

# VADEMECUM

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ (Огляд)\*

Ігор Грицюк  
Львівська обласна дитяча спеціалізована лікарня

### III. Лабораторна діагностика окремих нозологічних форм ураження тироїдної системи

**Гіпотироз** визначають як стан, при якому щитовидна залоза не здатна секретувати гормони в достатній кількості. Первинний гіпотироз є результатом захворювання власне щитовидної залози. Вторинний гіпотироз — результат неспроможності гіпофізу стимулювати щитовидну залозу. Як первинний так і вторинний гіпотирози можуть бути вродженими та набутими.

**Вроджений первинний гіпотироз** трапляється з частотою 1:4000 живих новонароджених. Дівчатка хворіють вдвічі частіше від хлопчиків. 95% усіх випадків — спорадичні. Основні причини виникнення: ектопічна щитовидна залоза, її аплазія або гіпоплазія і дисгормоногенез (вроджене порушення синтезу гормонів, їх секреції та засвоєння).

У переважній більшості розвинених країн світу проводиться скринінг усіх новонароджених на наявність вродженого гіпотирозу. Скринінгові дослідження з визначенням ТТГ або ТТГ і  $T_4$  проводяться у перші 5 днів життя та повторні — між 2-м та 6-м тижнями життя. Низький рівень  $T_4$  та (або) високий рівень ТТГ при першому обстеженні дають підстави запідозрити вроджений первинний гіпотироз. Однак слід мати на увазі, що в регіонах з дефіцитом йоду в навколишньому середовищі у частини новонароджених (особливо часто — у недоношених) може спостерігатися транзиторний первинний гіпотироз. Повторні обстеження та анамnestичні дані дають змогу розрізнити характер первинного гіпотирозу.

У місцях, де скринінг на вроджений гіпотироз не проводиться, слід орієнтуватись на раннє виявлення захворювання за характерними клінічними ознаками: тривала жовтяниця, гіпотермія, макрогловія, хриплий голос низького тембру, великі тім'ячка, гіпотонія, розходження прямих м'язів живота, пупкова кила, закрепи, сонливість.

Як уже зазначалось, основним маркером вродженого гіпотирозу є високий рівень ТТГ. Він же є основним критерієм адекватності замісної терапії (доза L-тироксину вважається адекватною, якщо ТТГ  $\leq 5$  мОд/л, але його все ж вдається визначити).

Вроджений вторинний гіпотироз супроводжується зниженням ТТГ та  $T_4$ . Трапляється зрідка і, як звичайно, є проявом вродженого гіпопітуїтаризму. Часто супроводжується серединними дефектами голови та іншими важкими вадами ЦНС. Може супроводжуватися дефіцитом інших тропних гормонів гіпофізу.

\* Закінчення. Поч. у № 1 (липень, 1997)

**Набутий гіпотироз.** Найчастішою причиною є перенесений автоімунний тироїдит (тироїдит Гашімото, хронічний лімфоцитарний тироїдит). При цьому захворюванні дефект клітинного імунітету викликає лімфоцитарну інфільтрацію та збільшення розмірів щитовидної залози, неоднорідність її структури. Зрідка буває атрофічна форма, коли розміри щитовидної залози не збільшуються.

Первинний набутий гіпотироз, окрім характерних клінічних проявів, супроводжується низьким рівнем  $T_4$  ( $vT_4$ ) та підвищенням ТТГ. У результатах лабораторних досліджень часто виявляють також підвищені рівні холестерину, креатинкінази, лактатдегідрогенази, АсТ та АлТ сироватки. Цей стан може супроводжуватись подовженням електричної систоли серця, анемією, зрідка — помірною протеїнурією.

Основними лабораторними маркерами автоімунного тироїдиту є високі титри антитіл до мікосомальної фракції щитовидної залози та тироглобуліну ( $> 1:40$ ). Слід мати на увазі, що в дебюті автоімунного тироїдиту можливі випадки транзиторного гіпертирозу (Гасі-токсикоз), при якому зростає рівень  $T_3$ . Значна частина хворих має еутироїдний стан ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ — в межах норми).

Автоімунний тироїдит може з'являтися самостійно або бути одним із проявів ендокринного захворювання, відомого як автоімунний поліглендулярний синдром (тип I або II). Тому діагноз автоімунного тироїдиту повинен супроводжуватись пошуком інших автоімунних процесів, з яких декотрі можуть закінчитись важкими захворюваннями, такими, як хвороба Аддісона чи цукровий діабет.

До екзогенних причин первинного гіпотирозу належать: пероральний прийом струмогенних середників (йодиди, антитироїдні препарати) та тиректомія.

Вторинний набутий гіпотироз є наслідком дисфункції гіпофізу або гіпоталамусу внаслідок інфільтративного захворювання (гістіоцитоз), пухлини (краніофарингіома), травми голови, хірургічного втручання чи радіаційної терапії.

Лабораторними маркерами вторинного набутого гіпотирозу є зниження рівня ТТГ та  $T_4$  ( $vT_4$ ). Діагноз підтверджують ТРГ-тестом. Оскільки ізольований дефіцит ТТГ буває рідко, необхідно провести динамічні тести з визначенням інших тропних гормонів гіпофізу (АКТГ, гормон росту, лютеїнізуючий та фолікулостимулюючий гормони). У процес може втягуватись середня доля гіпофізу, що проявляється клінікою нецукрового діабету. При підозрі на пухлину обов'язковим є радіологічне обстеження головного мозку (КТ або ЯМР).

Подаємо алгоритм обстеження хворого з підозрою на гіпотироз (див. наст. стор.).

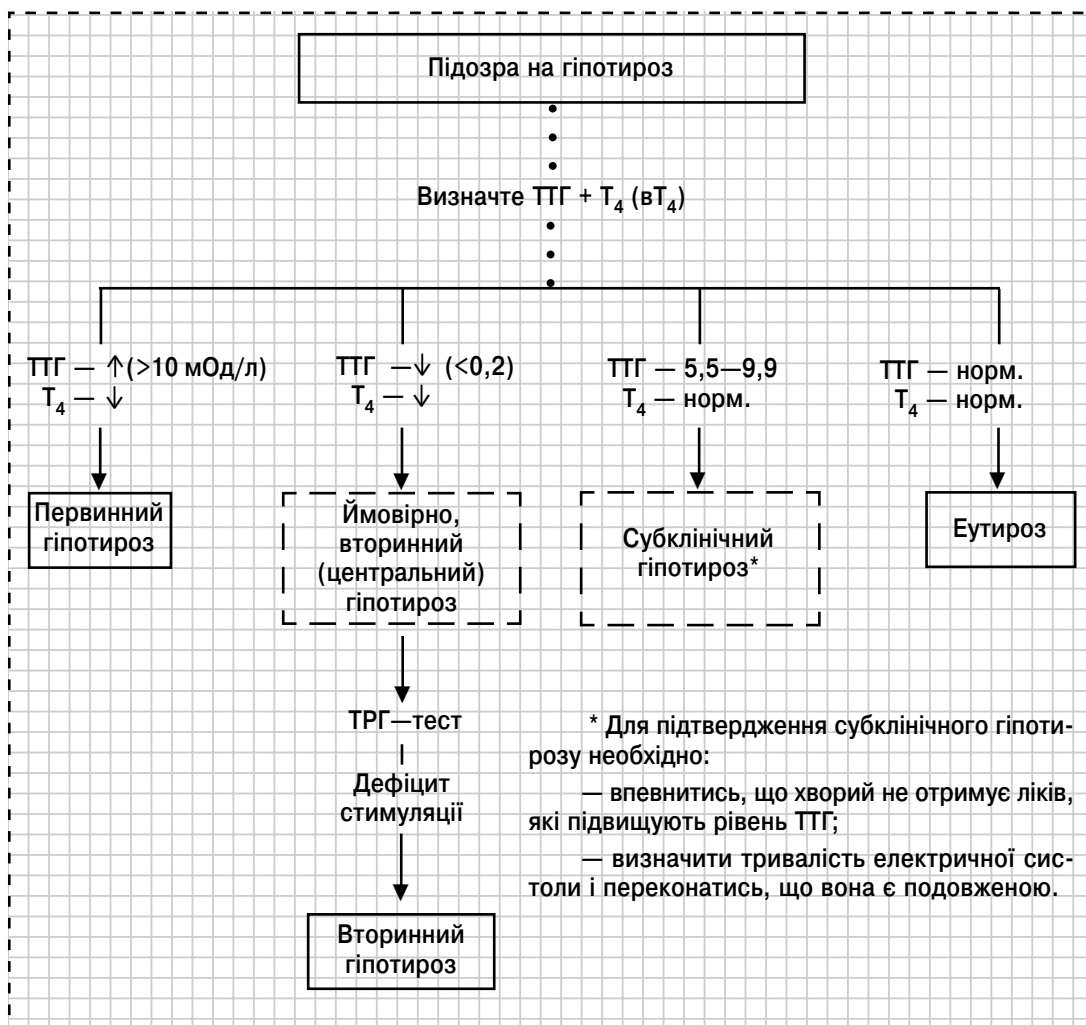
На тлі важких захворювань, безпосередньо не пов'язаних із щитовидною залозою, може спостерігатись зниження рівня  $T_3$  (із одночасним зростанням реверсного  $T_3$ ), при нормальному або дещо зниженому  $T_4$  і нормальному рівні ТТГ (синдром низького  $T_3$  на тлі важкої недуги, *euthyroid sick syndrome*). Цей стан, пов'язаний з порушенням конверсії  $T_4$  у  $T_3$ , є транзиторним, минає з одужанням хворого від основного захворювання і не потребує терапевтичної корекції.

**Гіпертироз** визначають як стан, при якому щитовидна залоза секретує надмірну кількість гормонів. Клінічний прояв має назву тиротоксикозу. Може бути вродженим і набути.

**Вроджений гіпертироз** (тиротоксикоз новонароджених) трапляється майже виключно у новонароджених від матерів, хворих на дифузне токсичне воло. Діагноз встановлюється на основі клінічних проявів поряд із підвищеними рівнями  $T_4$ ,  $vT_4$  та  $T_3$ .

**Набутий гіпертироз** найчастіше є проявом дифузного токсичного вола (хвороба Грейвса, хвороба Базедова). В основі хвороби є автономна гіперфункція щитовидної залози, зумовлена стимулюючими щитовидну залозу імуноглобулінами (TSi). Останні зв'язуються з рецепторами ТТГ клітин щитовидної залози (за конкуруючим принципом), викликаючи стимулюючий ефект.

Гормональний профіль хворих вказує на підвищення рівнів загального та вільного  $T_3$  і  $T_4$  у поєднанні з дуже низьким, або невизначальним рівнем ТТГ. У деяких випадках рівень  $T_3$  є



підвищенням, тоді як рівень Т<sub>4</sub> — в межах норми (Т<sub>3</sub> — токсикоз). Тому основним (найбільш достовірним) маркером дифузного токсичного вола є високий рівень Т<sub>3</sub>. Оскільки серологічно дифузне токсичне вола належить до хронічних лімфоцитарних тироїдитів, при ньому, як і при автоімунному тироїдиті, може зростати титр антитироїдних антитіл (АТ-ТГ, АТ-МФ). У результатах лабораторних досліджень часто виявляють також зниження рівня холестерину та загальних ліпідів, на ЕКГ — вкорочення електричної систоли серця.

У хворих з гіпертириозом без екзофтальму буває важко відрізнити ранню стадію автоімунного тироїдиту (Гасі-токсикоз), підгострий тироїдит та дифузне токсичне вола. Теоретично у встановленні діагнозу могли б допомогти визначення ТSi або тест супресії щитовидної залози трийодтироніном. Характерним для дифузного токсичного вола є підвищене поглинання радіоактивного йоду, що не знижується після прийому Т<sub>3</sub>. Хворі на автоімунний або підгострий тироїдити, як звичайно, мають нормальний або знижений показник поглинання I<sup>123</sup>. У практиці частіше використовують лише динамічне спостереження, оскільки при тироїдиті гіпертириоз доволі швидко спонтанно минає. При потребі для симптоматичної терапії можна застосувати бета-блокатори.

Інші причини набутого гіпертириозу — надлишкове поступлення екзогенного гормону щитовидної залози та ТТГ-секретуючі пухлини гіпофізу — трапляється рідко.

Подаємо алгоритм обстеження хворого з підозрою на гіпертироз



**Еутироїдна тиромегалія (еутироїдна гіперплазія щитовидної залози, просте воло)** — збільшення розмірів щитовидної залози без клінічних ознак порушення її функції.

Найчастішою причиною в Україні є дефіцит йоду в питній воді та продуктах, котрі вживає населення певних регіонів (**ендемичне воло**). Частота та вираженість порушень, пов'язаних із дефіцитом йоду, істотно різняться залежно від ступеня йодного дефіциту. Прийом 25—50 мкг йоду в день асоціюється з частотою вола в популяції від 15 до 30%. Якщо прийом менший — частота вола є більшою і часто розвивається прихований (субклінічний) гіпотироз (загальні та вільні  $T_3$  і  $T_4$  — в межах норми, ТТГ — помірно підвищений, клінічних ознак гіпотирозу немає).

Іншою частою причиною є пубертатний період, особливо у дівчат. Збільшення розмірів щитовидної залози в період статевого дозрівання може супроводжуватися субклінічним гіпотирозом, котрий має, як звичайно, транзиторний характер.

### Болюча щитовидна залоза

Найчастішими причинами є гострий та підгострий тироїдити.

**Гострий (гнійний) тироїдит** зумовлений бактеріальною інфекцією. Проявляється захворювання високою гарячкою, остудом, болем у горлі, дисфагією та значним побільшенням і болючістю щитовидної залози. Функція залози частіше не порушена. Рівні гормонів та інших компонентів тироїдної системи — в нормі. У загальному аналізі крові — лейкоцитоз, зсув лейкоформули вліво, прискорена ШОЕ.

**Підгострий тироїдит (гранульоматозний тироїдит, тироїдит Де Карвена)** зумовлений найчастіше респіраторною вірусною інфекцією. У гострій фазі захворювання спостерігається зростання рівнів  $T_3$ ,  $T_4$  та тироглобуліну, оскільки вона характеризується деструкцією фолікулів та протеолізом тироглобуліну (тривалість цієї фази 3—6 тижнів). Після зниження гостроти запального процесу впродовж 2—8 тижнів може спостерігатися субклінічний (прихований) гіпотироз. На стадії одужання можуть з'явитись підвищені титри антитіл до тироглобуліну (АТ—ТГ). Постійний гіпотироз розвивається рідко (<10% хворих).

Таблиця 3.  
Клінічні ознаки, які свідчать про ймовірну  
злюкисність вузлів щитовидної залози

<i>Вірогідність висока</i>	<i>Вірогідність помірна</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Вузол твердий</li> <li>◆ Швидкий ріст вузла</li> <li>◆ Фіксація вузла до навколишніх структур</li> <li>◆ Параліч голосових зв'язок</li> <li>◆ Збільшення регіонарних лімфовузлів</li> <li>◆ Метастази в кістку або в легені</li> <li>◆ Обтяжений сімейний анамнез по множинній ендокринній неоплазії (для медулярної карциноми)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Вузли &gt; 4 см в діаметрі та частково кистовидні за результатами УЗД</li> <li>◆ Ймовірна фіксація вузла</li> <li>◆ Вік &lt; 20 або &gt; 60 років</li> <li>◆ Поодинокі вузли в пацієнтів чоловічої статі</li> <li>◆ Опромінення шиї в анамнезі</li> </ul>

### Вузлове воло

Характеризується, як звичайно, неволючим збільшенням однієї або кількох ділянок щитовидної залози. Залежно від цього розрізняють поодинокі вузли щитовидної залози та багатовузлові вола. Основні питання, які постають перед лікарем при обстеженні пацієнта з вузлами: (1) Ці вузли є доброякісними чи злюкисними? (2) Вони токсичні (супроводжуються гіпертирозом) чи нетоксичні (функція залози в нормі)? Ряд клінічних ознак можуть свідчити про ймовірність злюкисного переродження (табл. 3).

Першочергове значення в диференціальній діагностиці характеру вузла мають ультразвукове дослідження (УЗД), радіоізотопне сканування щитовидної залози та тонкогolkова аспіраційна біопсія вузла. При цьому слід пам'ятати, що перші два види обстежень дають інформацію про розміри залози, її структуру, кількість вузлів, їх величину і характер (солідні, кистовидні чи змішані), та їх функціональний стан („гарячі“ чи „холодні“), однак вони непридатні для диференціальної діагностики між добро- та злюкисними новотворами. Тут вирішальне значення має цитологічне дослідження матеріалу, отриманого з допомогою тонкогolkової аспіраційної біопсії. Лабораторне визначення гормонів щитовидної залози дає інформацію про функціональний стан щитовидної залози, але диференціально-діагностичного значення також не має.

### Доброякісні новотвори

**Багатовузлове (аденоматозне) воло.** Вважають, що в основі цієї патології є компенсаторний гіперпластичний процес у відповідь на прихований дефіцит тироїдних гормонів. Серед причин виникнення — дефіцит йоду, вплив струмогенних чинників та інші фактори. Просте воло з часом може поступово трансформуватись в багатовузлове. З віком частота цього захворювання зростає.

У більшості пацієнтів захворювання перебігає з еутирозом, рідше спостерігається гіпертироз (явний та субклінічний) — токсичне багатовузлове воло (хвороба Пламмера). При цьому очних та шкірних симптомів, характерних для дифузного токсичного вола (хвороба Грейвса) не спостерігається. Оптимальним в оцінці функціонального стану є визначення рівня ТТГ (високочутливими наборами реактивів) та  $T_3$ . При підозрі на злюкисність необхідно провести тонкогolkову аспіраційну біопсію щитовидної залози з цитологічним дослідженням отриманого матеріалу.

**Доброякісна аденома щитовидної залози** — це переважно поодинокі, оточена капсулою пухлина, котру можна чітко пропальпувати. Частіше зустрічається у жінок в регіонах з дефіцитом йоду. Гістологічно класифікують фолікулярну та папілярну аденоми. За функціональним станом аденома може бути нетоксичною (еутироїдний стан, нормальні рівні ТТГ, загальних та вільних  $T_3$  і  $T_4$ , „холодний“ вузол за результатами радіоізотопного сканування) або токсичною (низькі або невизначальні рівні ТТГ, підвищений рівень  $T_3$ , „гарячий“ вузол). Необхідно диференціювати з раком щитовидної залози. Остаточний діагноз встановлюють за результатами УЗД та цитологічного дослідження.

Подаємо діагностично-лікувальний алгоритм при поодинокій вузлі щитовидної залози (див. стор. ??)

**Кісти щитовидної залози** добре діагностуються за допомогою УЗД. Менш небезпечні в сенсі можливої малігнізації, хоча остання не виключена. Супроводжуються еутироїдним станом. Необхідна діагностично-лікувальна пункція з аспірацією та лабораторним дослідженням вмісту кісти.

### Злоякісні новотвори

До диференційованих пухлин щитовидної залози належать папілярна та фолікулярна карциноми.

**Папілярна карцинома щитовидної залози** — за частотою є на першому місці (до 70—75% усіх злоякісних новотворів щитовидної залози). У біоптаті: високі фолікулярні клітини, що демонструють деревоподібну або папілярну картину росту, атиповість ядер. Ріст пухлини — повільний, в центральній частині може спостерігатись некроз та виникнення кіст. Характерний інфільтративний ріст з ушкодженням довколишніх тканин (парез зворотного нерва, інвазія в трахею). Метастазує в шийні лімфовузли.

**Фолікулярна карцинома.** У біоптаті: ріст патологічно змінених фолікулів, що містять колоїд, виражена атиповість ядер. Ріст — інфільтративний, з проростанням капсули, котра оточує пухлину. Гематогенно метастазує в легені та кістки.

Диференційовані карциноми щитовидної залози супроводжуються еутироїдним станом щитовидної залози ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ — в межах норми). Для них характерним є підвищення рівня тироглобуліну в сироватці крові (в середньому: 80—200 мг/л). Особливе значення має визначення ТГ для динамічного нагляду за якістю лікування карциноми. Зростання рівня ТГ у пацієнтів, котрі після операції мали низький або невизначальний рівень ТГ, вказує на наявність рецидиву або метастазування.

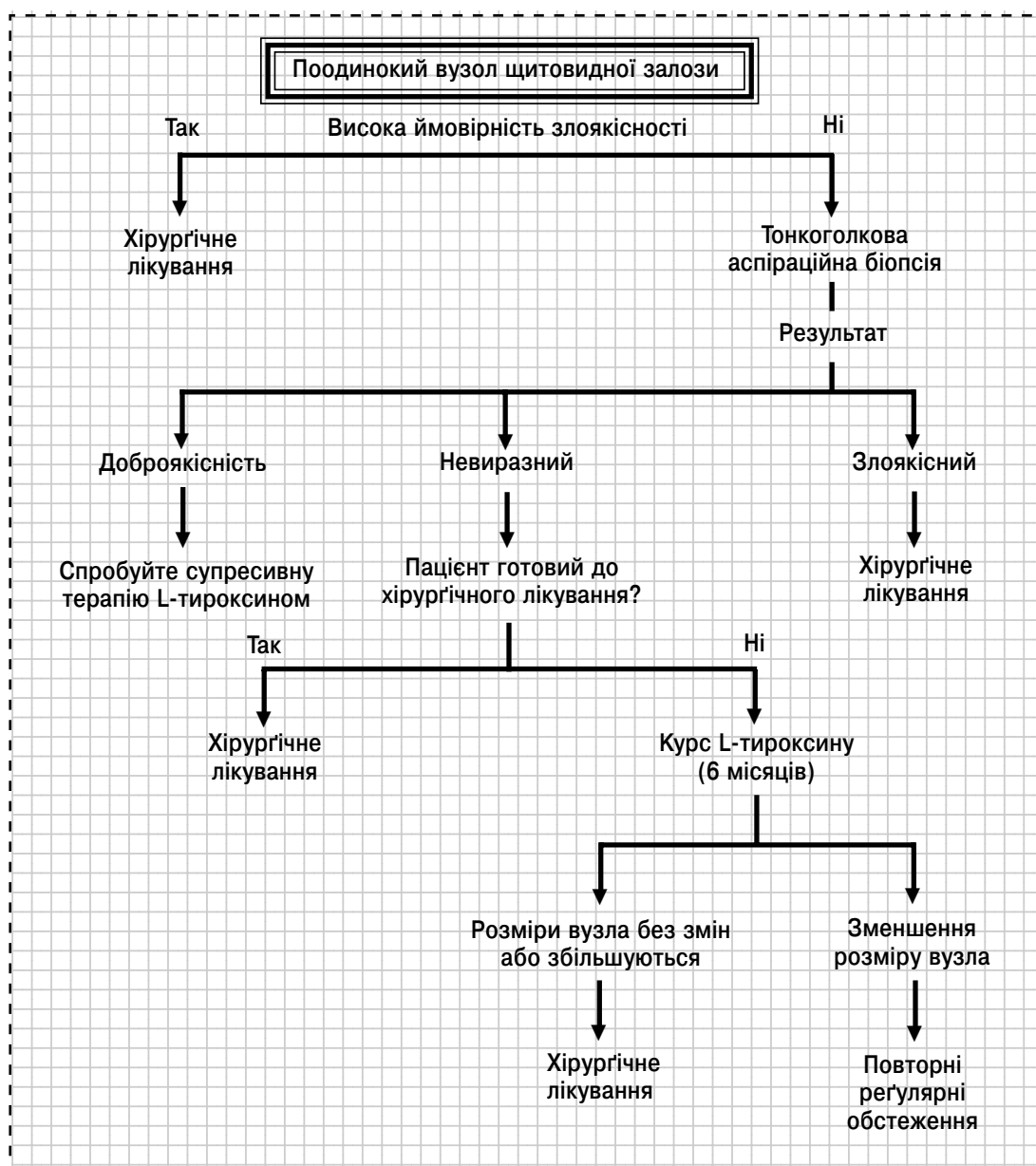
**Недиференційована (анапластична) карцинома.** У біоптаті: виразна атиповість клітин; переважають великі веретеноподібні клітини та гігантські багатоядерні. Характерним є швидкий ріст пухлин і явища стискання навколишніх органів, зокрема, трахеї. Супроводжується нормальними рівнями  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ та ТГ.

#### Медулярний рак щитовидної залози.

У біоптаті: круглі, веретеноподібні або полігональні клітини. Пухлина походить з С-клітин щитовидної залози.

Супроводжується підвищеним рівнем кальцитоніну в крові, часто буває підвищеним також рівень ракового ембріонального антигена (СЕА). Частіше трапляється в комплексі множинної ендокринної неоплазії. Рівні  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ, ТГ — в нормі.

Після операції з приводу раку щитовидної залози в більшості випадків розвивається клінічний або субклінічний гіпотироз. Визначення рівня ТТГ дає можливість діагностувати ці стани та контролювати ефективність замісної терапії.



### На закінчення

Сучасні можливості лабораторної діагностики дають змогу об'єктивно оцінювати функціональний стан щитовидної залози та проводити контроль за адекватністю терапії. Впровадження високочутливих методик, таких як дослідження вТ4 та визначення ТТГ надчутливими наборами реактивів, зробить лабораторне обстеження більш прецизійним та раціональним. У диференціальній діагностиці вузлового вола методом вибору є тонкоголкова аспіраційна біопсія вузлів з подальшим цитологічним дослідженням. Зростання частоти неоплазій в популяції зумовлює необхідність використання цієї методики в усіх центрах, де проводиться діагностика та лікування тиреоїдних захворювань.