Методичні рекомендації до заняття № 3

Спеціальність «Лабораторна діагностика»

Дисципліна «Ендокринологія»

Тема: Захворювання щитовидної залози. Дифузний токсичний зоб. Гіпотиреоз

Щитоподібна залоза масою 20-30 г розташована на шиї перед гортанню й охоплює її спереду і з боків. У ній розрізняють дві частки (праву та ліву) і перешийок. Попереду гортані від перешийка відходить пірамідна частка. Паренхіма залози складається з багатьох ацинусів - сферичних фолікулів, стінка яких утворена одним шаром тироцитів, що лежать на базальній мембрані. Кожен фолікул обплетений густою мережею кровоносних і лімфатичних капілярів. У порожнині фолікула міститься густа речовина білкової природи, забарвлена в рожевий колір, - колоїд щитоподібної залози (тиреоглобулін), що містить гормони.

У стінках фолікулів між тироцитами і базальною мембраною, а також між фолікулами розташовані більші світлі парафолікулярні клітини (С-клітини).

Гормони щитоподібної залози

У фолікулах щитоподібної залози з тирозину утворюються два гормони: трийодотиронін (Т3) і тироксин (T4). Трийодотиронін може також ут¬ворюватися у периферійних тканинах шляхом дейодування T4. У пара- фолікулярних клітинах синтезується гормон кальцитонін. Регуляція утворення, як і гормональна активність, зазначених двох типів гормонів принципово відрізняється.

Йодовані гормони. Біологічно активним гормоном є трийодотиронін, що утворюється переважно на периферії шляхом дейодування тироксину (в гіпофізі, печінці та нирках). Тироксин практично не володіє активністю. Надійшовши у кров, обидва йодовані гормони зв'язуються з одним із білків-переносників плазми крові й у такому вигляді транспортуються до органа-мішені.

Утворення Тз і T4 регулюється ТТГ гіпофіза. У свою чергу, секреція ТТГ регулюється ТРГ гіпоталамуса. За механізмом негативного зворотного зв'язку тиреоїдні гормони впливають на гіпоталамус і гіпофіз; коли їх концентрація в крові стає максимальною, секреція ТТГ знижується до мінімуму. І навпаки, низька концентрація тиреоїдних гормонів у крові зумовлює високу швидкість секреції ТТГ.

Рівень тиреоїдних гормонів у крові досить постійний, хоча секреція ТТГ трохи посилюється безпосередньо перед сном, а протягом ночі поступово зменшується. Характерні також коливання гормональної активності у зв'язку із сезонними змінами температури.

Функції тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони беруть участь у диференціюванні клітин, що розвиваються, а в уже диференційованих клітинах регулюють обмінні процеси. Особливо важлива для організму участь тиреоїдних гормонів у процесах транскрипції і трансляції. Роль гормонів проявляється тим значніше, чим менший вік людини; краще це видно в разі гормональної недостатності. Так, в ембріональний чи ранній постнатальний період гіпофункція щитоподібної залози виявляється у недорозвиненні мозку (кретинізм) і малому рості (карликовість). У дорослому ор¬ганізмі порушення продукції тироксину особливо помітно за умови зміни активності обмінних процесів, процесів теплоутворення: у разі гіпофункції хворий страждає від холоду, гіперфункції - від тепла.

Перед проникненням до клітини відбувається дисоціація гормон- білкового комплексу. Тиреоїдні гормони легко розчиняються у бішарі ліпідів мембран. Проте на плазматичній мембрані виявлені також і ділянки зв'язування гормонів (рецептори). Одним із ефектів такого зв'язування є стимуляція трансмембранного транспорту амінокислот. Усередині клітини тиреоїдні гормони впливають на мітохондрії і ядро, на мембранах яких також є гормональні рецептори. Вплив на мітохондрії призводить до підвищення активності окислювально-відновних процесів і посилення енергоутворення. На рівні ядра тиреоїдні гормони підсилюють транскрипцію та індукцію синтезу специфічних для даної клітини білків.

Сумарний комплекс впливів тиреоїдних гормонів на рівні клітини зво¬диться до: 1) швидкого транспорту амінокислот через клітинну мембрану; 2) підвищення активності na-АТФ-ази; 3) зміни активності низки ферментів цитозоля (ферментів ліпогенезу) і мітохондрій; 4) підвищення чутливості клітини до інших гормонів (катехоламінів, інсуліну, глюкокортикоїдів, гормонів росту). На рівні організму це виявляється у посиленні обміну вуглеводів, жирів, а за їх недостачі - і білків. У такому разі зростає споживання кисню і виділення CO2, підвищується основний обмін.

Збільшення утворення гормонів (тиреотоксикоз) нерідко супровод¬жується збільшенням щитоподібної залози (зоб). Зоб може спричинити і компенсаторне розростання залози на тлі нестачі гормону, що найчастіше є наслідком нестачі в організмі йоду - одного з найбільш необхідних для побудови молекули гормонів. У такому разі тканина залози розростається у зв'язку зі впливом ТТГ, утворення якого стимулюється недостатньою кількістю тироксину в крові.

Нестача гормонів у дорослих зумовлює мікседему - зниження інтен¬сивності обмінних процесів, слизовий набряк тощо. Недостатнє утворен¬ня гормонів щитоподібної залози особливо небезпечне в дитячому віці, то¬му що вони не тільки беруть участь у регуляції росту, але і є необхідним компонентом розвитку ЦНС. Одним з механізмів, що визначають цей вплив, є те, що йодовмісні гормони накопичуються у структурах ретикулярної формації, де шляхом підвищення її тонусу впливають на кору великого мозку.

Гормон тирокальцитонін (кальцитонін) синтезується С-клітинами щи¬топодібної залози і бере участь у регуляції обміну кальцію в організмі. У разі підвищення концентрації кальцію у крові секреція кальцитоніну зростає, унаслідок чого в кістках також підвищується вміст кальцію. Тобто цей гормон сприяє мінералізації кісток, знижує рівень кальцію у крові, що забезпечує його накопичення в організмі, і є антагоністом паратгормону прищитоподібних залоз.

Основним стимулятором секреції кальцитоніну є високий рівень кальцію у крові. Іншим фізіологічним стимулом для секреції кальцитоніну є вживання їжі і пов'язане з цим підвищення вмісту в крові гормонів травного тракту, що стимулюють С-клітини. У результаті підвищеного виділення кальцитоніну після вживання їжі кальцій швидко відкладається у кістках. Одночасно кальцитонін гальмує процес травлення, сповільнюючи евакуювання химусу із шлунка і секрецію шлункового та підшлункового соків. Завдяки цьому всмоктування кальцію відбувається більш рівномірно і після вживання їжі не виникає різкого збільшення його концентрації у крові. Вміст кальцитоніну в крові зростає у період посилення процесів регенерації після перелому кістки, під час вагітності та в матерів, які годують груддю.

**ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ (ДТЗ)**

Дифузний токсичний зоб (син. Базедова хвороба, хвороба Грейвса) — системне аутоімунне захворювання, в основі якого лежить гіперфункція ЩЗ, її гіперплазія і гіпертрофія.

Вперше ДТЗ був описаний в 1825 р. Калебом Парі, в 1835 р. Робертом Грейвсом, в 1840 р. Карлом фон Базедовим. Історично так склалося, що в англомовних країнах це захворювання називають «хворобою Грейвса», в німецькомовних – «хворобою Базедова», а в Україні традиційно використовується термін «дифузний токсичний зоб».

Дифузний токсичний зоб відносять до життєвозагрозливих хвороб, оскільки це захворювання надає незворотні зміни на всі органи і тканини людського організму, особливо це стосується серця, судин, нервової та опорно-рухової систем, клінічно проявляється ураженням ЩЗ з розвитком синдрому тиреотоксикозу у поєднанні з екстратиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією, претібіальною мікседемою, акропатією.

Це найбільш часте захворювання, яке проявляється синдромом тиротоксікозу і на частку якого припадає до 80 % всіх його випадків. За статистикою дифузним токсичним зобом хворіє 1 із 100 людей .

***Ознаки дифузного токсичного зобу***

Вся клінічна картина дифузного токсичного зобу в основному викликана надлишком тиреоїдних гормонів та їх впливом на різні органи.

Для ДТЗ, в більшості випадків, характерний відносно короткий анамнез: перші симптоми зазвичай з’являються за 4–6 місяців до звернення до лікаря і постановки діагнозу. Як правило, ключові скарги пов’язані зі змінами з боку серцево-судинної системи, так званим катаболічним синдромом, та ендокринною офтальмопатією.

Множинні симптоми ДТЗ поділяють на симптомокомплекси (синдроми):

– Синдром тиреотоксикозу

– Аутоімунна офтальмопатія

– Претібіальна мікседема

– Тиреоїдна акропатія

***До діагностичних критеріїв ДТЗ відносять:***

1. Лабораторно підтверджений тиреотоксикоз (ТТГ ↓, Т4 і / або Т3 ↑).

2. Ендокринну офтальмопатію (60–80 % випадків).

3. Дифузне збільшення обсягу ЩЗ (60–70 %).

4. Дифузне посилення захоплення 99mTc за даними сцинтіграфії ЩЗ.

5. Підвищений рівень антитіл до рецептору ТТГ.

**Лабораторні методи дослідження функції ЩЗ при гіпертиреозі**

– Визначення рівня гормонів: Т3, Т4, ТТГ, ТРГ

– Оцінка імунного статусу:

• гуморальної ланки імунітету — визначення титру органоспецифічних і органонеспецифічних антитіл,

• клітинної ланки імунітету (субпопуляції лімфоцитів, цитокіни)

При тиреотоксикозі, викликаному дифузним токсичним зобом, ТТГ буде знижений, а вільні Т3 і Т4 підвищені (рис. 20).

Якщо це субклінічний тиреотоксикоз, то ТТГ буде знижений, а вільні Т3 і Т4 в нормі.

**ТИРЕОТОКСИКОЗ**

**ЯВНИЙ**

**СУБКЛІНІЧНИЙ**

ТТГ ↓

Т4 вільн N

Т3 вільн N

ТТГ ↓

Т4 вільн ↑

Т3 вільн N

або ↑

ТТГ ↓

Т4 вільн N

Т3 вільн ↑

**Рис. 20. Рівні гормонів при тиреотоксикозі**

***1.Визначення рівня гормонів: Т3, Т4, ТТГ, ТРГ***

1. Для підтвердження діагнозу у хворих із клінічними ознаками тиреотоксикозу досить визначити загальний T4 і вільний T4. Однак саме по собі підвищення вільного T4 нічого не говорить про причини тиреотоксикозу; може знадобитися дослідження поглинання радіоактивного йоду щитовидною залозою.

2. При підозрі на тиреотоксикоз у хворого з нормальним вільним T4 для підтвердження діагнозу визначають рівень ТТГ.

3. Практично у всіх хворих із тиреотоксикозом ***будь-якої етіології загальний T3 в сироватці підвищений*** (за умови, що немає супутнього захворювання, що порушує периферичне перетворення T4 в T3). Тому ***при діагностиці тиреотоксикозу загальний T3, як правило, не визначають.***

**Визначення T3 показано в наступних випадках**:

• При симптомах тиреотоксикозу без підвищення (або з незначним підвищенням) загального T4.

• При безсимптомному підвищенні загального T4 (виявленому випадково або при масовому обстеженні). У таких хворих дійсно може бути еутиреоз, а ізольоване підвищення загального T4 обумовлено змінами концентрацій білків, що зв’язують T4. Підвищення загального T4 і загального T3 ***без тиреотоксикозу*** може спостерігатися і при рідкісному спадковому захворюванні – генералізованій резистентності до тиреоїдних гормонів. Незважаючи на підвищення загального T4, вільного T4, загального T3 і вільного T3, у хворих є еутиреоз, а у деяких навіть легкий гіпотиреоз.

4. При нечітких або сумнівних клінічних ознаках тиреотоксикозу рекомендується визначити ТТГ, оскільки нормальний рівень ТТГ виключає тиреотоксикоз (крім рідкісних випадків тиреотоксикозу, обумовлених ТТГ-секретуючою аденомою гіпофізу). Знижений рівень ТТГ підтверджує діагноз тиреотоксикозу.

***2. Визначення рівня антитіл***

**1. Визначення стимулюючих антитіл до рецепторів ТТГ**. Це антитіла, які конкурують з ТТГ і зв’язуються з рецепторами на щитовидній залозі, і чинять стимулюючу дію (змушують щитоподібну залозу виробляти гормонів більше, ніж потрібно), можуть бути присутніми і при інших захворюваннях, що супроводжуються клінікою тиреотоксикозу, наприклад, підгострий тиреоїдит або багатовузловий токсичний зоб.

Визначення антитіл до рецепторів ТТГ застосовують при вагітності для визначення ризику вродженого гіпертиреозу у плода або новонародженого.

**2. Маркери аутоімунного ураження щитовидної залози:** аутоантитіла до тиреоглобуліну, мікросомальних антигенів, йодідпероксідази, тиреостимулюючі і тиреоблокуючі аутоантитіла (зв’язуються з рецепторами ТТГ на клітинах щитовидної залози), а також аутоантитіла до T4 і T3.

**ГІПОТИРЕОЗ**

**Гіпотиреоз** — клінічний синдром, що розвивається внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів. Зазвичай це відбувається при тривалому і стійкому дефіциті гормонів щитовидної залози внаслідок зниження або повного випадіння функції щитовидної залози.

За статистикою, гіпотиреоз — одне з найпоширеніших захворювань ендокринної системи. Поширеність гіпотиреозу в загальній популяції становить близько 2 %, а в окремих вікових групах (*жінки літнього віку*) може досягати 6–8 %.

Гіпотиреоз, причини якого різноманітні, зустрічається в 2 рази частіше серед жіночого населення, однак у випадку вродженого типу даного захворювання співвідношення статей практично однаково. Найчастіше ця хвороба зустрічається у жінок старше 65 років, а також у віддалених від моря регіонах.

Гіпотиреоз може мати набутий чи вроджений характер.

Найчастіше вроджений гіпотиреоз є наслідком близькоспоріднених шлюбів або інфекцій та інтоксикацій, що діяли на плід під час вагітності, тому приналежність до певної статі в розвитку захворювання ролі не грає.

Небезпечність вродженого гіпотиреозу полягає в тому, що коли вчасно (у 1-й місяць життя) не розпочато лікування гормонами щитовидної залози, виникають незворотні зміни інтелекту і в подальшому розвивається виражена розумова відсталість.

Для своєчасного розпізнавання гіпотиреозу у всіх новонароджених на 4-5 день життя в пологовому будинку проводять дослідження рівня ТТГ.

**За патогенезом** гіпотиреоз може бути **первинним** (*при ураженні власне ЩЗ*) і **вторинним** (*внаслідок дефіциту ТТГ*), при цьому більше 99 % випадків припадає на первинний придбаний гіпотиреоз.

**Прояви гіпотиреозу**

Підступність цієї недуги полягає в тому, що тривалий час хвороба має стертий накопичувальний характер, слабо виражені симптоми, які часто розцінюються як результат перевтоми або ускладнення після інших захворювань.

При зменшенні кількості гормонів щитовидної залози порушується обмін речовин в організмі, погіршується робота серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, психічна і статева активність.

Симптоми гіпотиреозу розвиваються повільно, непомітно, тому пацієнти довгий час не звертаються до лікаря.

І, тим не менш, індивідуальні симптоми у гіпотиреозу є, а саме:

– підвищена стомлюваність,

– апатія,

– слабкість,

– зниження апетиту,

– млявість, сонливість,

– набряклість обличчя (особливо повік),

– набряки кінцівок,

– сухість шкіри,

– надбавка у вазі,

– погіршення пам’яті, уваги, розумової діяльності,

– запори,

– погана переносимість холоду та спеки,

– у жінок — порушення менструацій, у чоловіків — зниження потенції і сексуального потягу.

**Жоден із зазначених вище симптомів не специфічний для гіпотиреозу, у зв’язку з чим правильний діагноз дуже часто подовгу не встановлюється.**

**Принципи лабораторної діагностики дисфункції щитовидної залози при гіпотиреозі** (рис. 1):

***1. Первинний гіпотиреоз.*** Критерії лабораторного діагнозу первинного гіпотиреозу: вільний T4 (або розрахунковий вільний T4) нижче норми, вміст ТТГ в сироватці вище норми. Підвищення рівня ТТГ — найпереконливіша ознака первинного гіпотиреозу. При легкому гіпотиреозі загальний T4 може залишатися в межах норми, але рівень ТТГ підвищений.

Т4, ТТГ

Т4↓, ТТГ↑

Т4N, ТТГ↑

Т4 N, ТТГ N

Т4↓, ТТГ↓ або N

**Первинний гіпотиреоз**

**Прихований гіпотиреоз**

**Еутиреоз**

**Вторинний** **гіпотиреоз** **або** **нетиреоїдне** **захворювання**

Т4 вільн

Т4 вільн

↓

**Т4 вільн**

**N**

**Вторинний гіпотиреоз**

**Нетиреоїдне захворювання**

**Рис. 1. Схема обстеження при підозрі на гіпотиреоз**

Стан, при якому клінічні ознаки гіпотиреозу слабо виражені або відсутні, загальний T4 нормальний, а рівень ТТГ підвищений, називають прихованим гіпотиреозом.

***2. Вторинний гіпотиреоз і гіпотиреоз***, п**ов’язаний з нетиреоїдними захворюваннями.** Низький загальний T4 на тлі нормального або зниженого вмісту ТТГ вказує на вторинний (гіпофізарний або гіпоталамічний) гіпотиреоз. У таких ситуаціях потрібно диференційно-діагностичне обстеження, мета якого - виявлення захворювання гіпофіза або гіпоталамуса. Детальне обстеження проводять і в тих випадках, коли ***необхідно диференціювати вторинний гіпотиреоз від нетиреоїдних захворювань***, які можуть супроводжуватися зниженням загального змісту T4 на тлі нормального або зниженого рівня ТТГ

3. Визначення загального T3 малоінформативно, оскільки цей показник залишається нормальним майже у третини хворих з гіпотиреозом.