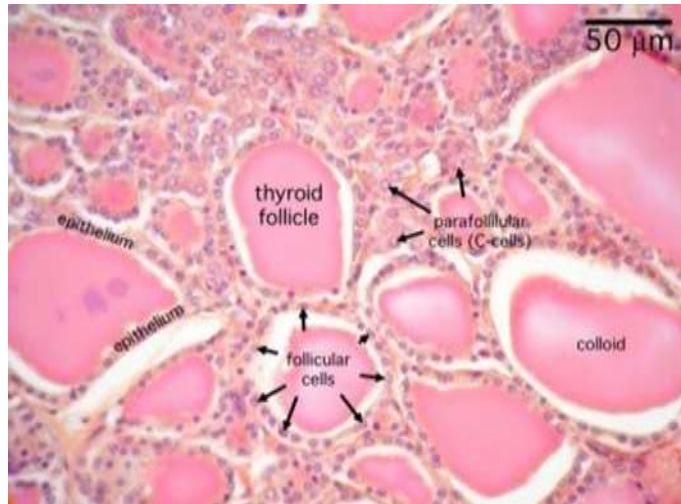


Рис. 1.2. Будова фолікулів щитоподібної залози [91].

Щитоподібна залоза секретує три основних гормони: трийодтиронін (Т₃), тироксин (Т₄) та кальцитонін.

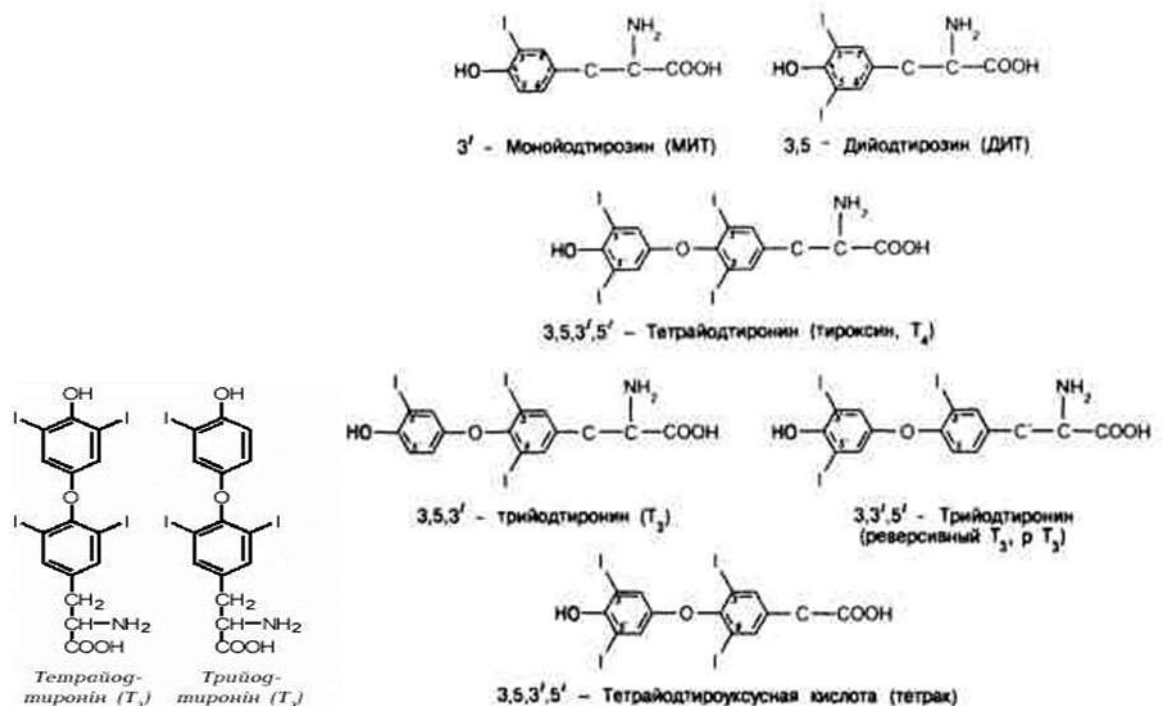


Рис. 1.3. Гормони щитоподібної залози [92].

Тироксин (Т4, тетраїодтиронін). Тироксин продукується А-клітинами ЩЗ з тирозину та атомів йоду. Лише незначна частина (0,03%) знаходиться у вільній формі, але саме він обумовлюють біологічну активність гормону. Максимальна концентрація тироксина впродовж дня визначається з 8-00 до 12-00 години, мінімальна вночі з 23-00 до 3-00 години. У чоловіків концентрація тироксина вища, ніж у жінок. Впродовж року максимальна концентрація тироксина спостерігається влітку, а мінімальна в період з вересня до лютого.

Трийодтиронін (Т3). Близько 80% загальної кількості трийодтироніну утворюється в результаті дейодування тироксина в периферичних тканинах (печінці та нирках), а 20% секретується ЩЗ. Вміст вільного трийодтироніну складає близько 0,3% від загального вмісту гормону в сироватці, трийодтиронін в основному пов'язаний з тироксинзв'язуючим глобуліном [32].

Трийодтиронін має сезонні зміни, а саме максимальна концентрація спостерігається з вересня до лютого, влітку ж мінімальна. Фізіологічне зниження трийодтироніну у чоловіків та жінок спостерігається після 65 років.

В таблиці 1.2 подана фізіологічна дія трийодтироніну та тироксину на органи та системи організму.

Таблиця 1.2

Біологічні ефекти трийодтироніну та тироксину

Органи та системи організму, метаболізм	Фізіологічна дія тиреоїдних гормонів
Вуглеводний обмін	Активація катаболізму глюкози
Ліпідний обмін	Активація ліполізу, збільшення екскреції холестерину з жовчю
Білковий обмін	Стимуляція синтезу білків
Основний обмін	Посилення основного обміну, посилення апетиту

Серцево-судинна система	Посилення хроно- та ізотропних функцій серця
Нервова система	Посилення ефектів симпатичної нервової системи, сприяння формуванню когнитивних функцій, забезпечення адекватної функції нейронів у дорослих,
Репродуктивна система	Регуляція фертильної функції та лактації
Опорно-руховий апарат	Регуляція дозрівання та формування скелету
Нирки	Зниження реабсорбції натрію

Основними компонентами, необхідними для утворення гормонів, є йод та амінокислота тирозин. Йод надходить в організм з їжею, водою. У крові сполуки йоду утворюють йодиди калію і натрію, які проникають в епітелій фолікулів залози. У клітинах фолікулів іони йоду перетворюються на атомарний йод під дією пероксидази і приєднуються до тиреоглобуліну або тирозину. Йодований тирозин не має гормональної активності, і є субстратом для утворення тиреоїдних гормонів Т3 і Т4 (результат з'єднання двох йодованих форм тирозину) (Рис. 1.4).

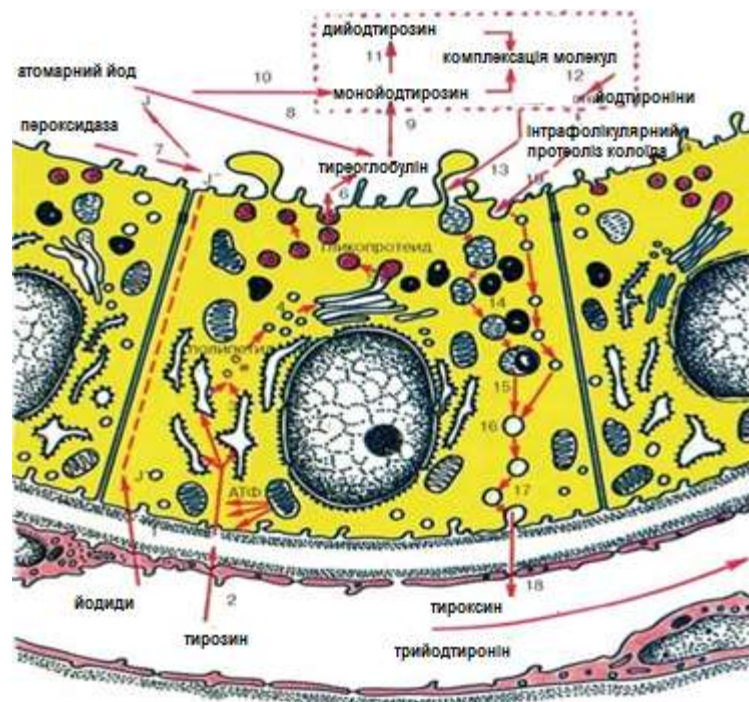


Рис. 1.4 Біосинтез гормонів тироцитами і їх виділення [93]:

1 - надходження йодидів у клітину; 2 - надходження тирозину та інших амінокислот; 3 - синтез білка на рибосомах гранулярної ендоплазматичної мережі; 4 - транспорт секрету з ендоплазматичної мережі в зону комплексу Гольджи; 5 - глікозилювання білка і транспорт глікопротеїду в складі секреторних гранул до апікальної цитолемми клітини; 6 - екзоцитоз секреторного продукту (тироглобуліну) в просвіт фолікула; 7 - окислення іонів йоду в атомарний йод під впливом ферменту пероксидази; 8 - 12 - стадії йодування тироглобулінов з утворенням йодтиронинів і йодтирозинів; 13 - фагоцитоз йодованого тироглобуліну; 14 - злиття крапель фагоцитированного колоїду з лізосою; 15 - протеоліз тироглобуліну ферментами лізосом; 16 - відщеплення тироксину і трийодтироніну; 17, 18 - надходження гормонів у кров; 19 - інтрафолікулярний протеоліз колоїду на поверхні тироцита, піноцитоз і інтрацелюлярний транспорт тиреоїдних гормонів (додатковий варіант гормонотранспорту); АТФ - аденозинтрифосфорна кислота[93].

Щитоподібна залоза також виділяє гормон під назвою кальцитонін, який виробляється парафолікулярними клітинами (також званими с-клітинами). Функція кальцитоніну полягає у зменшенні концентрації кальцію в крові та зменшенні резорбтивної активності остеокластів. Звичайно, кальцій має вирішальне значення для багатьох інших біологічних процесів. Це другий посланець у багатьох сигнальних шляхах і має важливе значення для скорочення м'язів, передачі нервових імпульсів і згортання крові. Тому не дивно, що рівень кальцію в крові жорстко регулюється ендокринною системою [55].

Порожнина фолікула щитовидної залози заповнена продуктом секреції тироцитів - колоїдом, який містить білки – тироглобуліни (беруть участь у формуванні гормонів щитовидної залози і є їх сховищем). А строма залози складається з пухкої волокнистої сполучної тканини, в якій часто виявляються огрядні клітини, лімфоцити, макрофаги.

Щитовидна залоза забезпечується кров'ю чотирьох артерій: двох верхніми щитовидними, правої і лівої, що беруть початок з підключичної артерії. Артерії залози сильно анастомозують між собою, це дає можливість при операціях перев'язувати кілька судин відразу і не побоюватися некрозу щитовидної залози. Артерії утворюють густу мережу дрібних артеріол, що розпадаються на капіляри, які оточують фолікули і тісно прилягають до фолікулярного епітелію. Щитовидна залоза має інтенсивний кровообіг, який значно перевершує всі інші органи і тканини. Венозний відтік з щитовидної залози здійснюється в *V. jugularis interna* (внутрішня яремна вена) і *V. brachiocephalicae* (плечоголова вена) [76].

Залоза має як симпатичну так і парасимпатичну іннервацію. Симпатичний гангліозний ланцюг являє собою двосторонньо спарений ряд вегетативних нервових волокон і пов'язаних з ними клітинних тіл, розташованих по обидві сторони хребетного стовпа. Вона підрозділяється на шийну, грудну, поперекову і крижову частини. Обидва симпатичні ганглії закінчуються як куприковий ганглії на куприку.

Шийний симпатичний ганглії далі підрозділяється на верхній, середній і нижній ганглії. Найбільшим з трьох гангліїв є верхній ганглії, що простягається від С1 до С3. Середній ганглії найчастіше зустрічається на С6, а нижній ганглії можна знайти на стику С7-Т1. Хоча всі три ганглії забезпечують автономну іннервацію щитовидної залози та її судинної системи, нижній ганглії утворює сплетення навколо нижньої щитовидної артерії. Це сплетення також взаємодіє із зовнішніми та зворотними гортанними нервами, що також забезпечує парасимпатичну іннервацію. Парасимпатична іннервація залози здійснюється гілками блукаючого нерва - верхнім гортанним і поворотним гортанним нервами. Середня вага щитовидної залози дорослої людини становить 15-30 грам [34].

Регуляція синтезу і секреції тиреоїдних гормонів здійснюється через гіпоталамо-гіпофізарну систему. Тиреоліберин - основний гормон

гіпоталамуса, який постійно вивільняється через цАМФ та викликає секрецію із клітин аденогіпофіза тиреотропіну (ТТГ). Гальмує цей процес соматостатин. Секреція тиреоліберину і ТТГ досить постійна і підвищується при зниженні температури навколишнього середовища. ТТГ взаємодіє з рецепторами мембрани епітеліальних клітин фолікулів та через посередники стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів. При цьому відбувається захоплення йодиду щитоподібною залозою, синтез тиреоглобуліну, гідроліз молекул тиреоглобуліну, що знаходились у фолікулах, секреція Т4 і Т3 у кров

Оцінка фізикального обстеження починається із зовнішнього огляду. Зовнішній огляд дозволяє встановити характерні для порушення функції щитоподібною залози (тиреотоксикоз, гіпотиреоз) клінічні прояви. А саме, вигляд хворого – спокійне обличчя при еутиреоїдному стані, амімічне, одутле при гіпотиреозі, неспокійне, худорляве з широко розкритими очима та переляканим поглядом - при тиреотоксикозі. При огляді пацієнта із загроюдинним зобом іноді видно набухання підшкірних вен шиї, синдром Бернара-Горнера (птоз, міоз, енофтальм) при здавленні симпатичного стовбура [48].

Способи огляду щитоподібною залози:

- пацієнта слід попросити стояти або сидіти, дивлячись уперед. М'язи шиї повинні бути розслаблені, а шия – злегка розігнута. Необхідно розпочати огляд шиї на 2 см вище ключиць, намагаючись побачити нижні краї ЩЗ між груднино-ключично-соскоподібними м'язами. Потім слід оглянути перешийок залози (нижче перснєподібного хряща). На закінчення можна побачити верхні краї ЩЗ (поруч з виступаючим щитоподібним хрящем).

- попросити хворого трохи закинути голову (розігнувши шию приблизно на 10°). При цьому низько розташована ЩЗ піднімається вгору, шкіра над нею натягується, і залоза краще візуалізується.

- огляд залози збоку дозволяє помітити можливі аномалії чи випинання [55].

Наприкінці потрібно оцінити стан вен шиї і відзначити всі можливі патологічні зміни.

При огляді щитоподібної залози можна визначити:

- розташування залози,
- її розміри,
- форму,
- симетричність,
- стан поверхні,
- ступінь рухливості залози при ковтанні.

Симптоми, які спостерігаються при захворюваннях щитоподібної залози.

Симптом Мараньйона - це почервоніння (іноді зі сверблячкою) шкіри, розташованої безпосередньо над ЩЗ. Симптом спостерігається при ДТЗ.

Симптом Пембертона Для перевірки даного симптому слід попросити пацієнта підняти руки над головою. Якщо впродовж трьох хвилин нічого не відбувається, симптом вважається негативним. Навпаки, симптом вважається позитивним, якщо у хворого розвивається синюшне або рожеве забарвлення шиї і/або обличчя внаслідок венозного застою, відчуття тяжкості в голові, запаморочення або закладеність у вухах. Це зумовлено обструкції верхньої порожнистої вени позаключичним зобом. Іншими словами, зоб що закриває вхід у порожнину грудної клітки і перешкоджає венозному відтоку [28].

Пальпація щитоподібної залози виконується різними способами, включаючи пальпацію однією або двома руками з переднього чи заднього доступу. Більшість фахівців віддає перевагу пальпації щитоподібної залози з переднього доступу. Стоячи обличчям до хворого, пальпують кожну частку залози великим і вказівним пальцями однієї руки або двома руками. Залозу можна пальпувати двома руками із заднього доступу. Лікар стає за спиною

хворого і кладе кінчики других і третіх пальців обох рук на середню лінію шиї. Вони повинні розташовуватися на ширину пальця (2 см) вище вирізки груднини і на 1,5 см всередину від медіального краю груднино-ключично-соскоподібного м'яза. З цього положення спочатку намагаються визначити перешийок (нижче перснєподібного хряща і вище вирізки груднини), а потім пальпують частки щитоподібної залози [33]. Як і при візуальному огляді, невелике згинання і поворот шиї можуть сприяти виявленню інфільтрату, вузла або асиметрії залози. Наприклад, щоб краще пальпувати праву частку ЩЗ, слід попросити хворого зігнути голову і повернути її праворуч. Протилежна дія виконується при пальпації лівої частки. І, нарешті, можна попросити пацієнта зробити декілька ковтальних рухів, одночасно пальпуючи залозу, яка рухається.

Пальпувати нормальну щитоподібну залозу не завжди вдається. ЩЗ масою 15–20 г (верхня межа норми) важко пальпується, а менша за масою (10–15 г) залоза зовсім не палькується. Проводячи пальпацію щитоподібної залози треба звернути увагу на наступні характеристики:

- розміри залози;
- характер збільшення ЩЗ (дифузне, вузлове або змішане);
- властивості поверхні - гладка чи покрита буграми;
- консистенція (м'яко-еластична або щільна);
- рухливість;
- спаяність з оточуючими тканинами;
- відчуття пацієнта при проведенні пальпації [60].

Класифікація розмірів зобу (ВООЗ, 2001 р.)

0 ступень – зобу немає. Нормальні розміри щитоподібної залози - пальпаторно кожна доля щитоподібної залози не перевищує розмір дистальної фаланги великого пальця обстежуємого

I ступень – Щитоподібна залоза не видна на око, але видима при ковтанні. Розміри кожної долі більше від дистальної фаланги великого

пальця. При цьому пальпується один чи декілька вузлів на тлі не збільшеної залози.

II ступень – Зоб пальпується і видимий оком (рис. 1.5).



Рис. 1.5. Зоб II ступеня [94].

Перкусія щитоподібної залози. За допомогою визначають межі та локалізацію залози. Найбільш інформативний цей метод обстеження у хворих з заградним і внутрішньогрудним зобом.

В діагностиці захворювань щитоподібної залози аускультация має обмежене значення. Аускультацию проводять над областю ЩЗ фонендоскопом. Наявність шумів спостерігається при тиретоксикозі, які обумовлені посиленням кровотоку. У хворих на тиретоксикоз аускультативно виявляється постійний шум на рівні верхнього полюса залози, що посилюється під час систоли. При здавленні збільшеною залозою трахеї аускультативно визначається свистячий звук [34].

1.2 Гормони щитоподібної залози

Гормони ЩЗ необхідні для нормального росту і розвитку організму і багатосторонньо впливають на процеси метаболізму. Тиреоїдні гормони впливають на клітини-мішені і здійснюють свої біологічні ефекти шляхом

з'єднання з рецепторами всередині клітин, активацію комплексу гормон-рецепторів, його міграцію в ядро клітини і активацію синтезу потрібних ферментів. Їх головний і очевидний вплив на метаболізм полягає в стимуляції рівня основного обміну [47].

Тиреотропний гормон (ТТГ)

Тиреотропний гормон синтезується базофільними клітинами аденогіпофіза. Молекула ТТГ складається з двох ланцюгів: альфа (α) і бетта (β). Ланцюг- α ідентичний за амінокислотним складом α -ланцюга ЛГ, ФСГ і ХГЧ. Імунобіологічна та біологічна специфічність ТТГ визначається β -ланцюгом.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту ТТГ є:

- скринінгове дослідження ТТГ (його рекомендується проводити не тільки у вагітних і новонароджених, а й у дорослих у віці старше 35 років (жінки) і 50 років (чоловіки) з інтервалом в 5 років);
- діагностика порушень функцій ЩЗ;
- підтвердження діагнозу і диференціювання форм центрального і периферичного гіпо- або гіпертиреозу;
- підозра на аутоімунний тиреоїдит і рак щитовидної залози (в динаміці захворювання).
- скринінг вродженого гіпотиреозу [37].

Якщо проводиться скринінг на дисфункцію щитовидної залози за відсутності патології гіпоталамуса або гіпофіза, то аналіз сироваткового тиреотропного гормону (ТТГ) зазвичай є початковим лабораторним тестом. Пригнічений або підвищений рівень ТТГ підтверджує наявність дисфункції щитовидної залози, але не її причину. Зміни рівня ТТГ можуть бути попереджувальним сигналом до того, як фактичний рівень гормонів щитовидної залози в організмі стає занадто високим або занадто низьким. Високий рівень ТТГ вказує на те, що щитовидна залоза не виробляє достатньої кількості тиреоїдних гормонів (первинний гіпотиреоз).

Протилежна ситуація, коли рівень ТТГ низький, зазвичай вказує на те, що щитовидна залоза виробляє занадто багато тиреоїдного гормону (гіпертиреоз). Іноді низький рівень ТТГ може бути наслідком аномалії в гіпофізі, що попереджує його від створення достатньої кількості ТТГ для стимуляції щитовидної залози (вторинний гіпотиреоз). У більшості здорових людей значення ТТГ в межах норми означає, що щитовидна залоза функціонує нормально. У більшості довідкових лабораторій нормальний діапазон рівня ТТГ становить від 0,4 до 4,0 мМО/л [27].

В ході епідеміологічного дослідження NHANES-III було доведено, що ТТГ в інтервалі 2,0-4,0 мОд/л визначається лише у 5% популяції, причому з підвищеною поширеністю носійства антитіл до ЩЗ. Було висловлено припущення, що особи з рівнем ТТГ, що перевищує 2,5-3,0 мОд/л, знаходяться або на ранній стадії розвитку гіпотиреозу, або мають високий ризик його розвитку. Національною академією клінічної біохімії США в таких випадках рекомендована повторна оцінка рівня ТТГ через 3 тижні та/або визначення рівня АТ до ТПО. В деякій літературі по темі "Клінічна ендокринологія" з'являлися міркування про те, що 0,4-2,5 мОд/л відображає референсний діапазон для рівня ТТГ. Розгорнулося обговорення доцільності зниження верхньої межі референсних значень ТТГ. Інтервал ТТГ 0,4-2,5 мОд/л ряд авторів розглядають в якості цільового при замісної терапії тироксином (L-T4). Одним з факторів, яким при обговоренні цієї проблеми приділяють недостатньо уваги, є добові ритми секреції ТТГ. При нормальній функції ЩЗ коливання рівня ТТГ можуть досягати 1,0-3,0 мОд/л. За літературними даними найвищі концентрації ТТГ припадають на 2-4 години ночі, мінімальні – на післяполудневий час [18].

Основна функція ТТГ в організмі - підтримка структури і функціональної активності ЩЗ. ТТГ регулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів.

Кількісне визначення ТТГ є основним методом діагностики функціонального стану ЩЗ. Показаннями до проведення аналізу ТТГ є: зоб, виявлення прихованого гіпотиреозу, затримка розумового і статевого розвитку у дітей, ідіопатична гіпотермія, безпліддя, гіперпролактинемія, депресія, контрольне дослідження при виявленому дифузному токсичному зобі (ДТЗ) (1,5-2 роки 1-3 рази/місяць), контрольне дослідження при виявленому гіпотиреозі (довічно 1-2 рази/рік), скринінг вродженого гіпотиреозу, імпотенція і зниження лібідо, серцеві аритмії, міопатія, спостереження за станом хворого після гормонозамісної терапії. При підготовці до дослідження напередодні взяття крові для визначення ТТГ у пацієнтів необхідно виключити фізичні навантаження, емоційне напруження, куріння. Взяття крові проводиться натщесерце, останній прийом їжі повинен бути за 12 годин до здачі аналізу. Дозволяється пити негазовану воду [44].

Вільні Т4 і Т3 циркулюють в периферичній крові, пов'язані з білками (тироксинзв'язуючий глобулін - ТСГ, преальбумін і альбумін). Приблизно 99,97% Т4 і 97% Т3 пов'язані з білками. Однак, тільки «вільна» фракція активна - Т3 в. і Т4 в. тому, будь-які зміни білків (кількісні або якісні) зв'язують тиреоїдні гормони, будуть призводити до змін рівнів циркулюючих гормонів щитовидної залози.

Визначення рівня Т4 вільного є аналізом вибору для оцінки відхилення від норми рівня ТТГ. Йому віддається перевага в порівнянні з визначенням рівня Т4 загального. Визначення рівня вільної фракції Т3 краще, ніж визначення рівня загального Т3, проте деякі наявні на ринку аналізи для визначення рівня вільного Т3 є варіабельними і ненадійними.

Рівень Т3 в. вимірюють при проведенні оцінки пацієнтів з тиреотоксикозом, і в разі, коли рівень Т4 вільний не підвищений при наявності субнормального рівня ТТГ. Визначення рівня Т4 вільного і Т3 вільного є хорошим показником функції щитовидної залози, а також не залежить від концентрації білків, що зв'язують тиреоїдні гормони. Зазвичай

нормальний діапазон для Т4 вільного становить від 12 до 30 пмоль/л (від 0,9 до 2,3 нг/дл), а для Т3 вільного - від 2 до 7 пмоль/л (від 230 до 420 пг/дл) [56].

Для визначення гормональної функції ЩЗ в клініко-діагностичних лабораторіях визначають вміст ТТГ, Т4 і Т3. При субклінічному гіпертиреозі рівні концентрацій загальних Т3 і Т4 залишається в нормі, а вміст вільного Т4 зростає в кілька разів. У пацієнтів з явним гіпотиреозом концентрація загального і вільного Т4 знижена; при субклінічній формі знижується тільки вміст вільної форми гормону. Саме тому визначення концентрації вільного Т4 має велике значення для ефективної діагностики. Для адекватної оцінки гормональної функції ЩЗ слід використовувати результати аналізу Т4 в., оскільки він не залежить від концентрації тироксинзв'язуючих білків.

Вимірювання вільного Т4 використовують для моніторингу лікування пацієнтів з тиреотоксикозом, так як він швидше, ніж ТТГ, реагує на тиреостатичну терапію. Аналіз вільної фракції Т3 дозволяє виявити етап послідовного розвитку гіпотиреозу і призначити хворому адекватне лікування [30].

Аутоантитіла до тиреоїдної пероксидази

Тиреоїдна пероксидаза - фермент, що складається з 933 амінокислотних залишків. Молекули ТПО вбудовуються в мембрану тиреоїдної клітини так, що їх основна частина знаходиться в позаклітинному просторі. Фермент відіграє ключову роль у синтезі тиреоїдних гормонів. Зв'язування ТПО з аутоімунними антитілами призводить до її нейтралізації і тим самим до зниження функції залози.

АТ до ТПО здатні фіксувати комплемент і проявляти цитотоксичні властивості в культурі тиреоцитів, що в свою чергу призводить до убитку клітин ЩЗ і може обумовлювати появу гіпотиреозу. Наявність аутоантитіл до ТПО взаємопов'язане з лімфоїдною інфільтрацією в ЩЗ і не залежить від форми її ураження: ТХ, ДТЗ, багатовузловий еутиреоїдний зоб. При ТХ високі титри антитіл до ТПО присутні частіше, ніж при ДТЗ. Вважають, що

титри антитіл до ТПО відображають вираженість аутоімунної агресії краще, ніж концентрація інших антитіреїодних антитіл [64].

Кому показаний аналіз на антитіла до ТПО:

- особам, з виявленим гіпотиреозом для з'ясування причини.
- особам, зі збільшеними розмірами щитовидної залози з метою з'ясування причини.
- особам, які приймають препарати інтерферону і літію і таких препаратів, як аміодарон.
- жінкам, у яких під час вагітності виявлено рівень ТТГ вище 2,5 мОд / л. Якщо АТ до ТПО будуть підвищені, то це буде ще один аргумент до призначення замісної терапії.

Високі титри антитіл до ТПО говорять про процес імуногенного руйнування тканини ЩЗ. Отже, наявність у обстежуваних осіб антитіл до ТПО є показником зниження гормонпродукуючої активності залози і прогностичним маркером розвитку гіпотиреозу [50].

Тироксин (Т4) продукується А- клітинами ЩЗ з тирозину та атомів йоду. Лише незначна частина (0,03% Т4) знаходиться у вільній формі, але саме він обумовлюють біологічну активність гормону. Вміст в крові загального тироксину (Т4) у здорових осіб знаходиться в діапазоні 64-146 нмоль / л. Концентрація вільного Т4 не залежить від концентрації зв'язуючих білків і становить 11-25 пмоль / л.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту тироксину Т4 є:

- Діагностика гіпер - або гіпофункції ЩЗ;
- Спостереження за станом хворого під час лікування

Клінічне значення визначення рівня тироксину (Т4) в діагностики захворювань ЩЗ:

- При гіпертиреозі концентрації вільного Т4 підвищена, концентрація ТТГ- знижена;

- При «ізолюваному» Т3 гіпертиреозі концентрація вільного Т4 може бути підвищена, а концентрація загального Т4 не перевищує норми;
- На початковій стадії гіпотиреозу концентрація свТ4 знижується раніше концентрації загального Т4. Діагноз підтверджується в разі підвищення концентрації ТТГ або позитивної відповіді на ТРГ-стимулюючий тест [44].

Трийодтироніну (Т3) Близько 80% загальної кількості Т3 утворюється в результаті дейодування Т4 в периферичних тканинах (печінці та нирках), а 20% секретується ЩЗ. Вміст Т3Віл. складає близько 0,3% від загального вмісту гормону в сироватці, як і в разі Т4віл., вміст Т3віл. не залежить від концентрації зв'язуючих білків. Т3 в основному пов'язаний з тироксинзв'язуючим глобуліном.

Вміст в крові загального Т3 у здорових осіб знаходиться в діапазоні 1,8- 2,8 нмоль / л. Концентрація вільного Т3 не залежить від концентрації зв'язуючих білків і становить 4,49-9,3 пмоль / л. Зміни рівня трийодтироніну надані в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

**Фізіологічні стани та захворювання, що призводять до зміни рівня
трийодтироніну в крові**

Зниження Т3	Збільшення Т3
Чоловіки і жінки старше 65 років	При наростанні ваги тіла
Втрата ваги у пацієнтів	При фізичних вправах
Погане харчування з низьким вмістом білків, низькокалорійна дієта	Під час вагітності (особливо в 3-му триместрі)
Після абортів	При гемодіалізі
У недоношених новонароджених	При гемодіалізі
При гострих захворюваннях	
Електроімпульсна терапія	
Гіпертермія	
Плазмаферез	

Маркери аутоімунної патології тиреоїд-специфічні антитіла. Більшість гіпер- і гіпофункцій ЩЗ є аутоімунні захворювання. Найбільш добре відомими компонентами щитовидної залози є тиреоглобулін (ТГ), фермент тиреоїдна пероксидаза (ТПО) і рецептори до ТТГ, до яких відбуваються подібні імунні реакції і виробляються антитіла [20].

Ат-ТГ - це антитіла до ТГ - попереднику гормонів щитовидної залози (Т3 і Т4). Антитіла зв'язують тиреоглобулін, порушуючи синтез гормонів і викликаючи тим самим гіпотиреоз. Визначення антитіл до ТГ проводиться для оцінки вираженості аутоімунних реакцій при захворюваннях щитовидної залози. Антитіла до ТГ є маркером аутоімунного хронічного тиреоїдиту (хвороба Хашимото), хвороби Грейвса і ідіопатичною мікседеми. Антитіла до тиреоглобуліну виявляються у хворих на рак щитовидної залози при наявності регіонарних метастазів [16].

Антитіла до тиреоїдної пероксидази (Ат-ТПО)

Тиреоїдна пероксидаза це білок, який грає важливу роль в процесі йодування гормонів Т3 і Т4 і є основним компонентом тиреоїдного мікросомального антигену. За допомогою тиреопероксидази і перекисню водню йодид повинен бути окислен до активної форми для подальшого використання для синтезу тиреоїдних гормонів. Активованій таким чином йодид (I⁺) здатний йодувати молекулу тирозину з утворенням монойодтірозіна або дийодтірозіна. Інгібування специфічними аутоантителами (анти-ТПО) активності пероксидази знижує синтез тиреоїдних гормонів і, таким чином, призводить до гіпотиреозу.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту Ат-ТПО і Ат-ТГ є:

- Хронічний тиреодит (типу Хашимото);
- Гіпертиреоз у новонароджених;
- Гіпертиреоз (Базедова хвороба) [8]

Антитіла до рецептора ТТГ. Антитіла до рецепторів ТТГ грають помітну роль в патогенезі аутоімунних запальних процесів у ЩЗ і можуть безпосередньо стимулювати функцію ЩЗ, або блокувати біологічні ефекти ТТГ. Тест визначення АТ-рТТГ володіє високою специфічністю (97-100%).

Основні показання для визначення рівня АТ-рТТГ:

- диференціальна діагностика причин тиреотоксикозу;
- тиреотоксикоз у вагітних;
- у жінок з ремісією гіпертиреозу, які планують вагітність;
- неонатальний гіпертиреоз;
- для вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів з гіпертиреозом;
- для прогнозування термінів і тривалості консервативної терапії [18].

Це дослідження незамінне при прогнозуванні перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування. Так, при проведенні консервативної терапії тиреотоксикозу у пацієнтів контроль рівня АТ-рТТГ дає змогу визначити ймовірність настання ремісії або рецидиву. Ризик рецидиву зростає при підвищеному рівні даних антитіл. Особливе значення має підвищення рівня АТ-рТТГ в III триместрі вагітності вагітних з гіпертиреозом бо ці антитіла можуть проникати через фетоплацентарний бар'єр, впливаючи на плід, сприяти розвитку пренатального та неонатального гіпотиреозу. Дослідження титрів АТ-рТТГ у новонароджених використовується для диференціальної діагностики імунного неонатального гіпотиреозу з іншими формами цього захворювання. Частота виявлення антитіл при аутоімунних запальних процесів щитоподібної залози представлені у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Частота виявлення антитіл при аутоімунних запальних процесів
щитоподібної залози

Стан	АТ-ТПО	АТ-ТГ	АТ-рТТГ
Хронічний тиреодит	95%	70%	100%
Дифузний токсичний зоб	70%	30%	90%
Здорові люди	3%	1%	2%

Гіпотиреоз - клінічний синдром, спричинений тривалим, стійким дефіцитом гормонів щитоподібної залози в організмі або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні.

- Загальні симптоми: збільшення маси тіла, загальна слабкість, втомлюваність і зниження працездатності, сонливість, відчуття холоду, мерзлякуватість.
- Ураження шкіри: шкіра суха, з жовтуватим відтінком, гіперкератоз епідермісу, напр., на ліктях (синдром Бера); підшкірний набряк, сухе, ламке, рідке волосся, іноді – втрата брів.
- Зміни у системі кровообігу: брадикардія, приглушені тони серця; низький артеріальний тиск, рідше – гіпертензія.
- Зміни у дихальній системі: хриплий, глухий голос (потовщення голосових складок, збільшення язика); зменшення глибини і частоти дихання;
- Зміни у травній системі: хронічний закреп.
- Зміни у нервовій системі: парестезії, слабкість рефлексів, іноді – ослаблення слуху.
- Зміни у репродуктивній системі: у жінок – порушення менструального циклу (скорочення тривалості циклу, рясні менструації),

безпліддя, невиношування вагітності; у чоловіків – зниження лібідо та іноді еректильна дисфункція.

- Психічні розлади: зниження здатності сконцентруватися, погіршення пам'яті, депресія.

1.3 Регуляція діяльності щитоподібної залози

Регуляція діяльності щитоподібної залози відбувається завдяки гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі.

Гіпоталамус

У преоптичній області гіпоталамуса відбувається вироблення ТТГ-релізинг гормону (ТТГ - РГ), який регулює викид тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом. ТТГ-РГ, подібно до інших релізинг-факторів, епізодично секретується як вдень, так і вночі, але його пік припадає на години, що безпосередньо передують сну. Протягом ночі його рівень постійно знижується. Крім добових циклів, секреція ТРГ змінюється при стресі і в процесі адаптації до низьких температур [29].

Естрадіол і ряд оральних контрацептивів потенціюють дію гормону ТТГ-РГ і призводять до підвищеного викиду ТТГ. Пульсації концентрації ТТГ-РГ надають регуляторний вплив на синтез пролактину.

Кортизол, дофамін і гормон росту, навпаки, пригнічують секрецію ТРГ.

Гіпофіз

Головним регуляторним пептидним гормоном для щитовидної залози є тиреотропний гормон (ТТГ), що виробляється в передній частці гіпофіза. ТТГ має спільний з гонадотропінами (ФСГ, ЛГ) і пролактином α -ланцюг, чим в чималому ступені пояснюється взаємний вплив статевих залоз і щитовидної залози. Для нормального функціонування тироциту необхідна постійна стимуляція з боку ТТГ [34].

Біологічний ефект ТТГ на клітини реалізується через рецептор до ТТГ, розташований на мембрані. Рецептор має досить складну будову. ТТГ-

рецепторний комплекс викликає відповідні біологічні реакції за допомогою не менше чотирьох внутрішньоклітинних посередників, в т.ч. ц - АМФ; діацилгліцеролу і т. д.

При аутоімунній відповіді може відбуватися вироблення аутоантитіл, що зв'язуються з рецепторами до ТТГ. Ці антитіла можуть стимулювати клітини, як і ТТГ. Наприклад, при хворобі Грейвса, з крові практично повністю зникає «нормальний» ТТГ, проте щитовидна залоза активується імуноглобулінами, що зв'язуються з рецептором до ТТГ. В даний час описані і антитіла, що блокують рецептор до ТТГ [45].

Щитоподібна залоза

Основним тиреоїдним гормоном, що виділяється щитовидною залозою, є тироксин, який також називають Т4, оскільки він містить чотири атоми йоду. Для того, щоб докласти свої впливи, Т4 перетворюється в трийодотиронін (Т3) видаленням атома йоду. Це відбувається головним чином в печінці.

Кількість Т4, що виробляється щитовидною залозою, контролюється іншим гормоном, який виробляється в аденогіпофізі, розташованому в основі мозку, який називається тиреотропним гормоном (скорочено ТТГ). Кількість ТТГ, яку гіпофіз посилає в кров, залежить від кількості Т4, яку бачить гіпофіз. Якщо гіпофіз бачить дуже мало Т4, то він виробляє більше ТТГ, щоб «сказати» щитовидній залозі, що потрібно виробляти більше Т4. Як тільки Т4 знаходиться в крові на нормальному рівні, вироблення ТТГ аденогіпофізом вимикається.

ТТГ звільняється з гіпофіза у відповідь на вплив гіпоталамічного гормону, СТГ-РГ стимулює синтез і вивільнення гормонів ЩЗ. Вивільнення ТТГ пригнічується гормонами ЩЗ, які знижують чутливість гіпофіза до дії ТТГ-РГ. Вони можуть також пригнічувати вивільнення ТТГ-РГ гіпоталамусом [56].

1.4 Захворювання щитоподібної залози

Захворювання щитовидної залози поряд з цукровим діабетом є найчастішими ендокринними захворюваннями. Їх можна діагностувати за клінічною картиною, фізикальними дослідженнями, вимірюваннями концентрації гормонів щитовидної залози та зв'язуючих білків у плазмі, а також гіпофізарною секрецією ТТГ [67].

Найчастішими захворюваннями щитовидної залози є її дифузні або вузлові збільшення, які особливо поширені в районах ендемічної нестачі йоду. Збільшення тканини щитовидної залози (вузол) найчастіше відбувається внаслідок нестачі йоду в щитовидній залозі, що активує різні фактори росту. Всупереч колишнім уявленням ТТГ відіграє в даному випадку підлеглу патогенетичну роль по відношенню до факторів росту. При вузлах в щитовидній залозі мова йде в основному про аденоми, які автономно продукують гормони щитовидної залози, в рідкісних випадках – про карциноми.

Виділяють різні типи порушень щитовидної залози, які впливають або на її структуру, або на функцію. Існують певні види порушень щитовидної залози, які включають в себе: тиреотоксикоз, гіпотиреоз, зоб, тиреоїдну неоплазію і гіперплазію, тиреоїдити [45].

Синдром тиреотоксикозу:

1. Тиреотоксикоз, обумовлений підвищеною продукцією гормонів ЩЗ
 - а) хвороба Грейвса (у пацієнтів утворюються аутоантитіла до білкового рецептора ТТГ. Зв'язування з рецептором призводить до тривалої стимуляції щитовидної залози).
 - б) багатовузловий токсичний зоб.
2. Тиреотоксикоз, обумовлений продукцією тиреоїдних гормонів поза ЩЗ (хоріонепітеліома).
3. Тиреотоксикоз, не пов'язаний з гіперпродукцією гормонів ЩЗ
 - а) медикаментозний тиреотоксикоз

б) тиреотоксична фаза деструктивних тиреоїдитів (підгострий, післяпологовий).

Синдром гіпотиреозу.

1. Первинний гіпотиреоз - синдром стійкого недоліку тироксину і трийодтироніну, викликаного деструктивними процесами в тканинах органу.

а) субклінічний гіпотиреоз (ТТГ збільшено, Т4 в. і Т3 в. в нормі).

Відсутні клінічні прояви.

б) маніфестний гіпотиреоз (ТТГ збільшено, Т4 в. і Т3 в. знижені).

Характерні клінічні прояви.

2. Вторинний гіпотиреоз - хвороба, що розвивається на тлі порушень в роботі гіпофіза і його пошкоджень.

3. Третинний гіпотиреоз - патологічний процес, спровокований порушеннями в роботі гіпоталамуса [22].

Захворювання ЩЗ, що протікають без порушення функції зобу – це збільшення обсягу ЩЗ.

1. Еутиреоїдний зоб

а) зоб, обумовлений порушенням синтезу тиреоїдних гормонів (спорадичний зоб)

б) зоб, обумовлений зобогенними речовинами (тиреостатики, флавоноїди).

2. Тиреоїдна неоплазія і гіперплазія

а) доброякісні утворення (гіперплазія, аденома, кіста).

б) злоякісні пухлини (папілярний рак, фолікулярна карцинома, медулярна карцинома, анапластична карцинома).

3. Тиреоїдити (гострий, підгострий, хронічний).

1.5 Аутоімунний тиреоїдит

До двох основних аутоімунних захворювань щитовидної залози належать хвороба Грейвса та аутоімунний тиреоїдит. Обидва ці

захворювання характеризуються інфільтрацією щитовидної залози Т- і В-клітинами, що реагують на антигени щитовидної залози, продукцією тиреоїдних аутоантитіл і порушенням функції щитовидної залози (гіпертиреоз при хворобі Грейвса і гіпотиреоз при АІТ) [56].

Аутоімунний тиреоїдит - хронічне аутоімунне захворювання щитовидної залози з наявністю запального процесу, утворенням антитіл до тканини щитовидної залози (АТ до ТГ і АТ до ТПО). Поширеність АІТ коливається від 0,1 до 1,2% у дітей і до 11% у жінок старше 60 років. У чоловіків дана патологія зустрічається в 4-8 разів рідше, в порівнянні з жінками. Загальна поширеність досягає піку в дорослому віці.

Основні форми АІТ: гіпертрофічна форма - зоб Хашимото, атрофічна форма - первинна мікседема.

Виділяють три групи етіологічних факторів: зовнішні, внутрішні і захворювання, при яких може також розвиватися АІТ. Внутрішніми етіологічними факторами є спадкові та схильні фактори.

До зовнішніх етіологічних факторів відносяться: забруднення навколишнього середовища відходами промислових підприємств, використання отрутохімікатів в сільському господарстві, стреси, лікування препаратами літію, тривалий прийом надмірної кількості йоду [33].

Захворювання щитовидної залози, при яких може розвинути АІТ: дифузний токсичний, ендемічний та спорадичний зоб, аденома та рак щитовидної залози.

Функція щитовидної залози при АІТ варіабельна, спочатку може бути еутиреоз, в дебюті захворювання гіпертиреоз, в подальшому функція щитовидної залози знижується і переходить в гіпотиреоз. АІТ включає в себе 5 видів функціональної активності ЩЗ: еутиреоз, субклінічний гіпотиреоз, маніфестний гіпотиреоз, субклінічний тиреотоксикоз, маніфестний тиреотоксикоз [29].

Клінічні прояви:

АТ зазвичай підозрюють при наявності зоба, навіть за відсутності ознак і симптомів дисфункції щитовидної залози. У дітей характерно уповільнення росту кісток, затримка статевого дозрівання. Найбільш характерними клінічними проявами АІТ є щільна, дифузно збільшена ЩЗ з симптоматикою гіпотиреозу, рідше гіпертиреозу і еутиреозу.

Діагностика АІТ ґрунтується на клінічних і пап'яторних даних, визначенні функціонального стану щитовидної залози, УЗД щитовидної залози, наявності антитіл до антигену щитовидної залози, пункційної біопсії щитовидної залози (необов'язкова, показанням є дифузно-вузловий або вузловий зоб, а також підозра на рак щитовидної залози).

1.6 Гіпотиреоз

Гіпотиреоз - це клінічний синдром, що виникає в результаті дефіциту тиреоїдних гормонів, що в свою чергу призводить до генералізованого уповільнення обмінних процесів. Розрізняють такі види гіпотиреозу: первинний (тиреогенний), вторинний (гіпофізарний), третинний (гіпоталамічний), тканинний (транспортний, периферичний). Центральний гіпотиреоз включає в себе гіпофізарний і гіпоталамічний [18].

У країнах, що розвиваються, дефіцит йоду є однією з основних причин гіпотиреозу. Хоча йододефіцит зустрічається рідше в розвинених країнах, у деяких південноєвропейських та західноєвропейських країнах він зустрічається від легкого до помірного ступеня.

За оцінками, частота первинного гіпотиреозу у Великобританії становить 0,41% на рік у жінок та 0,06% на рік у чоловіків. Поширеність явного первинного гіпотиреозу в США становить 0,3%, а субклінічного гіпотиреозу - 4,3%. Поширеність явного та субклінічного гіпотиреозу вища у білих людей (5,1%), ніж у чорношкірих (1,7%) або латиноамериканців (4,2%) [33].

Поширеність цього захворювання серед жінок збільшується з віком. Він коливається від 4% у жінок у віці 18-24 років, до 21% у жінок старше 74 років і від 3% до 16% у чоловіків тих же вікових груп. Для Києва поширеність гіпотиреозу для частки осіб старше 60 років досягає 6-7 %, а серед молодих жінок (25-35 років) приблизно 2-4 %. У дітей гіпотиреоз зустрічається дуже рідко.

Аутоімунний тиреоїдит (хвороба Хашимото) є найпоширенішою причиною первинного гіпотиреозу. Він вражає жінок у 8-9 разів частіше, ніж чоловіків, і має пік захворюваності у віці 30-50 років. Рідше первинний гіпотиреоз може бути викликаний пошкодженням або руйнуванням щитовидної залози від інших станів, таких як тиреоїдектомія, терапія радіоактивним йодом при хворобі Грейвса або вузловому зобі, променева терапія при раку голови і шиї або, рідше, токсичний вплив біфенілів або резорцину [55].

Симптоми гіпотиреозу:

- Загальні симптоми: збільшення маси тіла, загальна слабкість, втомлюваність і зниження працездатності, сонливість, відчуття холоду, мерзлякуватість.
- Ураження шкіри: шкіра суха, з жовтуватим відтінком, гіперкератоз епідермісу, напр., на ліктях (синдром Бера); підшкірний набряк, сухе, ламке, рідке волосся, іноді – втрата брів.
- Зміни у системі кровообігу: брадикардія, приглушені тони серця; низький артеріальний тиск, рідше – гіпертензія.
- Зміни у дихальній системі: хриплий, глухий голос (потовщення голосових складок, збільшення язика); зменшення глибини і частоти дихання;
- Зміни у травній системі: хронічний закреп.
- Зміни у нервовій системі: парестезії, слабкість рефлексів, іноді – ослаблення слуху.

- Зміни у репродуктивній системі: у жінок – порушення менструального циклу (скорочення тривалості циклу, рясні менструації), безпліддя, невиношування вагітності; у чоловіків – зниження лібідо та іноді еректильна дисфункція.
- Психічні розлади: зниження здатності сконцентруватися, погіршення пам'яті, депресія [76].

Зоб взагалі зустрічається рідко. Він більш поширений у країнах, що розвиваються, та частинах Європи (наприклад, в Італії, Іспанії, Португалії та Німеччині).

Діагноз гіпотиреозу встановлюється на підставі клінічних даних і дослідження рівня гормонів. Низький вільний Т4 з підвищеним ТТГ є діагностичною ознакою первинного гіпотиреозу. ТТГ є найбільш чутливим і специфічним для діагностики первинного гіпотиреозу. Його слід призначати при первинному обстеженні, якщо є клінічна підозра на гіпотиреоз. Нормальний діапазон ТТГ становить 0,5-5,0 мМО/л (можливо, є деякі відхилення в лабораторних нормах). Рівень ТТГ підвищений при первинному гіпотиреозі, хоча при субклінічному захворюванні рівень ТТГ може бути підвищений лише незначно. Вільний Т4 повинен потім бути отриманий для кількісної оцінки ступеня гіпотиреозу або встановлення діагнозу субклінічного гіпотиреозу. Нормальний вільний діапазон Т4 становить від 9.00 до 23.12 пікомоль/л. У тих випадках, коли рівень ТТГ лише незначно підвищений, у пацієнта немає симптомів і рівень Т4 в сироватці крові в нормі, діагноз - субклінічний гіпотиреоз [65].

Всім пацієнтам з недостатньою функцією щитовидної залози повинна проводитися замісна терапія препаратами левотироксину. Левотироксин, що міститься в препараті «Еутирокс 100», ідентичний природному тироксину людини.

Центральний гіпотиреоз є результатом передньої гіпофізарної або гіпоталамічної гіпофункції. Це може бути результатом вродженої,

неопластичної, запальної, інфільтративної, травматичної або ятрогенної етіології. Він характеризується зниженням секреції тиреотропного гормону, що в свою чергу викликає зниження синтезу і вивільнення тиреоїдних гормонів. Центральний гіпотиреоз зустрічається рідко і становить менше 1% випадків гіпотиреозу. Він найбільш часто зустрічається як спорадична форма гіпотиреозу і може вражати пацієнтів різного віку, без статевого переважання.

Діагностична лабораторна оцінка включає сироватковий тиреотропний гормон (ТТГ) і вільний тироксин (Т4). При центральному гіпотиреозі вільний Т4 низький, а ТТГ може бути низьким, нормальним або мінімально підвищеним.

1.7 Синдром тиреотоксикозу

Гіпертиреоз - це стан, при якому щитовидна залоза синтезує надмірну кількість гормонів.

Тиреотоксикоз - це клінічний синдром, що розвивається в результаті впливу надмірної кількості гормонів щитовидної залози на органи і системи організму [59].

Етіологія

1) найбільш поширеною причиною тиреотоксикозу є хвороба Грейвса. Цей аутоімунний стан щитовидної залози призводить до надлишкової продукції тиреоїдного гормону через стимуляцію антитіл.

2) токсичний багатовузловий зоб.

3) тиреоїдит – запалення щитовидної залози. Цей стан може призвести до надмірної продукції тиреоїдного гормону. Будь-який стан, який викликає запалення, також спричиняє пошкодження, і це пошкодження може спричинити "витік" гормону щитовидної залози в кров. Такі стани, як тиреоїдит Хашимото, підгострий тиреоїдит, післяпологовий тиреоїдит і так далі, можуть викликати тиреотоксикоз.

4) токсична аденома – доброякісна пухлина, яка продукує тиреоїдні гормони.

5) прийом лікарських препаратів. Амідарон і амфетаміни можуть стимулювати вироблення тиреоїдних гормонів або пошкоджувати щитовидну залозу. Пошкодження залози, так само як і пошкодження від запалення, може викликати надмірне вивільнення гормону щитовидної залози в кровотік [72].

Клініка симптомів, пов'язаних з тиреотоксикозом, включають в себе: дратівливість, втрата ваги (за рахунок стимуляції обміну речовин), серцебиття (через стимуляції серцевої тканини), непереносимість тепла (через надмірне вироблення тепла організмом), втома, втрата волосся, тривога, тремтіння. Всі ці симптоми виникають через надмірну стимуляцію клітин гормоном щитовидної залози. Лабораторна діагностика біохімічне підтвердження тиреотоксикозу засноване на визначення пригніченого рівня ТТГ ($<0,3$ мкМО/мл) з підвищеним вмістом в сироватці крові загального або вільного рівня Т4 і Т3 у пацієнтів з клінічно вираженим тиреотоксикозом [62].

Причини синдрому тиреотоксикозу:

1. Тиреотоксикоз, що обумовлений підвищеною продукцією тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою:

а. ТТГ– незалежний

- Дифузний токсичний зоб (ДТЗ)
- Тиреотоксична аденома
- Багатовузловий токсичний зоб
- Йод-індукований тиреотоксикоз (йод-базедов)
- Високо диференційований рак щитоподібної залози
- гестаційний тиреотоксикоз
- хоріон карцинома, пухирний заніс
- аутосомно-домінантний не імуногенний тиреотоксикоз

б. ТТГ– залежний

- тиреотропінома
- синдром неадекватної секреції ТТГ (резистентність тиреотрофів до тиреоїдних гормонів)

2. Тиреотоксикоз, що не пов'язаний із підвищеною продукцією тиреоїдних гормонів:

- тиреотоксична фаза автоімунного (АІТ), підгострого вірусного і післяпологового тиреоїдитів.

- артифіціальний
- індукований прийомом аміодарону
- ятрогенний

3. Тиреотоксикоз, що обумовлений продукцією тиреоїдних гормонів поза щитоподібною видимою залозою.

- struma ovarii
- функціонально активні метастази раку щитоподібної залози.

1.8 Лабораторна діагностика захворювань щитовидної залози, скринінг

У складі патології щитоподібної залози є захворювання з гіперфункцією (гіпертиреоз), недостатністю функції (гіпотиреоз), запаленні (тиреоїдит), збільшенні (зоб) і появі в ній злоякісних новоутворень. Аутоімунні ураження ЩЗ займають особливе місце. Зважаючи на високу поширеність захворювань ЩЗ, важливого значення набуває їх своєчасна і повноцінна діагностика.

На теперішній час оцінка функціонального статусу щитоподібної залози включає ряд методів: клінічних, лабораторних та інструментальних (ультразвукових, радіологічних, патоморфологічних). Лабораторні методи дослідження щитоподібної залози поділяють на такі групи:

- Маркери функціонального стану:
ТТГ, Т4загальний, Т4вільний, Т3загальний, Т3вільний

- Маркери аутоімунної патології:

Ат-ТГ, Ат-ТПО, Ат-ТТГ

- Маркери онкологічної патології:

Тиреоглобулін (ТГ), кальцитонін (КТ)

При захворюваннях щитоподібної залози всі лабораторні дослідження діляться на діагностичні тести різних рівнів:

- діагностичні тести першого рівня визначають рівень ТТГ - необхідний для диференціювання стану еутиреозу від гіпо-і гіпертиреозу
- діагностичні тести другого рівня визначають рівень Т₄вільний - необхідний для підтвердження наявності гіпо- та гіпертиреозу
- діагностичні тести третього рівня визначають рівень загального Т₃ або вільного Т₃, необхідний тільки для діагностики щодо рідкісного Т₃-тиреотоксикозу [76].

Ключовими гормональними маркерами захворювань щитоподібної залози є ТТГ, Т₄вільний та Т₃вільний. За допомогою метода імуноферментного аналізу (ІФА) визначається концентрації цих гормонів в сироватці крові. Рівень ТТГ в крові – стратегічний маркер функціонального стану ЩЗ. Діагностичні значення рівнів гормонів представлені в таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

Діагностичне значення рівнів гормонів ЩЗ

Функція ЩЗ	Збережена (еутиреоз)	Субклінічна дисфункція		Маніфестний тиреотоксикоз	Маніфестний гіпотиреоз
		субклінічний гіпотиреоз	субклінічний тиреотоксикоз		
ТТГ	Норма	Підвищений	знижений	Знижений	Підвищений
Т ₄ віль.	Норма	Норма	Норма	Підвищений	Знижений
Т ₃ віль.	Норма	Норма	Норма	Підвищений	Знижений/ нормальний

Для оцінки функціонального стану ЩЗ необхідно визначення рівня ТТГ. У пацієнтів із вузлами щитовидної залози зазвичай спостерігається

еутиреоз, і найпростіший спосіб підтвердити це перевірити рівень ТТГ у сироватці крові. Якщо ТТГ нижче норми (пригнічений), то для підтвердження гіпертиреозу необхідно провести подальшу оцінку з допомогою вимірювання рівнів вільного тироксину (Т4) і вільного трийодтироніну (Т3). Деякі лікарі вважають за краще призначати вимірювання рівнів ТТГ і Т4 в комплексі. Гіпертиреоз при наявності вузлів щитовидної залози може вказувати на наявність однієї або декількох гіперфункціонуючих (автономних) аденом, а ризик малігнізації таких вузлів дуже низький (<1%). Якщо щитовидна залоза дифузно збільшена, слід підозрювати хворобу Грейвса або тиреоїдит. Поглинання радіоактивного йоду та сканування, як правило, допомагають розрізнити ці стани, і їх слід проводити після аналізу рівнів Т4/ТТГ. Якщо рівень ТТГ підвищений, необхідно провести подальше оцінювання: визначити Т4 і аутоантитіла [59].

Визначення рівня вільного Т4 і вільного Т3 має більше діагностичне значення, оскільки вільні фракції мають біологічну активність і на їх концентрації не відображаються коливання рівня зв'язуючих білків, які відбуваються при ряді захворювань і станів [45].

На рисунку 1.6 представлена схема, за якою можна оцінити функцію ЩЗ.

Діагностика аутоімунних захворювань щитовидної залози проводиться визначенням рівня антитіл до тиреоглобуліну (АТ до ТГ) і антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО). АТ до ТГ і АТ до ТПО є маркерами аутоімунної патології ЩЗ, але визначення їх рівня не дає можливості диференціювати багато аутоімунних захворювань ЩЗ. Вони визначаються у 70-90% пацієнтів з АІТ, у 75% з хворобою Грейвса, у 10% здорових людей без порушення функції ЩЗ.

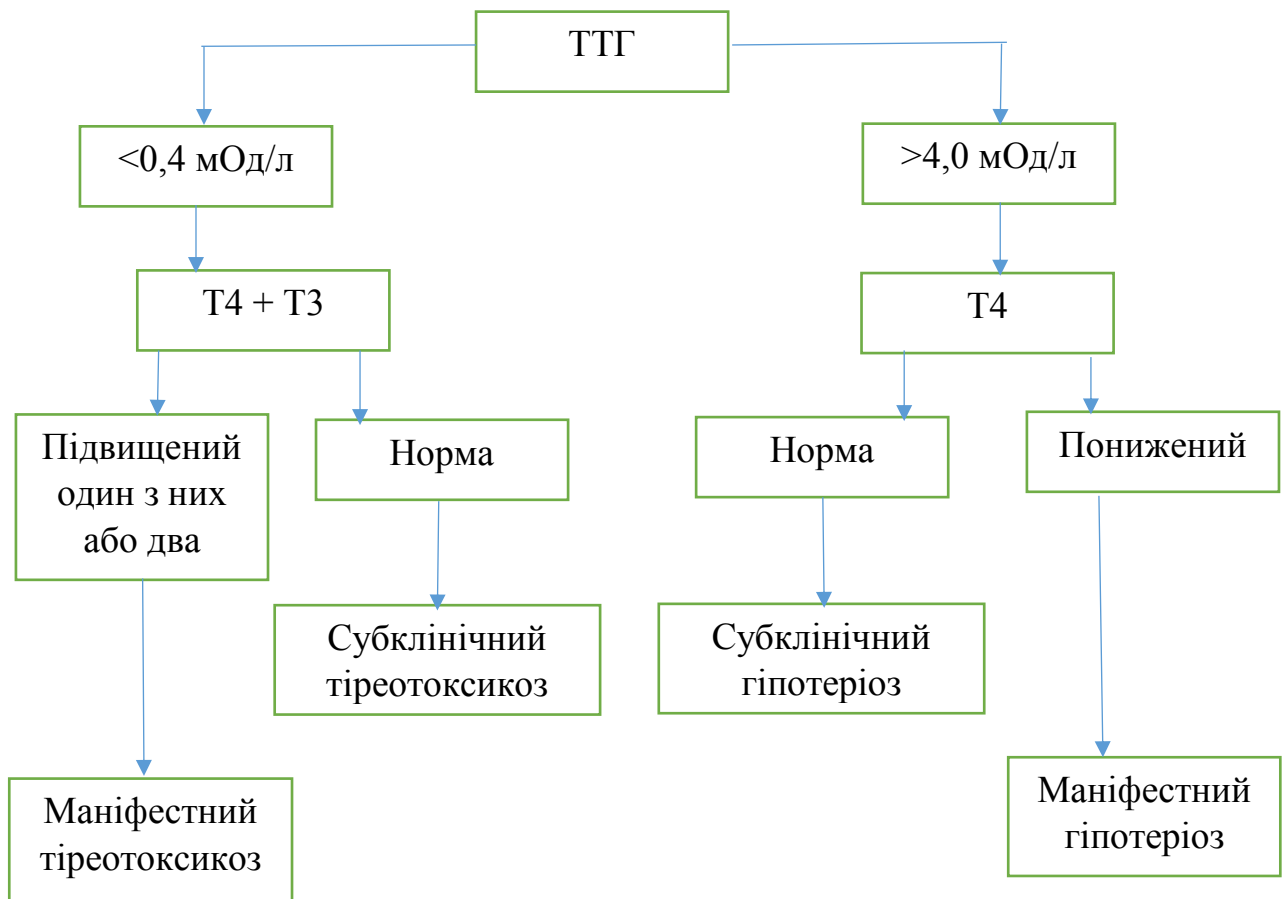


Рис. 1.6. Оцінка функції щитовидної залози

Скринінг у людей з підвищеним ризиком розвитку порушення функції щитовидної залози скринінг може бути доцільним. Скринінг та подальше спостереження слід розглядати у пацієнтів:

- а) з зобом
- б) у тих, хто переніс операцію або променеву терапію з приводу захворювань щитовидної залози
- в) у осіб із захворюваннями гіпофіза або гіпоталамуса, хірургічним втручанням або опроміненням в анамнезі
- г) з цукровим діабетом першого типу
- д) з хворобою Аддісона
- е) у осіб, які мають родичів першої лінії з аутоімунним захворюванням щитовидної залози
- ж) з вітіліго

з) з перніціозною анемією

і) з лейкотрихією (передчасно сиве волосся)

до) з психічними розладами

л) у тих, хто приймає препарати і йодовмісні сполуки (наприклад, аміодарону гідрохлорид, рентгенконтрастні препарати, відхаркувальні засоби, що містять йодид калію, ламінарію, інтерферон альфа і інгібітори тирозинкінази, в першу чергу сунітиніб).

м) з синдромом Дауна або Тернера [39].

Критерії діагностики основних захворювань щитоподібної залози

Дифузний нетоксичний зоб

Визначення: Дифузне збільшення щитоподібної залози без порушення її функції.

Формулювання діагнозу: Дифузний зоб II ст., еутиреоз

Критерії діагностики:

1. Клінічні:

- Скарги на збільшення щитоподібної залози (ЩЗ)

- Пальпація ЩЗ: щитоподібна залоза безболісна, м'яко-еластична, рухлива, поверхня рівна.

2. Параклінічні:

- Збільшення об'єму ЩЗ для дорослих - понад 18 см³ для жінок та 25 см³ для чоловіків (за даними УЗД).

- УЗД: ЩЗ збільшена рівномірно, ехогенність нормальна або помірно знижена, ехоструктура однорідна або з наявністю вогнищ фіброзу (при тривалій хворобі).

- Гормональні дослідження: нормальні показники ТТГ, вільного Т4.

- Титри антитіл до ТПО нормальні або підвищені менше, ніж у 2-3 рази порівняно із нормою.

Таблиця 1.6

Класифікація розмірів зобу

Ступінь	Опис
0	Зобу немає
I	Щитоподібна залоза не видна на око, але видима при ковтанні. Розміри кожної долі більше від дистальної фаланги великого пальця.
II	Зоб пальпується і видимий оком

Ендемічний зоб.

Ендемічний зоб - це збільшення щитоподібної залози (ЩЗ), що зустрічається у значній кількості людей, що мешкають у географічних районах з недостатністю йоду в навколишньому середовищі [16].

Таблиця 1.7

Епідеміологічні критерії оцінки ступеня йодного дефіциту

Критерії	Популяція	Ступінь важкості дефіциту йоду		
		Легка	Середня	Важка
Частота зоба (%) за даними пальпації	школярі	5,0 - 19,9%	20,0 - 29,9%	> 30,0%
Частота зоба (%) збільшення об'єму залозиза даними УЗД	школярі	5,0 - 19,9%	20,0 – 29,9%	> 30,0%
Концентрація йоду в сечі (медіана, мкг/л)	школярі	50 - 99	20 - 49	< 20
Частота рівня ТТГ > 5 мОд/мл при неонатальному скринінгу	немовлята	3,0 – 19,9%	20,0 - 39,9%	> 40,0%
Рівень тиреоглобуліну в крові (медіана, нг/мл)	діти, дорослі	10,0 - 19,9	20,0 – 39,9%	> 40,0

Критерії діагностики:

1. Клінічні:

- Анамнез: проживання в ендемічному районі.
- Пальпація ЩЗ: щитоподібна залоза безболісна, м'яко-еластична, рухлива, поверхня рівна.

2. Параклінічні:

- УЗД щитоподібної залози (при виявленні зобу II ступеня чи вузлових форм).

При дифузному зобі:

- зміна ЕХО-щільності, як убік підвищення, так і зниження,
- груба зернистість, часто з дрібними кистозними включеннями. При

вузловому зобі:

- наявність об'ємного утворення (одного чи декількох) з вираженою капсулою.

Еутиреоїдний зоб: Клінічні прояви:

- При невеликому збільшенні ЩЗ скарги відсутні.
- При великих розмірах ЩЗ виразність симптомів визначається

ступенем збільшення ЩЗ:

- Дискомфорт (неприємні відчуття) в області шиї.
- Почуття тиску в області шиї, більш виражене при нахилах.
- Неприємні відчуття при ковтанні.
- Утруднення подиху.

Гормональні дослідження: нормальні рівні в крові ТТГ, вТ4.

Гіпотиреоїдний зоб: Клінічні прояви:

Субклінічний гіпотиреоз:

- Скарги відсутні
- Діагноз ставиться при рівні у крові ТТГ $> 2,0$ мОд/л і нормальному рівні вТ4.

Гіпотиреоз

Гіпотиреоз - клінічний синдром, спричинений тривалим, стійким дефіцитом гормонів щитоподібної залози в організмі або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні [25].

Формулювання діагнозу:

- Первинний гіпотиреоз внаслідок автоімунного тиреоїдиту, середньої важкості в стані медикаментозної компенсації. Гіпотиреоїдна енцефалопатія I ст.

- Вроджений гіпотиреоз, важка форма в стані декомпенсації. Кретинізм. Тиреогенний нанізм.

Класифікація.

А. За рівнем ураження:

1. Первинний (тиреогенний)
2. Вторинний (гіпофізарний), третинний (гіпоталамічний)
 - а. Пангіпопітуїтаризм
 - б. Ізольований дефіцит ТТГ
 - с. Аномалії гіпоталамо-гіпофізарної ділянки
3. Тканинний (транспортний, периферичний) – резистентність до гормонів ЩЗ; гіпотиреоз при нефротичному синдромі.

Б. 1. Вроджений:

- а. аномалії розвитку щитовидної залози: дисгенезія (агенезія, гіпоплазія, дистопія, ектопія);
- б. дизгормогенез: уроджені ензимопатії, що супроводжуються порушенням біосинтезу тиреоїдних гормонів; дефект рецепторів до ТТГ;
- с. уроджений пангіпопітуїтаризм;
- д. транзиторний;
 - Ятрогенний;
 - Спричинений материнськими тиреоблокуючими антитілами;
 - Ідіопатичний.

2. Набутий:

- тиреоїдити (автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоїдна фаза, підгострий вірусний),

- післяпроцедурний (операції на щитоподібній залозі),

- ятрогенний (тиреостатична терапія радіоактивним йодом, тиреостатики)

- ендемічний зоб В. За перебігом:

1. Транзиторний

2. Субклінічний (мінімальна тиреоїдна недостатність)

3. Маніфестний

Г. За станом компенсації:

1. Компенсований

2. Декомпенсований

Д. Ускладнення: тиреогенний нанізм, енцефалопатія, кретинізм, поліневропатія, міопатія, гіпотиреоїдна кома, порушення статевого розвитку (затримка або передчасне статеве дозрівання), тощо.

Критерії діагностики:

1. Клінічні:

- Зниження інтелекту різного ступеня

- Затримка росту (тиреогенний нанізм)

- Затримка або випередження статевого розвитку

- Сухість, блідість шкіри

- Ламке, сухе волосся

- набряки обличчя, кінцівок, язика

- Брадикардія

2. Параклінічні дослідження:

- Загальний аналіз крові: анемія, іноді прискорення ШОЕ

- Збільшення рівня в крові холестерину, b-ліпопротеїдів

- ЕКГ: синусна брадикардія (у перші місяці життя пульс може бути нормальної частоти), зниження вольтажу зубців, уповільнення провідності, подовження систоли.

Візуалізація щитоподібної залози при її УЗД.

- Гормональна діагностика:

- При субклінічному гіпотиреозі: підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) (вище за 2,5 мОД/л, але не вище за 10 мОД/л) при нормальному рівні вТ4 і відсутності клінічної симптоматики.

- При маніфестному гіпотиреозі - підвищення ТТГ вище за 10 мОД/л і зниження вТ4;

- При вторинному гіпотиреозі рівень ТТГ у межах норми або знижений, вТ4 знижений.

- Рентген кистей рук: затримка „кісткового” віку, епіфізарний дизгенез

- Для діагностики АІТ як причини гіпотиреозу: титр антитіл до тиропероксидази тиреоцитів (АТПО) – вище верхньої межі норми у 2-3 рази.

Дифузний токсичний зоб

Дифузний токсичний зоб (хвороба Греївса, хвороба Базедова) – органоспецифічне автоімунне захворювання, що характеризується стійкою підвищеною секрецією тиреоїдних гормонів, зазвичай дифузним збільшенням щитоподібної залози (ЩЗ), у 50-70% випадків супроводжується ендокринною офтальмопатією [15].

Таблиця 1.8

Ступені важкості тиреотоксикозу

Субклінічний	Відсутність клінічних проявів тиреотоксикозу. Знижений або подавлений рівень ТТГ при нормальних рівняхТ3 і Т4.
Маніфестний	Явна клінічна симптоматика. Зниження рівня ТТГ у поєднанні з підвищенням рівня Т4 і/абоТ3.

Ускладнений	Ускладнення (миготлива аритмія, серцева недостатність, тирогенна відносна недостатність надниркових залоз, дистрофічні зміни паренхіматозних органів, психоз, різкий дефіцит маси тіла)
-------------	---

Параклінічні:

Обов'язкові

- Зниження у крові рівня ТТГ, підвищення вТ4 і/або вТ3 (при субклінічному тиреотоксикозі – нормальні рівні вТ4 і вТ3).

- УЗД: дифузне збільшення ЩЗ (не є обов'язковим критерієм діагнозу), при кольоровому доплерівському картируванні – посилення кровотоку по всій ЩЗ.

- Тест толерантності до вуглеводів – може бути діабетоїдна цукрова крива, або порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет [40].

Додаткові:

- Підвищені стимулювальні антитіла до рецептора ТТГ (TSAb), дослідження яких проводять при можливості лабораторії.

- Підвищений титр АТПО (не є обов'язковим критерієм діагнозу).

- У разі підозри на недостатність надниркових залоз - дослідження рівня вільного кортизолу у крові (ранком) або у добовій сечі, вміст електролітів у крові (К, Na).

- У разі ЕОП – ознаки потовщення ретробульбарних м'язів за даними УЗД, КТ, МРТ орбіт.

Алгоритм ведення хворих з дифузним токсичним зобом представлений на рис. 1.7.

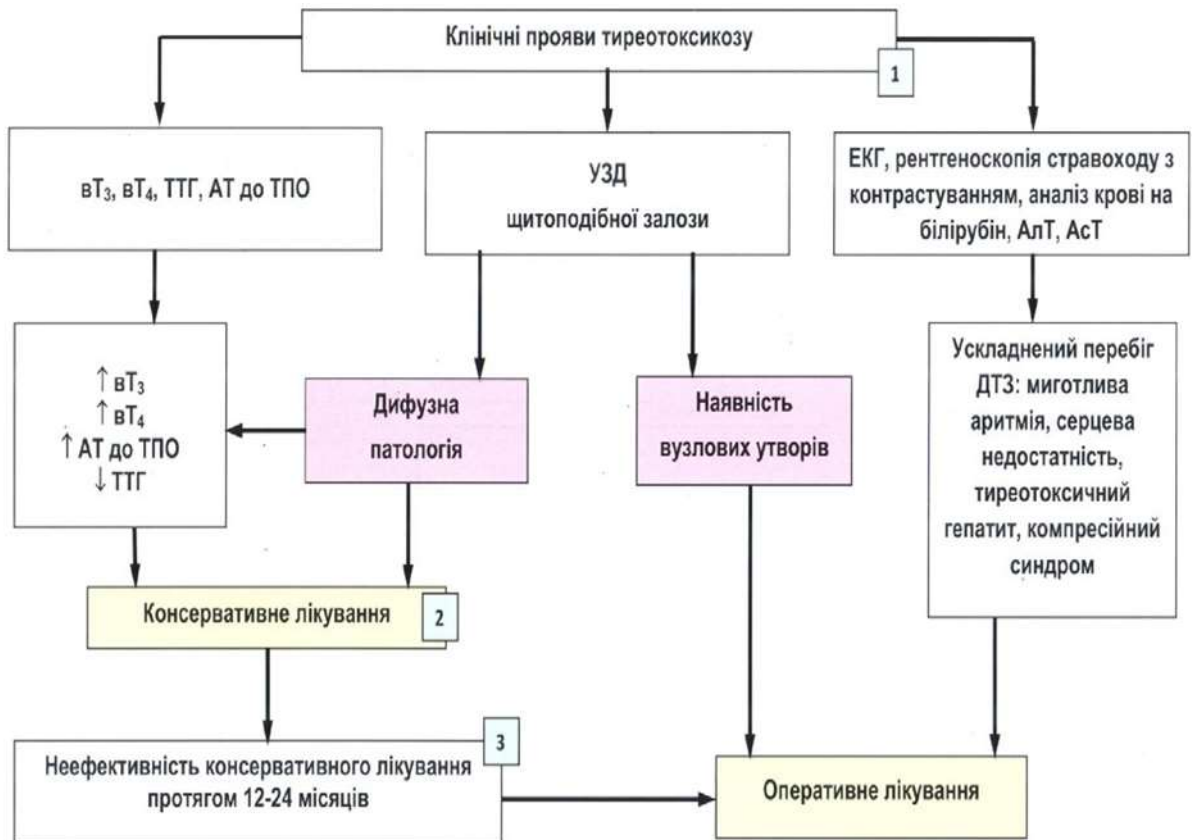


Рис. 1.7 Алгоритм ведення хворих з дифузним токсичним зобом

Гострий тиреоїдит

Гострий тиреоїдит (гострий гнійний тиреоїдит) – гостре запалення щитоподібної залози (ЩЗ) бактеріальної етіології.

Формулювання діагнозу: Гострий тиреоїдит, еутиреоз.

Критерії діагностики:

1. Клінічні: Анамнез:

- Перенесена гнійна інфекція (гострий тонзиліт, отит, парадонтит, тощо), сепсис, імунодефіцит. Збудник (*Staphylococcus aureus*, стрептококи, *Escherichia coli*, рідше гриби) потрапляє до ЩЗ гематогенно або лімфогенно).
- Проникаючі травми щитоподібної залози.
- Пороки розвитку щитоподібно-язичної протоки (щитоподібно-язичний свищ, киста).

Клініка:

- Підвищення температури тіла до фебрільних цифр.
- Швидке збільшення ЩЗ (часто асиметричне) з характерним ущільненням і болем при пальпації, з іррадіацією болю у вухо, потилицю, нижню щелепу.
- Збільшення шийних лімфовузлів
- Шкіра над ЩЗ червона, гаряча, може визначатись флюктуація.

1. Параклінічні:

а. Обов'язкові

- У загальному аналізі крові - лейкоцитоз зі зрушенням уліво, помірне прискорення ШОЕ.
- На УЗД щитоподібної залози – не чітко окреслені ділянки зниження ехогенності або анехогенні.

- зазвичай зберігається еутиреоз. Можливе незначне транзиторне підвищення рівнів Т3 і Т4 (деструктивного характеру)

- При пункційній біопсії проводять морфологічне і бактеріологічне дослідження пунктата (з визначенням чутливості флори до антибактеріальних препаратів). При біопсії можна отримати гнійний вміст [37].

б. Додаткові

- При сцинтиграфії ЩЗ з Tc^{99m} або I^{123} – „холодні” ділянки.

При підозрі на гострий тиреоїдит обов'язковим є дослідження аспірата з визначенням чутливості флори до антимікробних препаратів.

Підгострий тиреоїдит

Підгострий тиреоїдит – запальне захворювання щитовидної залози, що проявляється синдромом тиреотоксикозу, а також локальною та загальною інфекційно-запальною симптоматикою [79].

Синоніми: підгострий гранульоматозний тиреоїдит, тиреоїдит де Кервена.

Формулювання діагнозу: Підгострий тиреоїдит, тиреотоксикоз.

Критерії діагностики

1. Клінічні

а. Анамнез

- зв'язок з перенесеною 1-2 тижня тому вірусною інфекцією

б. Клініка:

- біль в проекції щитоподібної залози з іррадіацією в шию, вухо, нижню щелепу, потилицю, біль при ковтанні, можлива дисфагія.

- помірне збільшення щитоподібної залози, частіше асиметричне, тканина залози щільна, болюча при пальпації;

- підвищення температури тіла, частіше до субфебрильних цифр;

- клінічні ознаки тиреотоксикозу легкого або середнього ступеня (слабкість, відчуття серцебиття, пітливість, емоційна лабільність, тахікардія, тощо). Тиреотоксикоз носить транзиторний, деструктивний характер і триває зазвичай протягом перших 1-4 тижнів.

- надалі, протягом 2-9 місяців, можлива зміна тиреоїдної функції: від легкого гіпотиреозу, до еутиреозу.

- Можуть виникати рецидиви тиреоїдиту протягом 3-6 міс. зі зміною локалізації больового синдрому [72].

2. Параклінічні:

а. Обов'язкові:

- підвищення ШОЕ, при відсутності або помірно вираженому нейтрофільному лейкоцитозі або лимфоцитозі;

- При УЗД щитоподібної залози - ділянки зниженої ехогенності без чітких меж, що змінюється у розмірах та локалізації при повторних дослідженнях.

- У стадії транзиторного тиреотоксикозу: рівень ТТГ помірно знижений, вТ₃ і вТ₄ – підвищені.

б. Додаткові

- підвищення рівня α -2-глобуліна
- підвищення рівня фібриногена.
- При сцинтиграфії щитоподібної залози Tc^{99m} – зниження накопичення радіофарм препарату залозою.

Автоімунний тиреоїдит

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) – хронічне захворювання, що характеризується рядом особливостей клінічної картини і перебігу, обумовлених недавнім дебютом захворювання і тому мінімальними морфо-функціональними змінами щитовидної залози (ЩЗ) на початкових стадіях імунopatологічного процесу [49].

Формулювання діагнозу:

- Автоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма, зоб 2 ст. Еутиреоз.
- Автоімунний тиреоїдит, атрофічна форма. Гіпотиреоз, важка форма, стан декомпенсації. Вторинна (гіпотиреоїдна) анемія. Гіпотиреоїдна енцефалопатія 1 ст. Затримка росту і статевого розвитку.

Класифікація:

1. За функціональним станом ЩЗ:
 - Гіпотиреоз
 - Еутиреоз
 - Тиреотоксикоз
2. За розмірами ЩЗ:
 - Гіпертрофічна форма
 - Атрофічна форма
3. За клінічним перебігом:
 - Латентний
 - Клінічний
4. По нозологічній формі:
 - АІТ як самостійне захворювання

- АІТ у поєднанні з другими захворюваннями ЩЗ (підгострий тиреоїдит, вузловий зоб, ДТЗ)
- Як компонент автоімунного поліендокринного синдрому

Фактори підвищеного ризику АІТ :

1. сімейний анамнез, обтяжений по автоімунним тиреопатіям (дифузний токсичний зоб, АІТ, автоімунна офтальмопатія);
2. преморбідний анамнез самої хворого з зобом, обтяжений по автоімунній соматичній патології (вітіліго, вогнищева алопеція, системний червоний вовчак, гемолітична анемія, автоімунні тромбоцитопатії, ревматоїдний артрит, целиакія, синдром Шегрена і т.п.) і/або по автоімунним ендокринопатіям (цукровий діабет типу 1, первинний гіпокортицизм не туберкульозного генезу, кандідо-ендокринний синдром тощо);
3. обтяжений радіаційний анамнез у хворого з зобом — рентгенівське опромінення області голови, шиї і верхньої частини грудної клітки (з лікувальною метою) і/або низько-інтенсивне опромінення ЩЗ радіоїодом і всього тіла радіоцезієм (унаслідок проживання з 1986 року в регіонах, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС)
4. обтяжений алергологічний анамнез у хворого з зобом — поєднання трьох і більше алергійних проявів, особливо в пубертатному віці при тривалості процесу більше 7 років [65].

Критерії діагностики

Не існує способу постановки діагнозу АІТ, заснованого на застосуванні якого- небудь єдиного діагностичного критерію. Головним діагностичним принципом є застосування комплексного підходу:

- На перших етапах усім хворим із дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) (за клініко-пальпаторними даними), проводиться УЗД ЩЗ, а також визначення антитиреоїдних антитіл (АТПО)

- Для уточнення функції ЩЗ і визначення фази перебігу АІТ - ТТГ, вТЗ, вТ4 у сироватці крові.

- За особливими показниками — морфологічна верифікація із застосуванням тонкогілкової пункційної біопсії зоба (ТПБ).

I. Гіпертрофічна форма АІТ (зоб Хашимото) діагностується за сукупної наявності наступних обов'язкових ознак:

- Високий титр антитіл до тиреоїдної пероксидази – АТПО (мікросомальної фракції тиреоцитів) в сироватці крові – вище максимального порога "сірої зони" (якщо зазначено) або в 2 і більше раз вище верхньої границі "норми" (відповідно до референтних значень використаного набору реактивів).

- Збільшення об'єму ЩЗ для дорослих - понад 18 см³ для жінок та 25 см³ для чоловіків

- Ультразвукові зміни структури ЩЗ: дифузна гетерогенність і на тлі дифузного зниження ехогенності — розмиті ізо- та гіперехогенні фокуси.

- Зниження функції ЩЗ при АІТ не є обов'язковим симптомом захворювання і не є його основним діагностичним критерієм. Однак наявність придбаного первинного гіпотиреозу у підлітковому віці варто розцінювати як результат АІТ (атрофічної або гіпертрофічної форми).

II. Діагноз АІТ носить ймовірний характер у пацієнтів, що мають:

1. збільшення ЩЗ і характерну зміну її ехоструктури за даними УЗД, за відсутності підвищення титру АТПО;

2. збільшення ЩЗ і наявність підвищення титру АТПО за відсутності характерних змін ехоструктури тиреоїдної тканини, за даними УЗД;

3. збільшення ЩЗ за відсутності характерних змін ультразвукових змін і високого рівня антитиреоїдних аутоантитіл у випадках підвищеного індивідуального ризику АІТ (наявність у хворого автоімунних захворювань ендокринного і не ендокринного характеру, наявність у найближчих родичів автоімунних захворювань ЩЗ) [24].

У цих випадках для верифікації діагнозу можливе (у виключних випадках) проведення тонкогілкової пункційної біопсії зоба.

Цитоморфологічні ознаки АІТ: облігатний — лімфоплазмочитарна інфільтрація (незрілі лімфоїдні елементи аж до зародкових центрів, плазмочити) і факультативні (сполучнотканинні елементи, войлокоподібні структури, онкоцитарна інфільтрація - клітками Ашкеназі-Гюртля).

III. Інші варіанти діагностики (додаткові)

1. при поєднанні незміненої ехограми ЩЗ (ехогенність звичайна, структура однорідна) з відсутністю в сироватці крові АТПО, за умови проживання в ендемічній йод-дефіцитній місцевості встановлюється діагноз дифузного ендемічного зоба (ДЕЗ);

2. у сумнівній ситуації, коли є досить підозріла картина при УЗД, але антитіла не виявляються (у тому числі, при повторних аналізах), для верифікації так названого "сіронегативного" варіанта АІТ або виключення дисгормонального (не імуногенного) зоба може бути проведена пункційна біопсія зоба.

РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Контингент обстежуваних

Досліджували сироватку крові 100 пацієнтів, взяту з вени, натщесерце, об'ємом 7 мл. Для визначення функції щитоподібної залози були досліджені наступні аналіти: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний (Т4 вільний), трийодтиронін вільний (Т3 вільний), антитіла до тиреопероксидази (АТ до ТПО).

Середній вік обстежуваних на момент аналізу $58,9 \pm 1,72$ роки. Відповідно до вікової періодизації Всесвітньої організації охорони здоров'я, усіх обстежуваних пацієнтів поділили на дослідницькі групи: за статевою приналежністю - чоловіки, жінки та за віком – молодий вік (25-44 років), середній вік (45-60 років), похилий вік (61-75 років) та старечий вік (76-90 років).

У ході лабораторної діагностики щитоподібної залози провели дослідження двох обов'язкових показників – визначення ТТГ і Т4 вільний. До вибірки увійшли 100 пацієнтів, досліджуваний лабораторний показник (ТТГ) яких не увійшов у референсний діапазон. Пацієнти, для яких було призначено тільки ТТГ, результат якого не увійшов у референсний діапазон, були направлені на повторне визначення рівня ТТГ, Т4 вільний, Т3 вільний, АТ до ТПО для подальшого обстеження. Дослідження проводилося з вересня 2022 до кінця жовтня 2022.

Упродовж реалізації дослідницької роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення дослідження за участі людини, а саме Гельсінської декларації щодо «Рекомендацій для лікарів з проведення біомедичних досліджень людини», Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань

лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики».

2.2. Склад набору обладнання IMMULITE 2000 XPi.

Для дослідження гормонів ЩЗ використовували обладнання IMMULITE 2000 XPi, виробник Siemens Healthcare Diagnostics Ins, США [44]. Автоматична імунохемилюмінесцентна система Immulite 2000 дозволяє з високою чутливістю і точністю виконувати широкий спектр гормональних та інших біохімічних досліджень. Продуктивність приладу досягає до 200 тестів на годину.

Отримання сироватки крові:

1) кров брали з ліктьової вени об'ємом 7 мл у вакуумні, пластикові пробірки з активатором згортання «IMPROVE» з червоною кришкою в ранкові години (до 10 години ранку), натщесерце.

2) після взяття крові в пробірку, обережно 8 -10 разів перевертали пробірку для більш повного контакту крові з активатором згортання. Потім пробірку з кров'ю у вертикальному положенні відстоювали 30 хв до утворення згустку при кімнатній температурі.

3) центрифугували пробірку зі згорнутою кров'ю на центрифугі «BioSan» 10 хвилин, 3000 обертів за хвилину для отримання сироватки, яку використовували в роботі на аналізаторі IMMULITE 2000 XPi [37].

Набір включає наступні матеріали:

- 1) Калібратори - 2 флакона: низький (LOW) і високий (HIGH) рівні
- 2) наклейки зі штриховим кодом для пробірок з калібраторами
- 3) клини з кулями
- 4) контролі
- 5) розріджувачі (для розведення зразка)
- 6) штрих-код набору
- 7) інструкція до набору
- 8) клини з реагентом

Клин з реагентом, містить тест - специфічний кон'югат ферменту. Реагент вносили в реакційну пробірку.

У набір входять два калібратора (Adjustor): нижнього (LOW) і верхнього (HIGH) рівня, що містять різні концентрації аналіту. Калібратор може поставлятися в рідкій або ліофілізованій формі. Рідкий калібратор використовується в роботі без додаткової підготовки, ліофілізований калібратор розводиться дистильованою водою і розчиняється протягом 30 хв. [58]

Наклейки зі штриховим кодом наклеювали на пробірки з калібраторами відповідного аналіту і рівня (L або H). Наклейка ідентифікувала зразок, як калібратор для певного тексту.

Контроль використовували для оцінки валідності калібрування. Вони також використовувались для перевірки працездатності куль і реагенту.

Штрих-код набору розташований під верхньою кришкою коробки набору. Він містить інформацію, специфічну для даного лота набору, і його вводили в програму приладу при першому використанні даного лота набору [63].

Інші матеріали для виконання тестів.

Хемілюмінесцентний субстрат - складний фосфатний ефір адамантил діоксетану в 2-аміно-2-метил-1-пропанол буфері. Субстрат зберігали при температурі від +2°C до +8°C.

Промивний розчин (probe wash module) - призначений для промивання системи IMMULITE 2000 XPi. Робочий розчин промивного реагенту готували наступним чином: до 200 мл концентрованого промивного розчину додаємо 1800 мл дистильованої води.

Розріджувачі - готові до застосування розчини, використовували для автоматичного розведення приладом зразків з концентрацією аналіту вище робочого діапазону тесту.

2.2 Калібрування приладу IMMULITE 2000 XPi

Дані про параметри калібрування (Додаток А) вводили в пам'ять приладу при зчитуванні штрих-коду набору. Періодичність калібрування залежить від виду тесту (вказана в інструкції до набору реагентів).

При побудові калібрувальної кривої тангенс кута нахилу не повинен виходити за діапазон, визначений для даного тесту (вказано в паспорті до набору реагентів). На роздруківці результату прийнятного калібрування буде вказано статус "Adjustment Complete" (калібрування завершено).

Якщо CV (коефіцієнт варіації) реплікацій калібратора нижнього і верхнього рівня знаходяться в прийнятному діапазоні, на роздруківці результатів калібрування буде статус «Adjustment Complete».

Якщо є порушення і калібрування неприйнятне, повторювали калібрування (посібник користувача IMMULITE 2000 XPi).

2.3 Контрольні матеріали

Проведено внутрішній контроль якості дослідження рівнів гормонів та антитіл із застосуванням контрольних сироваток виробника реагентів (для антитіл до ТПО) та фірми BIO-RAD Lyrphochek (для гормонів ТТГ, Т4вільний, Т3вільний). Значення рівнів досліджуваних аналітів відповідали наведеним в паспорті допустимим значенням (Додаток Б).

В апараті IMMULITE 2000 XPi використовується вбудована програма контролю якості. Контрольний матеріал - це сироватка з відомою кількістю речовини. Для контролю визначення рівнів гормонів ТТГ, Т3 вільний, Т4 вільний - використовували контрольні матеріали Lyrphochek (BIO-RAD) - три рівні.

Таблиця 2.1

**Діапазон допустимих значень трьох рівнів контролю для гормонів
(Т3 вільний, Т4 вільний, ТТГ)**

Гормони	Одиниці	Рівень 1	Рівень 2	Рівень 3
Т3 (вільний)	пг/мл	1,62-3,74	4,53-7,85	7,90-12,1
Т4 (вільний)	нг/дл	0,750-1,18	2,11-3,04	4,16->6,00
ТТГ	мкМО/мл	0,261-0,442	3,71-6,38	23,8-40,3

Для контролю визначення рівня АТ до ТПО у наборі реагентів присутні два рівня контрольних матеріалів для кожного виду антитіл.

Таблиця 2.2

**Діапазон допустимих значень двох рівнів контрольних матеріалів для
визначення АТ ТПО**

Антитіла	Одиниці	Рівень 1	Рівень 2
АТ до ТПО	МО/мл	27,6-48,4	447-651

2.4 Імунохімілюмінесцентний аналіз (ІХЛА)

В основі ІХЛА лежить реакція АГ-АТ. Метод має високу чутливість і специфічність, яка становить 90%. Матеріалом для дослідження служить сироватка венозної крові, взятої натщесерце.

У якості твердої фази використовували спеціальні полістирольні кульки, покриті тест-специфічними АТ або АГ у залежності від досліджуваного аналіту. Кулька автоматично приладом вносились в пробірку, яка використовувалась в якості ємності для інкубації, промивання і вимірювання сигналу. Після інкубації проби з реагентом, міченим лужною фосфатазою, незв'язані АТ / АГ з реакційної суміші видаляли з пробірки з кулькою за допомогою обертання реакційної пробірки з високою швидкістю навколо її вертикальної осі. Рідина (реакційна суміш) при цьому переходить в коаксіальну камеру, яка вбудована в вузол промивання.

За кілька секунд відбувалися операції промивання, що дозволяло послідовно обробляти реакційні пробірки з рівними інтервалами часу. Кулька з пов'язаними мітками залишалася в пробірці, що не зв'язалися мітки були видалені при промиванні. Кількість пов'язаних міток підраховувалась за допомогою деоксетанового субстрату в реакції люмінесценції. Світло випромінюється, коли хемілюмінесцентний субстрат реагує з міткою лужної фосфатази, пов'язаної з кулькою. Кількість випромінюваного світла пропорційно кількості речовини, що визначається, початково присутньої в зразку. Це випромінюване світло детектується фотоелектронним помножувачем, для кожної проби розраховували результат тесту (керівництво користувача IMMULITE 2000 XPi).

2.5. Статистично-математичне опрацювання результатів дослідження

Статистично-математичне опрацювання проводили згідно загальноприйнятих методик з урахуванням відповідності досліджуваних вибірок нормальному розподілу. Для проведення аналізу отриманих значень на відповідність нормальному розподілу використовували критерій Шапіро-Уїлка (при $p > 0,05$).

Як описову статистику розраховували середнє значення (M) та похибку середнього ($\pm m$), медіану (Me) з 25-им та 75-им квантилями [25%; 75%]. Наявність або ж відсутність відмінностей між незалежними вибірками визначали за допомогою непараметричного критерія Манна-Уїтні ($M-W$). Наявність статистично достовірних відмінностей вважали при $p < 0,05$. Цифрові результати представлені у вигляді рисунків та таблиць. Статистично-математичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програм STATISTICA 8.0. (StatSoftInc). Рисунки, відображені у Розділі 3, створені за допомогою STATISTICA 8.0. та Microsoft Excel 2010.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Вікова та статевая характеристика обстежуваних

Для досягнення поставлених дослідницьких завдань вибірку обстежуваних склали 100 пацієнтів, у крові яких визначали рівень ТТГ і Т4 вільного в обов'язковому порядку. В осіб, для яких рівень ТТГ у крові виходив за межі норми, додатково повторно досліджували концентрацію ТТГ, Т4вільний, а також Т3вільний й антитіла до тиреопероксидази (АТ до ТПО).

Вибірка обстежуваних характеризувалася суттєвим переважанням осіб жіночої статі (83%), порівняно із кількістю чоловіків (17%) у загальному контингенті (рис. 3.1).

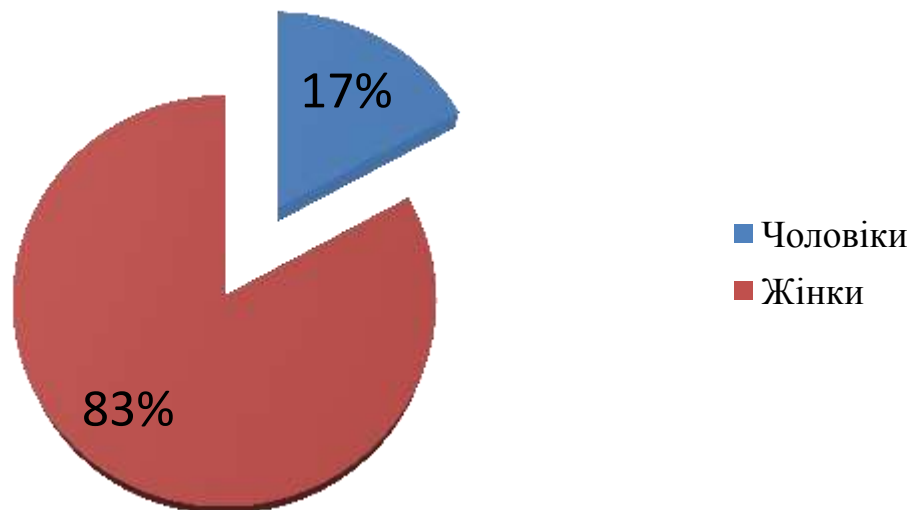


Рис. 3.1. Відсотковий розподіл обстежуваних за статевою приналежністю.

З-поміж усіх обстежуваних 20 пацієнтів належали до молодого віку (25-44 років), 18 пацієнтів – середнього віку (45-60 років), 44 пацієнти похилого віку (61-75 років) та 18 пацієнтів – старечого віку (76-90) (рис. 3.2). Таким чином, похилий вік обстежуваних можна вважати сенситивним

періодом діагностики ендокринних порушень.. Загалом, у кожному віковому періоді чисельність чоловіків із дисфункцією щитоподібної залози не варіювала в широких межах та знаходилась на однаковому рівні. Проте для групи обстежуваних жіночої статі нами зафіксовано значні коливання чисельності із максимумом у похилому віці .

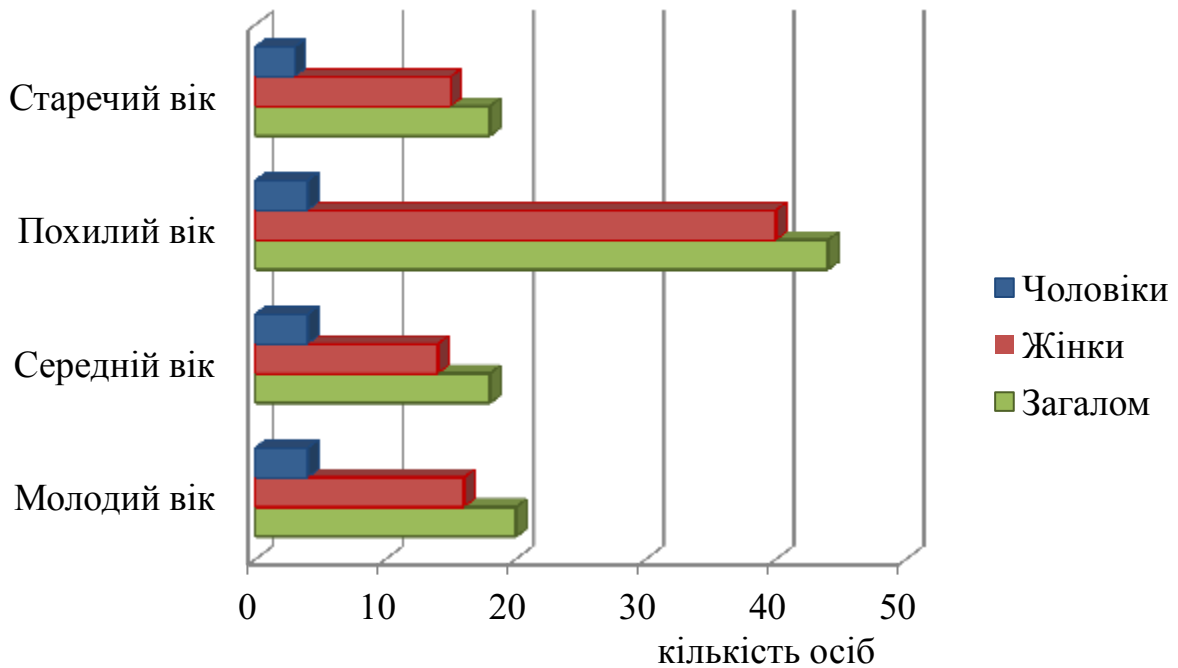


Рис. 3.2. Кількісна характеристика обстежуваних за віком та статтю.

3.2. Аналіз результатів дослідження рівня гормонів і антитіл у крові пацієнтів

Визначення рівня гормонів та антитіл до тиреопероксидази проводили з використанням сироватки крові 100 пацієнтів із метою підтвердження ендокринних порушень. На основі проведених клініко-діагностичних досліджень нами встановлено наступні особливості.

Субклінічний гіпотиреоз виявлено у 32 % пацієнтів (дані представлені на рисунку 3.3): ТТГ підвищений, Т4вільний і Т3вільний знаходяться в межах референсних значень для здорових людей.

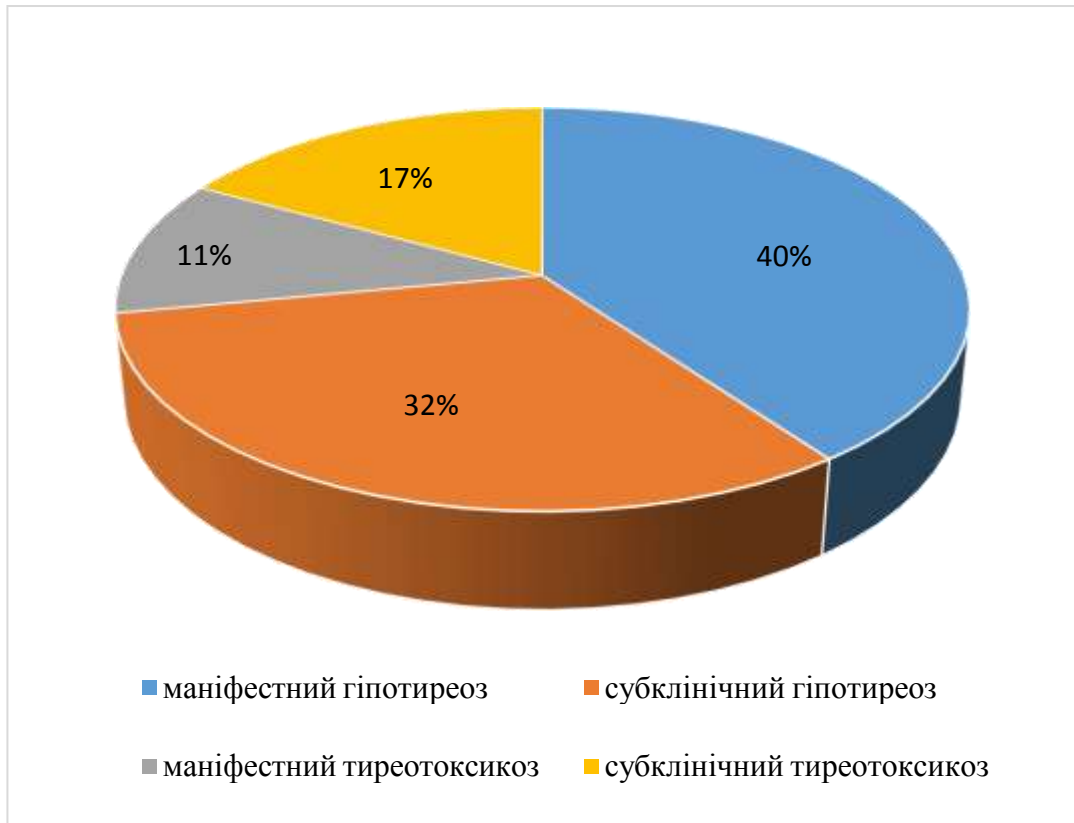


Рис. 3.3. Відсотковий розподіл пацієнтів із виявленими ендокринними дисфункціями.

Маніфестний гіпотиреоз зафіксовано у 40 % обстежуваних. Про гіпотиреоз свідчать такі дані: збільшений ТТГ, Т4вільний знижений, Т3вільний в межах референсних значень або знижений.

Субклінічний тиреотоксикоз виявлено у 17 % пацієнтів: ТТГ знижений, Т4вільний і Т3вільний знаходяться в межах референсних значень для здорових людей.

Маніфестний тиреотоксикоз діагностовано у 11 % осіб: ТТГ знижений, Т4вільний і Т3вільний підвищені (див. рис. 3.3).

Разом з тим, за умов лабораторної діагностики захворювань щитоподібної залози 52 % пацієнтів характеризувалися підвищеними рівнями АТ до ТПО. Проте варто зазначити той факт, що в 48% обстежуваних виявлення АТ до ТПО не досліджували (рис. 3.4).



Рис. 3.4 Частота обстежуваних пацієнтів на основі рівня антитіл до тиреопероксидази.

3.3. Вікові та статеві особливості вмісту рівня гормонів і антитіл до тиреопероксидази в осіб із дисфункцією щитоподібної залози

Аналізуючи отримані результати рівня ТТГ у крові обстежуваних, нами встановлено підвищення значень показника з віком (рис. 3.5, табл. 3.1). Разом з тим, зафіксовано статистично достовірно ($p < 0,05$) більший вміст ТТГ у крові пацієнтів старечого віку (6,95 мкМО/мл [0,2; 10,4]), порівняно із молодими обстежуваними (4,78 мкМО/мл [0,03; 7,15]).

Жінки характеризувалися вищою концентрацією ТТГ у крові, порівняно із чоловіками (рис. 3.6, таб. 3.2). Проте виявлені статеві особливості не є статистично достовірними і подаються з метою інформування.

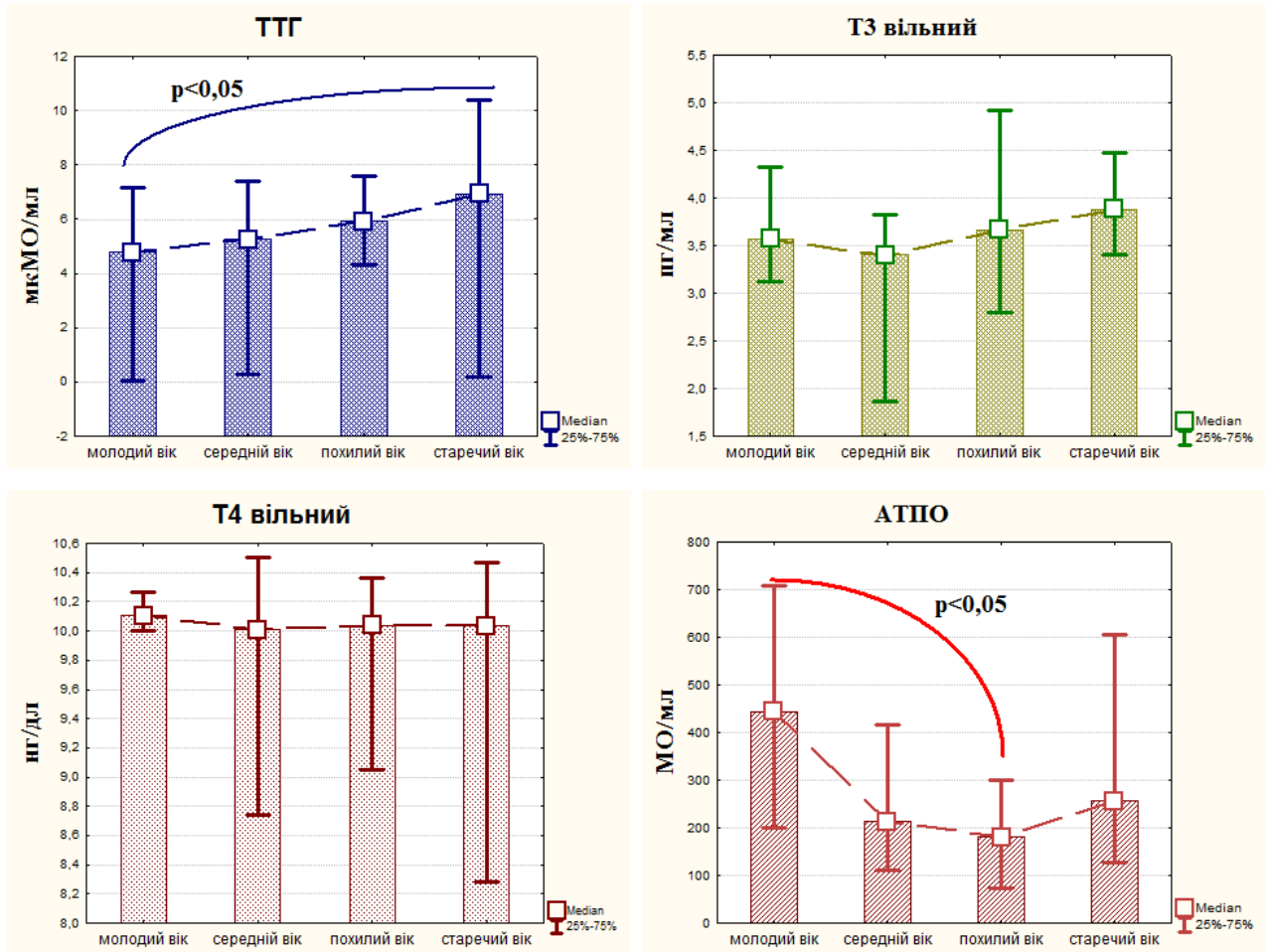


Рис. 3.5. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т3вільний), тироксину вільного (Т4вільний) та антитіл до тиреопероксидази (АТПО) в крові обстежуваних різного віку.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити зменшення концентрації трийодтироніну вільного (Т3вільний) в крові пацієнтів 45-60 років із подальшим віковим підвищенням значень показника до 3,88 пг/мл [3,41; 4,47] у 76-90 років (див. табл. 3.1). Щодо статевих відмінностей (див. рис. 3.6), нами встановлено більший рівень Т3вільний у крові жінок (3,65 пг/мл [2,02; 5,04], чоловіки - 3,59 пг/мл [3,42; 3,83]).

Таблиця 3.1

Вікові особливості концентрації гормонів та антитіл до тиреопероксидази в крові пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози

Показник Вікова група	ТТГ (мкМО/мл)	Т3 вільний (пг/мл)	Т4 вільний (нг/дл)	АТПО (МО/мл)
Молодий вік	4,78 * [0,03; 7,15]	3,57 [3,12; 4,33]	10,11 [10; 10,27]	444 # [200; 708]
Середній вік	5,25 [0,27; 7,38]	3,4 [1,86; 3,83]	10,01 [8,74; 10,5]	213 [111,4; 416]
Похилий вік	5,93 [4,3; 7,57]	3,67 [2,8; 4,92]	10,04 [9,05; 10,36]	180 # [72; 301]
Старечий вік	6,95 * [0,2; 10,4]	3,88 [3,41; 4,47]	10,04 [8,28; 10,47]	256,5 [128; 604,5]

Примітки до таблиці 1-2: як описову статистику вказано медіану (Me) та 25-ий і 75-ий перцентилі [25; 75]; *, # - статистично достовірна відмінність при $p < 0,05$.

Таблиця 3.2

Статеві особливості концентрації гормонів та антитіл до тиреопероксидази в крові пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози

Показник Стать	ТТГ (мкМО/мл)	Т3 вільний (пг/мл)	Т4 вільний (нг/дл)	АТПО (МО/мл)
Жіноча	5,8 [0,14; 7,98]	3,65 [2,02; 5,04]	10,05 [8,74; 10,36]	211 [80; 408]
Чоловіча	5,33 [4,12; 8,68]	3,59 [3,42; 3,83]	10,06 [10; 10,33]	214 [80; 323]

Згідно отриманих результатів, обстежувані молодого віку характеризувалися найвищим рівнем вмісту тироксину вільного (Т4вільний)

у крові з-поміж усіх дослідницьких вікових груп (див. рис. 3.5). Крім того, нами зафіксовано незначне переважання за концентрацією Т4вільний у крові чоловіків (10,06 нг/дл [10; 10,33]), порівняно з жінками (10,05 нг/дл [8,74; 10,36]). Проте статистично достовірних відмінностей не встановлено.

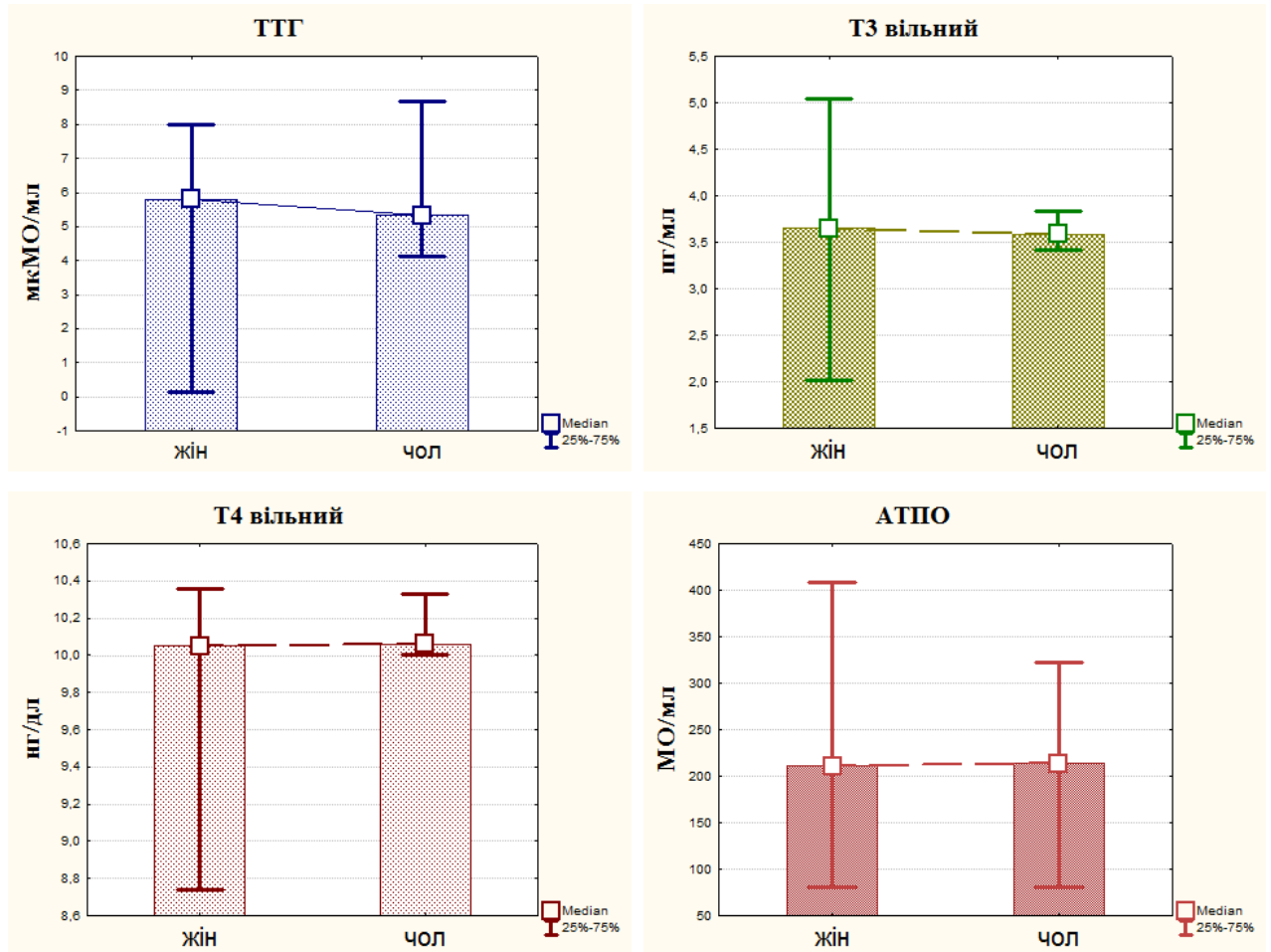


Рис. 3.6. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т3вільний), тироксину вільного (Т4вільний) та антитіл до тиреопероксидази (АТПО) в крові чоловіків та жінок.

Провівши аналіз рівня антитіл до тиреопероксидази (АТПО), встановлено статистично достовірно вищу їх концентрацію в осіб молодого віку (444 МО/мл [200; 708]), порівняно із пацієнтами похилого віку (180 [72; 301]) ($p < 0,05$; див. табл. 3.1). Відповідно до отриманих результатів, для жінок характерною є менша концентрація АТПО, порівняно із чоловіками (див. рис. 3.7).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено переважання частки жінок (83%) із дисфункцією щитоподібної залози. Похилий вік обстежуваних можна вважати сенситивним періодом збільшення кількості осіб із порушеннями функції ендокринної залози. Для групи осіб жіночої статі нами зафіксовано значні вікові коливання чисельності із максимумом у похилому віці (61-75 років), тоді як кількість випадків захворювання з-поміж чоловіків не залежала від віку.

2. Методом імунохімілюмінесцентного аналізу (ІХЛА) на основі рівня тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т3вільний), тироксину вільного (Т4вільний) у 32 % пацієнтів встановлено субклінічний гіпотиреоз, у 40 % обстежуваних – маніфестний гіпотиреоз, у 17 % чоловіків та жінок зафіксовано субклінічний тиреотоксикоз та у 11 % осіб діагностовано маніфестний тиреотоксикоз. Разом з тим, у ході лабораторної діагностики захворювань щитоподібної залози 52 % пацієнтів характеризувалися підвищеними рівнями антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО). Проте варто зазначити той факт, що в 48% обстежуваних виявлення АТ до ТПО не проводили.

3. Встановлено достовірно більший вміст ТТГ у крові пацієнтів старечого віку, порівняно з молодими обстежуваними. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити зменшення концентрації трийодтироніну вільного (Т3вільний) в крові пацієнтів 45-60 років із подальшим віковим підвищенням значень показника у 76-90 років. Обстежувані молодого віку характеризувалися найвищим рівнем вмісту тироксину вільного (Т4вільний) у крові з-поміж усіх дослідницьких вікових груп. Встановлено статистично достовірно вищу концентрацію антитіл до тиреопероксидази в осіб молодого віку, порівняно із пацієнтами похилого віку.

4. Жінки характеризувалися вищою концентрацією у крові ТТГ та ТЗвільний. Тоді як у чоловіків виявлено вищий рівень вмісту Т4вільний та концентрацію антитіл до тиреопероксидази (АТПО).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андриученко Т., Вакуленко О., Волков В., Дзюба Н., Коляда В., Комарова Н., Пеша І., Тілікіна Н. Формування здорового способу життя молоді. Навчально-методичні рекомендації. 2-ге вид. Київ: Бланк-Прес; 2019. 120 с.
2. Бабов К.Д., Поберська В.О., Гоженко О.А., Хобзей М.К., Малєв О.В., Старчевська Т.В. Сучасні технології відновлювального лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію. *Арм. гіпертензія*. 2011;15(1):57-72.
3. Білоус І.І., Павлович Л.Б. Особливості ураження нервової системи при первинному гіпотиреозі (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(2):168-172
4. Біологічна хімія / Л. М. Вороніна, В. Ф. Денесенко, Н. М. Мадієвська [та ін.]. Х.: Основа; НФАУ, 2000. 608 с.
5. Боднар П. М. Профілактика ендокринних захворювань. *Здоров'я суспільства*. 2013. №. 2. С. 93-100.
6. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Комісаренко Ю.І. Ендокринологія. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. К., Нова книга. 2013 р. 480 с.
7. Бойчука Ю.Д. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко С. Г.; 2017. 488с
8. Вацеба А.О. Епідеміологія йододефіцитних захворювань у Карпатському регіоні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.01.14 "Ендокринологія". К., 2004. 20 с.
9. Вацеба Т.С. Корекція інсулінорезистентності у хворих з первинним гіпотиреозом в умовах йодної недостатності [автореферат]. Київ: ДУ ІЕ та ОР ім. В.П. Комісаренка; 2016. 6 с.
10. Власенко М.В. Дифузний нетоксичний зоб у підлітків: генез, діагностика, лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. н.: спец. 14.01.14 "Ендокринологія". К., 2008. 35 с.

11. Внутрішня медицина. Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник / А. С. Свінціцький, О. О. Абрагамович, П. М. Боднар та ін.; за ред. А. С. Свінціцького. ВСВ Медицина, 2014. 1272 с. + 16с.
12. Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хіміон Л.В., редактори. Актуальні питання внутрішніх хвороб: навчал. Посіб. для лікарів-інтерн. і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Київ: Заславський ОЮ; 2018. 602 с.
13. Гарбузова В. Ю., Гарбузова В. Ю. Фізіологія ендокринних залоз. 2014.
14. Гонський Я. І. Біохімія людини: навч. посіб. Т.: Укрмедкнига, 2000.
15. Городинська ОЮ. Гіпотиреоз: особливості клінічного перебігу в умовах йододефіциту. Актуальні проблеми суч. мед. 2015;15(1):70-3.
16. Городинська ОЮ. Сучасний погляд на проблему гіпотиреозу. В: Матер. підсумкової наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука); 2015 Черв. 17; Тернопіль. Тернопіль; 2015, с. 14-8.
17. Губський Ю. І. Біологічна хімія. К.; Т.: Укрмедкнига, 2000.
18. Ендокринологія : навч. посіб. / за ред. проф. П. М. Боднара. Вінниця: Нова Книга, 2012. 360с.
19. Ендокринологія: підручник / за ред. П. М. Боднар. Вид. 3, перероб. Та доп. Вінниця: Нова Книга, 2013. 480с.
20. Ендокринологія: підручник / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко та ін.; за ред. П. М. Боднара, 4-е вид., перероб. та доп. Вінниця: Нова Книга, 2017. 456 с.
21. Заремба Є.Х., Шатинська-Мицик І.С. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? *Сучасні препарати та технології*. 2010;70(4):52-5.

22. Зелінська Н. В. Діагностика патології серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз. *Клін. Ендокринолог. та ендокринна хірургія*. 2010;30(1):58-60.
23. Камінський О.В., Афанасьєв Д.Є., Коваленко О.М. та ін. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля (видання друге, доповнене). Київ: Старт-98; 2015. 224 с.
24. Катеренчук В.І., Берегова О.П. Серцево-судинні маски гіпотиреозу. *Внутрішня мед.* 2007; (3): 50-5.
25. Кононенко О.А., Кухарчук Х.М. Стан серцево-судинної системи у пацієнтів різних вікових груп із дисфункцією щитоподібної залози. *Здоров'я суспільства*. 2020;9(3):130-7.
26. Кононенко О.А. Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії у осіб середнього і похилого віку в залежності від функціонального стану нирок та щитоподібної залози [автореферат]. Київ: НМПО імені П. Л. Шупика; 2017. 48 с.
27. Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Ендокринологічний журнал*. 2011. Т. 35, № 3. С. 26-31
28. Кравчун Н.О. Субклінічний гіпотиреоз [Інтенет]. *Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади (тематичний номер)*. 2017;39(3). URL: <http://www.health-ua.com/article/32108-Cubklnchnij-gpotireoz>
29. Кухарчук Х.М. Вплив субклінічного гіпотиреозу на структурно-функціональний стан серця пацієнтів молодого віку. *The scientific heritage*. 2020;(51):30-5.
30. Кухарчук Х.М. Клініко-епідеміологічні особливості субклінічного гіпотиреозу в осіб молодого віку. *Здоров'я суспільства*. 2019;8(3):106-11.

31. Кухарчук Х.М. Особливості ліпідного обміну та товщини комплексу інтима-медіа у пацієнтів молодого віку з субклінічним гіпотиреозом. *Здоров'я суспільства*. 2019;8(4):133-7.

33. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Логвиненко А.О., Гвоздик М.В., Чулаєвська І.В. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози. *Укр. кард. журн.* 2011; (Дод. 1):81-7.

34. Паньків В.І. Захворювання щитоподібної залози. Чернівці: БДМА, 2003. 258 с.

36. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу. *Міжнар. Ендокринолог. журн.* 2012;45(5):136-48.

38. Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. *Клін. Ендокринолог. та ендокринна хірургія*. 2017;58(2):39-43.

39. Приступок О. М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. *Международный эндокринологический журнал*. 2011. № 4 (36).

40. Протоколи надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи: затверджено Вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації органів і тканин МОЗ України, від 05.09.2011, протокол № 124. Київ, 2011.

41. Роль мікроелементів у етіології йододефіцитних захворювань / В.Н. Корзун, Ю.С. Котикович, І.Ю. Антонюк [та ін.]. *Проблеми харчування*. 2011. № 3-4. С. 29-35

42. Романюк А.Р. Особливості обміну мікроелементів у щитоподібній залозі при проліферативних захворюваннях в умовах впливу солей важких металів. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. 2007. № 1. С. 9-13

43. Сибіль М.Г. Клінічна біохімія: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів фізкультурного профілю. Л.: ЛДУФК, 2015. 228

44. Сиволап В. Д. Основи діагностики захворювань щитоподібної залози: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 91с.
45. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. член.-кор. НАН та АМН України, проф. М. Д. Тронька. Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2010
46. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної та прищитоподібних залоз в умовах дії негативних чинників довкілля (видання третє, розширене) / за ред. О. В. Камінського. Харків: «Юрайт», 2017. 312с.
47. Тронько М. Д., Боднар П. М., Комісаренко Ю. І. Історія розвитку ендокринології в Україні. К.: Здоров'я, 2004. 68 с.
48. Фабрі А.З. Еколого-гігієнічні аспекти поширення ендемічного зоба в різних біогеохімічних зонах Закарпаття. *Ендокринологія*. 2005. Т. 10, № 1. С. 41-51.
49. Чернобров А. Д. та ін. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. / За ред. М. Д. Тронька. К.: Здоров'я України. 2005. 312 с.
50. Шекера О.Г., Кухарчук Х.М. Вплив субклінічного гіпотиреозу на розвиток кардіоваскулярної патології. *Здоров'я суспільства*. 2017;3(6): 28-32.
51. Шекера О.Г., Кухарчук Х.М. Рання оцінка розвитку кардіоваскулярної патології у молодих та безсимптомних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. *Сімейна медицина*. 2018;76(2): 41-4.
52. Шекера О.Г., Кухарчук Х.М. Субклінічний гіпотиреоз як фактор ризику дисліпідемії. В: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою; 2017 30 Лист.- 01 Груд; Київ. Київ: Наша родина плюс; 2017, с. 81.

53. Andersson M. M. Global status of iodine in 2011 and trends over the past decade [Text]. *J Nutr.* 2012. V. 142. P. 744-50.
54. Baloch Z. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [Text]. 2003. V. 13. P. 3-126.
55. Canaris G. J. Study of the prevalence of thyroid diseases in the state of Colorado [Text]. 2000. V.28. P. 526-34.
56. Cases J. A. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules [Text]. *Semin Nucl Med.* 2000. V. 30. P. 81-7.
57. Chaker L. L. Hypothyroidism. *Lancet* [Text]. 2017. V. 23. P. 1550-62.
58. Cooper D. S. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism [Text]. *J Med.* 2001. V. 345. P. 260-5.
59. Darzy K. H., Shalet S. M. Circadian and stimulated thyrotropin secretion in cranially irradiated adult cancer survivors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 6490-6497.
60. Dwarfism: Medical and Psychosocial Aspects of Profound Short Stature. Betti M, Aelson. 2005. 368 p
61. Endocrinology and metabolism /Ed. by Pinchera. London: McGraw Hill Int., 2001. 811p.
62. Germain E. L. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in turner syndrome [Text]. *Acta Paediatrica Scandinavica.* 1986. V. 75. P. 750–755.
63. Gharib H. H. Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules [Text]. 2016. V. 22. P. 622-39.
64. Handbook of Physiology. Section 7: Endocrine system. Volume III: Endocrine regulation of Water and electrolyte balance. / Ed. by J.C. S. Fray. Oxford University press, 2000. 750 p

65. Hollowell J. G., Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States populatio: National Health and Nutrition Examinatio Survey (NHANES III) [Text]. *J.Clin. Endocrin. Metab.* 2002. V. 8. P. 489-499.
66. Kappers M. H. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression [Text]. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2011. V. 96. P. 3087-94.
67. Khalid A. N. The cost-effectiveness of iodine 131 scintigraphy, ultrasonography, and fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of solitary thyroid nodules [Text]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006. V. 132. P. 244-50.
68. Kronenberg H. M. Williams [Text]. Textbook of endocrinology 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. 2011.
69. Ladenson P. W. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction [Text]. *Arch Intern Med.* 2000. V. 160. P. 1573-5.
70. McDermott M. T., Managmen practices among primary care physicians and thyroid specialists the care of hypothyroid patients [Text]. *Thyroid.* 2001. V. 11. P. 757-765.
71. Nechyporuk V. M., Korda M. M. Modern views on the biosynthesis and mechanism of action of thyroid hormones. *Medical and Clinical Chemistry.* 2015. T. 17. №. 2.
72. Persani L. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with prima hypothyroidism [Text]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. V. 8. P. 2722-2728.
73. Persani L. European thyroid Association (ETA) 2018 guidelines for the diagnosis and treatment of Central hypothyroidism [Text]. *Euronews J.* 2018. V. 7. P. 225-37.
74. Roberts C. G. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004. V. 363. P. 793-803.
75. Saravanan P. P. Autoantibodies of the thyroid gland. *Clinics of endocrinology and metabolism of North America.* 2001. V. 30. P. 315-337.

76. Spencer C. A. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1990. V. 70. P. 453-60.

77. Textbook of endocrine physiology / Ed. by J.E. Griffin, S.R. Ojeda. 4-th ed. Oxford University press, 2000. 490 p

78. Thyroid disorders, noncommunicable diseases that gravely impact public health: a commentary and statement by the Advisory Board of the World Thyroid Federation / L. Duntas, N. Amino, I. Hay, M. McDermott. *Thyroid.* 2012. Vol. 22(6). P. 566-567.

79. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study / L. Bjergved, T. Jorgensen, H. Perrild [et al.]. *PLoS One.* 2014. Vol. 11. P. 257-264.

80. Thyroid hormone receptor isoform-specific modification by small ubiquitinlike modifier (SUMO) modulates thyroid hormone-dependent gene regulation / Y.Y. Liu, T. Kogai, J.J. Schultz [et al.]. *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287(43). P. 36499-36508.

81. Thyroid hormone receptor β mediates thyroid hormone effects on bone remodeling and bone mass / L.E. Monfoulet, B. Rabier, R. Dacquin [et al.]. *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26(9). P. 2036-2044.

82. Thyroid hormone stimulation of extracellular signal-regulated kinase and cell proliferation in human osteoblast-like cells is initiated at integrin α V β 3 / A. Scarlett, M.P. Parsons, P.L. Hanson [et al.]. *J. Endocrinol.* 2008. Vol. 196(3). P. 509-517.

83. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age / R. Perez-Lobato, R. Ramos, J.P. Arrebola [et al.]. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172(2). P. 129-139.

84. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization / J.H. Bassett, K. Nordstrom, A. Boyde [et al.]. *Mol. Endocrinology.* 2007. Vol. 21(8). P. 1893-1904.

85. Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration at birth in Belgian neonates and cognitive development at preschool age / C. Trumpff, J. De Schepper, J. Vanderfaeillie [et al.]. *Nutrients*. 2015. Vol. 7(11). P. 9018-9032.

86. Thyroid-stimulating hormone maintains bone mass and strength by suppressing osteoclast differentiation / W. Zhang, Y. Zhang , Y. Liu [et al.]. *J. Biomech*. 2014. Vol. 47(6). P. 1307-1314.

87. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss / M. Zaidi, T.F. Davies, A. Zallone [et al.]. *Curr. Osteoporos Rep*. 2009. Vol. 7(2). P. 47-52.

88. Vanderpump M. P. Incidence of thyroid disease in the community: twenty-year follow-up to the Wickham survey results. *Wedge Endocrinol* [Text]. M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge, J. M. French. 1995. V. 43. P. 55-68.

89. Wartofsky L. Dickey R. A. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling [Text]. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. V. 90. P. 5483-5488.

90.<https://endocrinology.pdmu.edu.ua/storage/resources_endocrin/docs/chq3vz23VfjoxgffrvZcYpau1C3BV6rmfAyMbh0H.pdf>

91.< <https://quizlet.com/au/332872671/histology-spot-test-revised-flash-cards/>>

92.< <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7933/3/Osnovy-diagn-zahv-shhytopod-zalozy.pdf> >

93. <<https://onkosimfer.ru/blog/uzlovoj-zob-shhitovidnoj-zhelezy-simptomy-lechenie> >

94. <https://pidru4niki.com/80660/meditsina/gormoni_schitopodibnoyi_zalozi>

ДОДАТКИ

Додаток А

Калібрування (Adjustment). Для кожного досліджуваного аналіту проводили калібрування. Результати калібрувань представлені в таблицях А.1 – А.4.

Таблиця А.1

Результати калібрування гормону ТТГ (RTH)

			Low Adjustor		High Adjustor	
Test Code	Kit lot		CPS	Mean CPS	CPS	Mean CPS
RTH	125	1 rep.	57.496	58.498 (CV=4,399%)	3.945.101	3.819.172 (CV=5,767%)
		2 rep.	55.324		3.935.024	
		3 rep.	60.798		3.489.711	
		4 rep.	60.367		3.906.852	

Slope: 1,1780 (отриманий нами для набору ТПО), що вкладається в діапазон допустимих значень - Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (вказано в паспорті набору). Калібрування вважається прийнятним.

Таблиця А.2

Результати калібрування для гормону Т4 вільний

			Low Adjustor		High Adjustor	
Test Code	Kit lot		CPS	Mean CPS	CPS	Mean CPS
Т4 св.	139	1 rep.	5.480.820	5.566.135 (CV=3,763%)	1.039.716	1.014.504 (CV=1,669%)
		2 rep.	5.701.369		1.007.863	
		3 rep.	5.770.053		1.007.225	
		4 rep.	5.312.298		1.003.211	

Slope: 1,2924 (отриманий нами для набору Т4 в.), що вкладається в діапазон допустимих значень - Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (вказано в паспорті набору). Калібрування вважається прийнятним.

Таблиця А.3

Результати калібрування для гормону ТЗ вільний

			Low Adjustor		High Adjustor	
Test Code	Kit lot		CPS	Mean CPS	CPS	Mean CPS
ТЗ св.	142	1 rep.	30.737.217	30.335.114 (CV=1,801%)	3.754.061	3.759.999 (CV=2,894%)
		2 rep.	30.712.129		3.608.365	
		3 rep.	30.325.115		3.844.954	
		4 rep.	29.565.995		3.832.616	

Slope: 1,0686 (отриманий нами для набору ТЗв.), що вкладається в діапазон допустимих значень - Instrument Score Range: 0,89-1,34 (вказано в паспорті набору). Калібрування вважається прийнятним.

Таблиця А.4

Результати калібрування для АТ до ТПО (АТА)

			Low Adjustor		High Adjustor	
Test Code	Kit lot		CPS	Mean CPS	CPS	Mean CPS
АТА	138	1 rep.	224.939	219.948 (CV= 4,202%)	3.584.100	3.592. 737 (CV=2,378%)
		2 rep.	214.831		3.537.214	
		3 rep.	230.141		3.533.512	
		4 rep.	209.882		3.716.121	

Slope: 1,0849 (отриманий нами для набору АТ до ТПО), що вкладається в діапазон допустимих значень – Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (вказано в паспорті набору). Калібрування вважається прийнятним.

Додаток Б

Для кожного досліджуваного аналіту проводили контроль, після отримання прийнятного калібрування. Результати контрольних матеріалів представлені в таблицях Б.1 – Б.4

Таблиця Б.1

Результат проведеного нами контролю для ТТГ (RTH)

Control Level	Test	Lot	Range	CPS	Result	Units
1	RTH	335	0,244 - 0,430	340.018	0,339	uIU/mL
2			3,87-6,31	4.154.956	4,72	
3			22,1-37,3	22.767.742	28,4	

Таблиця Б.2

Результат проведеного нами контролю для Т4 вільний

Control Level	Test	Lot	Range	CPS	Result	Units
1	Т4 св.	422	0,75-1,18	4.091.002	0,911	ng/dL
2			2,10-3,06	1.489.965	2,59	
3			4,15-6,15	675.665	4,92	

Таблиця Б.3

Результат проведеного нами контролю для Т3 вільний

Control Level	Test	Lot	Range	CPS	Result	Units
1	Т3 св.	789	1,62-3,74	26.881.570	3,03	pg/mL
2			4,53-7,85	7.741.318	7,02	
3			7,90-12,1	5.037.358	10,9	

Таблиця Б.4

Результат проведеного нами контролю для АТ до ТПО (АТА)

Control Level	Test	Lot	Range	CPS	Result	Units
1	АТА	781	29,7-45,7	414.357	43,7	IU/mL
2			492-720	3.415.372	591	

У виконаній роботі, результати (Result) проведеного нами контролю, входять в межі допустимих значень (Range), наведені в паспорті до набору фірмою-виробником.