

Вміст тиреотропного гормону в крові як основний діагностичний маркер і критерій успішності лікування захворювань щитоподібної залози

В.І. Паньків

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

У статті узагальнена інформація щодо аспектів ранньої діагностики порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ). Підкреслюється значення тиреотропного гормону як основного тесту для визначення функціонального стану ЩЗ і критерію успішності лікування тиреоїдних захворювань.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, діагностика.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) – найбільший орган внутрішньої секреції організму людини. Головною функцією тиреоїдних гормонів є підтримання основного обміну й регуляція тканинного дихання. Стимуляція рецепторів тиреоїдних гормонів зумовлює зміну експресії генів із відповідними метаболічними ефектами, основним із яких є стимуляція основного обміну.

Без гормонів ЩЗ або за їхньої нестачі неможливий нормальний розвиток жодної функціональної системи організму; гормони регулюють клітинний цикл і проліферацію тканин, їхню фізіологічну і посттравматичну репарацію. Регулюючи експресію генів, тиреоїдні гормони забезпечують реалізацію генотипу у фенотип, тобто у конкретний людський образ (за відсутності ЩЗ без замісної терапії розвивається кретинізм, що підкреслює значення гормонів для фенотипу). Яку б геніальну спадкову інформацію, одержану від предків, не мала дитина, за відсутності тиреоїдних гормонів вона не буде реалізована.

Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система функціонує за принципом зворотних зв'язків. Основним ланцюжком механізму зворотного зв'язку розглядають зміну чутливості клітин аденогіпофіза до стимулювальної дії тиреоїберину залежно від концентрації тиреоїдних гормонів. Рівень тиреоїдних гормонів у периферійних тканинах визначає вироблення гіпоталамічного тиреоїберину, який, у свою чергу, регулює біосинтез і звільнення у портальну систему гіпофіза тиреотропного гормону (ТТГ). Розвиток гіпоталамо-гіпофізарного контролю функції ЩЗ у людини відбувається протягом періоду між 20-м і 30-м тижнями антенатального розвитку й першого місяця постнатального життя. Тиреоїберин був не лише першим виявленим, але й першим штучно синтезованим і першим введеним людині гіпоталамічним гормоном. Для його виділення (у 1969 р.) необхідно було одержати 50 тонн гіпоталамічної тканини 300 000 овець. Уведення тиреоїберину зумовлює швидке підвищення рівня ТТГ у крові, який досягає максимуму через 15–45 хв і нормалізується через 1–4 год.

ТТГ стимулює поглинання залозою йодиду з крові, підвищуючи активність йодидної «помпи» або збільшуючи число таких «помп» на базальній мембрані фолікулярних клітин, підвищує активність тиреоїдної пероксидази (ТПО) і посилює синтез тироглобуліну (ТГ).

Основою регуляції секреції ТТГ є механізм негативного і позитивного зворотного зв'язку: високі концентрації вільних тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) інгібують, а низькі – стимулюють його викид. В аденогіпофізі дейодування T_4 з утворенням T_3 здійснюється інтенсивніше, ніж у периферійних тканинах. Саме тому рівень ТТГ, який визначається у крові, не зазнає миттєвих змін при призначенні того чи іншого лікарського препарату.

Принцип зворотної аферентації або принцип зворотних зв'язків у гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі є основою дослідження функціонального стану ЩЗ у нормі і під час різних захворювань.

Особливий інтерес зумовлюють рецептори ТТГ, оскільки за певних обставин вони набувають властивостей антигенів, до яких виробляються різні автоантитіла, і цей процес відіграє дуже важливу роль у патології ЩЗ.

ТТГ синтезується базофільними клітинами передньої частки гіпофіза. Тиреотрофи становлять 3–5% клітин цієї частки. Молекула ТТГ складається з двох різних нековалентно зв'язаних субодиниць: α -субодиниці, ідентичної за амінокислотним складом до α -субодиниці лютеїнізуючого і фолікулостимулювального гормонів, хоріонічного гонадотропіну, і β -субодиниці, що визначає імунологічну й біологічну специфічність кожного з них. Вважають, що α -субодиниця відповідає за функцію «розпізнавання» рецептора й подальшого утворення гормонорецепторного комплексу, після чого β -ланцюжок активує відповідні ферментні системи і приводить до специфічної біологічної реакції.

Для ТТГ притаманний добовий ритм секреції. Пік вивільнення ТТГ припадає на години перед початком сну, хоча підвищення його вмісту у сироватці крові розпочинається у післяполуденний час. Ця особливість (нічне вивільнення) порушується при тривалому голодуванні, гіпотиреозі центрального генезу, тиреотоксикозі й замісній терапії левотироксином (LT_4). Циркадний ритм секреції ТТГ виникає через 1–1,5 міс після народження і зберігається протягом усього життя. З віком у здорових осіб знижується чутливість до стимулювального впливу тиреоїберину, що супроводжується зменшенням кількості рецепторів ТТГ. Цей факт значною мірою пояснює дещо вищий рівень ТТГ, який спостерігається в осіб літнього віку без ознак гіпотиреозу. У літньому віці знижується вміст вільних фракцій тиреоїдних гормонів у крові, що відображає зміну порогу чутливості гіпофіза і встановлення нових взаємовідносин у зворотному зв'язку регуляції ТТГ.

Протягом останніх трьох десятиліть суттєво вдосконалені лабораторні методи, які застосовуються для діагностики захворювань ЩЗ. Якщо до середини 70-х років минулого століття практично єдиними лабораторними методами оцінювання функціонального стану ЩЗ були визначення

зв'язаного з білками йоду і рівня холестерину в крові, то протягом наступних 40 років змінилося вже кілька поколінь тестів для діагностики тиреоїдних захворювань *in vitro*: від класичних радіоімунологічних до сучасних високочутливих імунохемілюмінесцентних методів визначення рівня гормонів ЩЗ і ТТГ у крові.

Змінилися і підходи до вибору оптимальних методів діагностики порушень функції ЩЗ. *На сьогодні тестом першого рівня, який застосовують на початковому етапі діагностичного пошуку і під час скринінгу вродженого гіпотиреозу у новонароджених, вважається визначення концентрації ТТГ, а не аналіз рівня гормонів ЩЗ.* Без визначення рівня ТТГ, за сучасними уявленнями, оцінювання функції ЩЗ у більшості випадків є некоректним.

Лабораторні методи посідають одне з провідних місць у діагностиці захворювань ЩЗ і поділяються на три основні групи:

- визначення ТТГ гіпофіза і гормонів ЩЗ (T_4 і T_3), що свідчить про функціональний стан залози;
- визначення концентрації поліпептидів, що синтезуються у тканині ЩЗ (тиреоглобуліну, кальцитоніну) і вважаються важливими маркерами онкологічної патології ЩЗ;
- визначення антитіл до антигенів клітин ЩЗ (тиреоглобуліну, ТПО, рецептора ТТГ), що дозволяють діагностувати аутоімунні захворювання ЩЗ.

Розроблення принципово нових неізотопних технологій гормонального імунологічного аналізу, що ґрунтуються на використанні флюорометричного методу і методу посиленої люмінесценції, дозволило підвищити чутливість методу визначення ТТГ до рівня менше 0,01 мМО/л (методики другого покоління) і навіть менше 0,001 мМО/л (методики третього покоління), а вільних форм T_4 (vT_4) і T_3 (vT_3) – до рівня менше 0,5 пмоль/л. До переваг неізотопних методів належать їхня висока продуктивність, можливість тривалого збереження і використання наборів (до шести місяців і більше), відсутність забруднення навколишнього середовища радіоактивними ізотопами. Тому неізотопні методи поступово витісняють класичні РІМ.

Уміст ТТГ у людей в еутиреоїдному стані перебуває у межах 0,4–4,0 мМО/л. У випадку первинного гіпотиреозу рівень ТТГ підвищується. *Для субклінічного гіпотиреозу характерне підвищення рівня ТТГ, при цьому концентрація T_4 у крові перебуває у межах норми.* Низький рівень ТТГ при зниженій концентрації T_4 може свідчити про недостатність гіпофіза чи гіпоталамуса (вторинний гіпотиреоз). Такі випадки трапляються досить рідко. При гіпертиреозі синтез і секреція ТТГ у гіпофізі за принципом зворотного зв'язку блоковані високими рівнями T_4 і T_3 .

Термін «субклінічний» у буквальному значенні означає відсутність будь-яких клінічних проявів захворювання. Насправді наявність чи відсутність симптомів залежить від уваги лікаря, який оглядає хворого, і відношення пацієнта навіть до незначних змін у своєму організмі. Лікарі часто не звертають уваги на такі скарги хворого, як незначне зниження працездатності, поганий настрій, порушення сну. Самі хворі звикають до періорбітальних набряків, списуючи їхню появу на втому, безсоння. Пацієнти літнього віку пояснюють віковими змінами в організмі сонливість, млявість, повільність, забудькуватість, сухість шкіри й інші симптоми.

Такі симптоми дуже часто пов'язують з гіпотиреозом не під час первинного огляду, а вже після встановлення відповідних гормональних порушень при лабораторному дослідженні, що нерідко проводять за відсутності явної підозри на гіпотиреоз. Аналогічним чином низку симптомів вдається ретроспективно виявити і при субклінічному гіпо-

Таблиця 1

Поширеність субклінічного гіпотиреозу

Джерело	Рік публікації	Країна	Поширеність у популяції, %
C. Wang, L. Crapo	1997	США	1,3-10,3
W. Wiersinga	1995	Нідерланди	6,0
G. Cushing	1993	США	2,5-10
C. Sawin	1995	США	4-8

Таблиця 2

Поширеність субклінічного гіпотиреозу серед чоловіків і жінок

Джерело	Рік публікації	Поширеність у популяції, %	
		Жінки	Чоловіки
W. Tunbridge і співавтори	1997	7,5	2,8
C. Wang, L. Crapo	1997	3,0-13,6	0,7-5,7
J. Staub і співавтори	1992	7,5	3,0

тиреозі. Саме тому деякі автори вважають термін «субклінічний» не цілком правильним і пропонують термін «мінімальна тиреоїдна недостатність».

Субклінічний гіпотиреоз – досить поширений стан (табл. 1). Його приблизно втричі частіше діагностують у жінок, ніж у чоловіків (табл. 2). За даними Фрамінгемського дослідження, з обстежених 892 чоловіків і 1256 жінок віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз було встановлено у 126 (5,9%), причому у жінок майже вдвічі частіше (7,7% проти 3,3%).

За даними 20-річного Вікгемського (Whickham) дослідження, ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня ТТГ. Взаємовідношення ризику розвитку гіпотиреозу (Р) і початкового рівня ТТГ визначається за таким рівнянням:

$$\ln\{P/(1-P)\}=b_0+b_1 \cdot \ln(\text{ТТГ})+0,027 \text{ вік} (+1,79).$$

Число 1,79 додають за підвищеного рівня антитіл до ЩЗ.

При рівні $\text{ТТГ} < 2 \text{ мОД/л}$: $b_0 = -5,02$; $b_1 = 0,3$.

При рівні $\text{ТТГ} \geq 2 \text{ мОД/л}$: $b_0 = -6,38$; $b_1 = 1,97$.

Так, ризик розвитку гіпотиреозу протягом наступних 20 років у жінки 40 років з рівнем ТТГ 2,1 мОД/л становить менше ніж 1 до 50. За даними цього дослідження, ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу у жінки за умови виявлення в неї підвищеного рівня ТТГ у поєднанні з підвищеним титром антитіл до ЩЗ становить 4,3% за рік, при ізольованому підвищенні рівня ТТГ – 2,6% за рік, а при ізольованому підвищенні рівня антитиреоїдних антитіл – всього 2,1% за рік.

На сьогодні встановлена важливість значення субклінічного гіпотиреозу, тому закономірно постає питання про необхідність його активного виявлення. Як бачимо, субклінічний гіпотиреоз не має специфічних клінічних проявів, тому його діагностика по суті полягає у визначенні рівня ТТГ без особливих підстав, тобто виникає питання про доцільність скринінгового дослідження рівня ТТГ у дорослого населення. Те ж саме стосується не лише субклінічного гіпотиреозу, але й маніфестного гіпотиреозу, який має багато клінічних «масок», у зв'язку з чим його клінічна діагностика буває утрудненою. Протягом першого року від початку захворювання правильний діагноз встановлюють у 34% випадків, а у 9% хворих до початку адекватного лікування проходить понад 10 років.

Єдиної думки про доцільність скринінгу щодо гіпотиреозу чи загалом щодо порушення функції ЩЗ у дорослих немає. Основним питанням є економічна ефективність масового дослідження рівня ТТГ у дорослого населення. А. Weetman не рекомендує проводити скринінг усього здорового дорослого населення, у той час як М. Danese і співавтори стверджують, що скринінг обійдеться дешевше, ніж лікування наслідків вчасно не діагностованого гіпотиреозу, і рекомендують здійснювати скринінгове обстеження у жінок віком понад 35 років і у всіх чоловіків віком понад 50 років. Щодо діагностики порушень функції ЩЗ Американська тиреоїдна асоціація рекомендує проводити скринінгове дослідження рівня ТТГ у всіх дорослих віком понад 35 років з інтервалом 5 років. Пропонується наступний варіант скринінгу:

1. Визначення рівня ТТГ слід здійснювати усім жінкам віком понад 35 років і чоловікам віком понад 50 років.
2. Якщо рівень $\text{TТГ} \leq 0,40$ мМО/л, необхідне визначення рівнів вільних T_4 і T_3 для вирішення питання, про який варіант тиреотоксикозу йде мова – субклінічний чи явний.
3. Якщо рівень ТТГ становить від 0,41 до 2,00 мМО/л, подальше визначення рівня ТТГ здійснюється з інтервалом 5 років.
4. Якщо рівень ТТГ становить від 2,01 до 5,00 мМО/л, визначаються антитиреоїдні автоантитіла і вільний T_4 .

У той самий час необхідність періодичного дослідження рівня ТТГ у групах ризику розвитку гіпотиреозу визнається більшістю дослідників. До факторів ризику розвитку гіпотиреозу можна віднести: наявність антитиреоїдних антитіл, ендокринні і неендокринні аутоімунні захворювання, опромінення в анамнезі, будь-яку патологію ЩЗ чи її лікування в анамнезі, цукровий діабет, нестійкість настрою, депресивні стани, зниження пам'яті, гіперхолестеринемію і гіперліпідемію, безплідність, порушення менструального циклу, зниження слуху, хромосомні аномалії (синдром Дауна, Шершевського–Тернера, Клайнфельтера), вживання лікарських препаратів, які впливають на функцію ЩЗ (літій, аміодарон та ін.), анемії, міалгії, міопатії.

У клінічній практиці виникають ситуації, коли у хворих на тлі еутиреозу та нормального рівня ТТГ спостерігається значне підвищення чи зниження вмісту загального T_4 . Ці стани у зарубіжній літературі одержали назви «еутиреоїдної гіпертироксинемії» та «еутиреоїдної гіпотироксинемії».

Причиною гіпертироксинемії можуть бути збільшення тироксинзв'язувальної здатності білків крові, зменшення конверсії T_4 у T_3 і периферійна резистентність до тиреоїдних гормонів.

Між вмістом ТТГ і рівнем T_4 у крові спостерігається зворотна залежність, у випадку її відсутності слід провести повторні аналізи й уточнити діагноз.

Слід пам'ятати, що результати, отримані під час використання будь-якого діагностичного методу, можна інтерпретувати лише у поєднанні з клінічною картиною захворювання, а також з даними інших методів діагностики.

Для багатьох клініцистів є проблемою спілкування з пацієнтами із субклінічними тиреотоксикозом і гіпотиреозом – лабораторними феноменами із сумнівною клінічною складовою.

При цьому від лікаря вимагається терпіння як для здійснення динамічного спостереження, так і для вибору часу і об'єму лікування. Наявність антитіл до рецептора ТТГ, функціональної автономії або зоба допомагають у виборі тактики. А якщо рівень ТТГ стійко знижений без інших проявів?

Виявлення низького рівня ТТГ неможливе під час скринінгу новонароджених, оскільки тести скеровані лише на виявлення високих цифр ТТГ (пошук первинного гіпотиреозу), а вторинний гіпотиреоз визначається за низьким рівнем вільного T_4 (у багатьох країнах проводять скринінг за обома показниками).

Поширеність субклінічного гіпертиреозу становить від 0,7% до 6%. Виділяють *ендогенний* субклінічний гіпертиреоз (автономна тиреотоксична аденома, функціональна автономія ЩЗ, багатовузловий токсичний зоб, ДТЗ – стан після хірургічної, медикаментозної або терапії радіоактивним йодом) та *екзогенний* субклінічний гіпертиреоз (передозування замісної терапії або надто інтенсивна супресивна терапія препаратами тиреоїдних гормонів).

У 2014 році виконавчий комітет Європейської тиреоїдної асоціації, урахувавши розбіжності щодо лікування ендогенного субклінічного гіпертиреозу, сформував робочу групу для розроблення настанов для клінічної практики на принципах доказової медицини.

Нещодавні мета-аналізи, у тому числі на підставі великих проспективних когортних досліджень, засвідчили, що субклінічний тиреотоксикоз пов'язаний з підвищеним ризиком смертності внаслідок ІХС, фібриляції передсердь, серцевої недостатності, переломів у пацієнтів з рівнем ТТГ $< 0,1$ мМО/л.

Згідно з рівнем ТТГ і вираженістю субклінічний гіпертиреоз поділяється на два ступеня: I ступінь – при низьких показниках ТТГ (0,1–0,39 мМО/л), II ступінь – з показниками ТТГ нижче 0,1 мМО/л.

Попри відсутність рандомізованих проспективних досліджень встановлено, що лікування показано пацієнтам віком понад 65 років із субклінічним гіпертиреозом II ступеня. Такий підхід дозволяє запобігти серйозним серцево-судинним подіям, переломам і ризику прогресування до явного гіпертиреозу.

Тому одним із основних завдань у практиці сімейного лікаря є рання діагностика субклінічного гіпертиреозу і призначення при цьому відповідного лікування із застосуванням тиреостатиків, що дозволяє відновити нормальну діяльність серця або запобігти прогресуванню серцево-судинних порушень у більш виражені форми серцевої недостатності.

В Україні за умов йодної недостатності, відсутності національної програми з профілактики йододефіцитних розладів, несприятливої екологічної ситуації рекомендується визначення рівня ТТГ на початку лікування хворих з кардіологічною, гінекологічною, гастроентерологічною, неврологічною, дерматологічною та іншою патологією.

Успішність лікування і досягнення стану компенсації тиреоїдної патології також визначається рівнем ТТГ.

Хворим з вузловою патологією ЩЗ слід обов'язково визначати рівень кальцитоніну.

Кальцитонін – гормон, що продукується С-клітинами ЩЗ, до поняття «тиреоїдні гормони» зазвичай не належить. Високий його вміст у крові є найважливішим діагностичним критерієм медулярного раку ЩЗ.

Все указанное в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО
медична лабораторія

**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)

**ВИКЛЮЧІТЬ ГІПОТИРЕОЗ, ТИРЕОТОКСИКОЗ
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ТТГ!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

Уровень тиреотропного гормона в крови как основной диагностический маркер и критерий успешности лечения заболеваний щитовидной железы

В.И. Паньків

В статье обобщена информация по аспектам ранней диагностики нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Подчеркивается значение тиреотропного гормона как основного теста для определения функционального состояния ЩЖ и критерия успешности лечения тиреоидных заболеваний.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, диагностика.

Level of thyroid-stimulating hormone as basic diagnostic marker and criterion of treatment success of thyroid diseases

V.I. Pankiv

In the article information is generalized on the aspects of early diagnostics of thyroid disorders. The value of thyroid-stimulating hormone is underlined as basic test for determination of the thyroid functional state and criterion of treatment success of thyroid diseases.

Key words: thyroid, thyroid-stimulating hormone, diagnostics.

Сведения об авторе

Паньків Владимир Иванович – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13А; тел.: (044) 254-54-62. *E-mail:* endocr@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Купновицька І.Г., Міщук В.Г., Губіна І.П. та ін. Патогенетичне значення йоду та тиреоїдних гормонів у розвитку артеріальної гіпертензії // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 2 (31). – С. 31–33. doi: 10.11603/2415-8798.2016.2.6691
2. Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 3. – С. 54–59.
3. Пашковська Н.В. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №6 (78). – С. 48-58 doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860
4. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // Thyroid. – 2011. – Vol. 21(6). – P. 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
5. Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. – Baltimore, Maryland; John Hopkins University School of Medicine, 2009. – 860 p.
6. Kahapola-Arachchige K.M., Hadlow N., Wardrop R. et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction // Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):773-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
7. Koulouri O., Auldin M.A., Agarwal R. et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – Vol.74(6). – P.744-749. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x.
8. Menconi F., Marcocci C., Marini M. Diagnosis and classification of Graves' disease // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 13 (4–5). – P. 398–402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.

Статья поступила в редакцию 22.05.17