

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА БИОХИМИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Направление 30.05.01–медицинская биохимия

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ПЕРВИЧНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Работа завершена:

«__» _____ 2020 г. _____ (А. Р. Зинатуллина)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

преподаватель кафедры ФОКМ

«__» _____ 2020 г. _____ (И. В. Сидорова)

Заведующий кафедрой

К. М. Н.,

«__» _____ 2020 г. _____ (С. Р. Абдулхаков)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
1.1 Анатомия и физиология щитовидной железы	5
1.2 Гормоны щитовидной железы	8
1.3 Регуляция деятельности щитовидной железы	13
1.4 Заболевания щитовидной железы	15
1.5 Аутоиммунный тиреоидит.....	17
1.6 Гипотиреоз.....	18
1.7 Синдром тиреотоксикоза	21
1.8 Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы, скрининг.	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1 Состав набора оборудования IMMULITE 2000 XPr.....	26
2.2 Калибровка прибора IMMULITE 2000 XPr	28
2.3 Контрольные материалы	28
2.4 Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)	29
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	31
3.1 Результаты проведенной калибровки прибора IMMULITE 2000 XPr.....	31
3.2 Результаты проведенного контроля	34
3.3 Регистрация и учет результатов уровня гормонов и антител у пациентов	35
ВЫВОДЫ	46
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	48

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в мире и являются наиболее частой эндокринной патологией, особенно в регионах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде, к которым относится вся территория Российской Федерации (Кочергина, 2009).

В России зоб – увеличение щитовидной железы – имеет как минимум каждый пятый. Заболевания щитовидной железы поражают людей уже в утробе матери. Именно во время беременности организму как матери, так и плода нужны дополнительные количества гормонов щитовидной железы. При недостаточном поступлении в организм беременной йода возможно получить серьезные последствия в формировании нервной системы ребенка. В последние годы отмечается рост заболеваний щитовидной железы, которые поражают людей наиболее молодого, репродуктивного и работоспособного возраста. В первую очередь сюда относится диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит, приводящие к развитию гипотиреоза. Длительное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды приводит к тому, что в старшей возрастной группе особенно часто в щитовидной железе встречаются узловые образования. У 6 – 8 % людей старше 50 лет имеется гипотиреоз – снижение функции щитовидной железы (Федак с соавт., 2001).

Актуальность нашего исследования обусловлена в первую очередь, значительным ростом количества населения за последние годы, страдающих заболеваниями щитовидной железы. По данным ВОЗ (всемирной организации здравоохранения) патологией щитовидной железы страдает более 200 миллионов человек. Только за последние 5 лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых составил 16,7% среди мужчин и 51,8% среди женщин (<http://ultrasound.net.ua>).

Целью данной дипломной работы является оценка уровня гормонов щитовидной железы и гипофиза у пациентов с заболеваниями щитовидной

железы и определение уровня АТ к ТПО (антител к тиреоидной пероксидазе) для диагностики аутоиммунного процесса.

Задачи исследования:

- 1) Освоение метода ИХЛА (иммунохемилюминесцентный анализ);
- 2) Выявление спектра гормонов и антител, специфичных при заболеваниях щитовидной железы.
- 3) Интерпретация лабораторных исследований (тиреотропный гормон - ТТГ, тироксин свободный – Т4 свободный, трийодтиронин свободный – Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы из разных возрастных групп, используя лабораторную информационную систему «ЛИС».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомия и физиология щитовидной железы

Щитовидная железа – это эндокринный орган, небольшого размера, расположенный в области шеи. Состоит из двух долей, которые связаны между собой перешейком. Форма щитовидной железы схожа с бабочкой, нижние рога короткие и широкие, а верхние высокие, узкие, расходящиеся (Фадеев, 2011).

Две боковые доли щитовидной железы имеют верхние полюса, которые доходят до середины высоты пластинок щитовидного хряща и нижние полюса, которые достигают уровня пятого – шестого кольца трахеи, не доходя на 2 – 2,5 см до вырезки грудины. Перешеек расположен выше 2-го или 3-го хрящей трахеи и составляет 1,25 см как в поперечной, так и в вертикальной плоскостях. У некоторых людей может быть третья доля щитовидной железы, известная как пирамидальная доля (встречается в 80% случаев). Это также коническая структура, которая простирается от перешейка до подъязычной кости. Боковые доли железы покрывают общую сонную артерию, яремную вену, возвратный гортанный нерв, околощитовидные железы и примыкают сзади к пищеводу. Спереди щитовидная железа прикрыта грудиной – ключично - сосцевидной мышцей и подкожной мышцей шеи.

В отличие от других эндокринных желез, которые выделяют свои продукты непосредственно в кровоток, щитовидная железа хранит свои продукты в фолликулах. Фолликулы часто группируются вместе, образуя многочисленные дольки, которые образуют паренхиму каждой доли щитовидной железы. Дольки также разделены перегородками, которые образуются за счет вторгающихся частей окружающей волокнистой капсулы. Септы также действуют как проводник для нервно-сосудистых и лимфатических структур, чтобы пересечь железу. Благодаря связкам капсула фиксирует щитовидную железу к перстневидному хрящу и трахее, что вызывает смещение железы при глотании вместе с гортанью и трахеей. Это позволяет облегчить распознавание при пальпации даже небольших образований в щитовидной железе и позволяет дифференцировать нетиреоидные

образования шеи (Дедов с соавт., 1999). На рисунке 1 изображено анатомическое и гистологическое строение щитовидной железы.

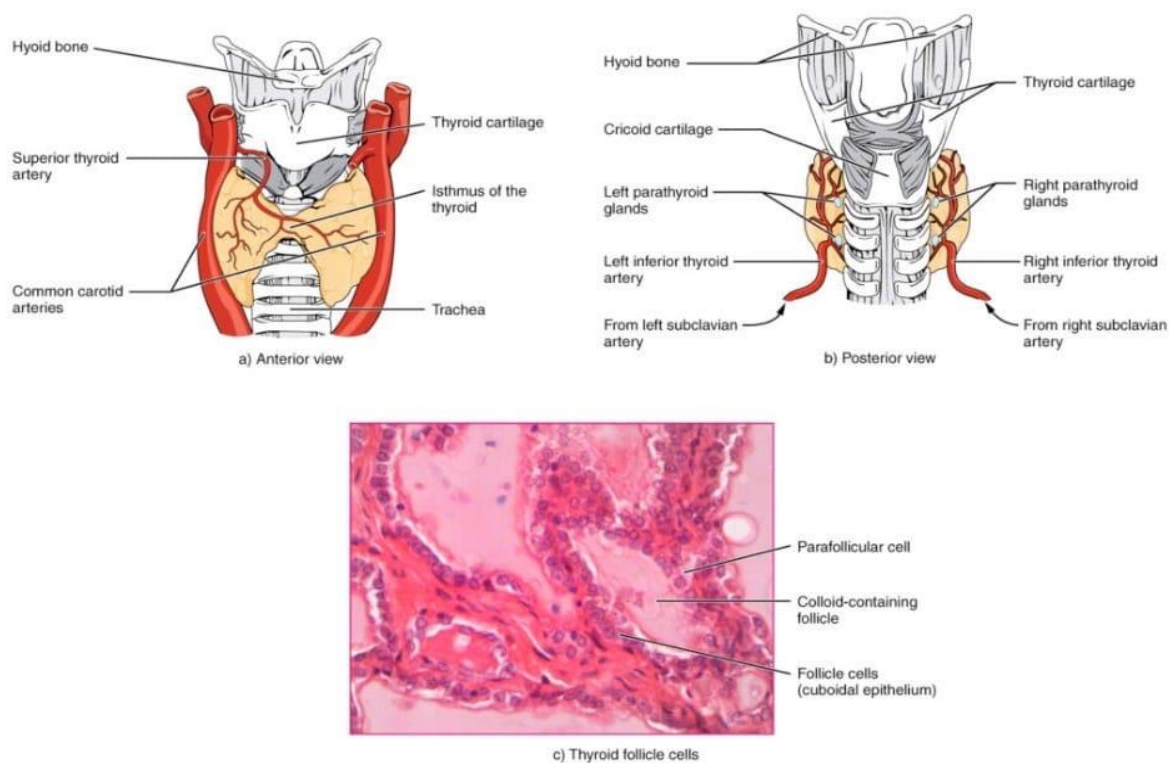


Рисунок 1 - Щитовидная железа расположена в области шеи, где она обхватывает трахею. а) вид спереди щитовидной железы. б) вид сзади щитовидной железы. с) железистая ткань состоит главным образом из фолликулов щитовидной железы (фотография медицинской школы Мичиганского университета, 2012)

Структурно – функциональной единицей щитовидной железы является фолликул. Их средний диаметр около 50 мкм, преимущественно округлая форма. Фолликулы представляют собой замкнутые пузырьки. Стенка фолликула образована однослойным эпителием, состоящим из тироцитов - основных клеток щитовидной железы. Тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) продуцируются, депонируются и секретируются тироцитами щитовидной железы. Эти гормоны, особенно Т3, играют важную роль в метаболических и многочисленных биологических процессах (Kronenberg *et al.*, 2011).

Щитовидная железа также выделяет гормон под названием кальцитонин, который вырабатывается парафолликулярными клетками (также называемыми С -

клетками). Функция кальцитонина заключается в уменьшении концентрации кальция в крови и уменьшении резорбтивной активности остеокластов. Конечно, кальций имеет решающее значение для многих других биологических процессов. Это второй посланник во многих сигнальных путях и имеет важное значение для сокращения мышц, передачи нервных импульсов и свертывания крови. Поэтому неудивительно, что уровень кальция в крови жестко регулируется эндокринной системой.

Полость фолликула щитовидной железы заполнена продуктом секреции тироцитов – коллоидом, который содержит белки – тиреоглобулины (участвуют в формировании гормонов щитовидной железы и являются их хранилищем). А строма железы состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой часто обнаруживаются тучные клетки, лимфоциты, макрофаги (<https://meduniver.com>).

Щитовидная железа снабжается кровью четырех артерий: двух верхними щитовидными, правой и левой, берущими начало из подключичной артерии. Артерии железы сильно анастомозируют между собой, это дает возможность при операциях перевязывать несколько сосудов сразу и не опасаться некроза щитовидной железы. Артерии образуют густую сеть мелких артериол, распадающихся на капилляры, которые окружают фолликулы и тесно прилегают к фолликулярному эпителию. Щитовидная железа имеет интенсивное кровообращение, которое значительно превосходит все другие органы и ткани. Венозный отток из щитовидной железы осуществляется в *v. jugularis interna* (внутренняя яремная вена) и *v. brachiocephalicae* (плечеголовная вена).

Железа имеет как симпатическую так и парасимпатическую иннервацию. Симпатическая ганглиозная цепь представляет собой двусторонне спаренный ряд вегетативных нервных волокон и связанных с ними клеточных тел, расположенных по обе стороны позвоночного столба. Она подразделяется на шейную, грудную, поясничную и крестцовую части. Оба симпатических ганглия заканчиваются как копчиковый ганглий на копчике.

Шейный симпатический ганглий далее подразделяется на верхний, средний и нижний ганглии. Самый большой из трех ганглиев - это верхний ганглий, простирающийся от С1 до С3. Средний ганглий наиболее часто встречается на С6, а нижний ганглий можно найти на стыке С7-Т1. В то время как все три ганглия обеспечивают автономную иннервацию щитовидной железы и ее сосудистой системы, Нижний ганглий образует сплетение вокруг нижней щитовидной артерии. Это сплетение также взаимодействует с наружными и возвратными гортанными нервами, что также обеспечивает парасимпатическую иннервацию. Парасимпатическая иннервация железы осуществляется ветвями блуждающего нерва-верхним гортанным и возвратным гортанным нервами. Средний вес щитовидной железы взрослого человека составляет 15–30 грамм (<https://www.kenhub.com>).

1.2 Гормоны щитовидной железы

Функции гормонов щитовидной железы

Гормоны ЩЖ необходимы для нормального роста и развития организма и многосторонне влияют на процессы метаболизма. Тиреоидные гормоны воздействуют на клетки – мишени и осуществляют свои биологические эффекты путем соединения с рецепторами внутри клеток, активацию комплекса гормон-рецептор, его миграцию в ядро клетки и активацию синтеза нужных ферментов. Их главный и очевидный эффект на метаболизм заключается в стимуляции уровня основного обмена (Маршалл, 2001).

Тиреотропный гормон (ТТГ)

Тиреотропный гормон синтезируется базофильными клетками аденогипофиза. Молекула ТТГ состоит из двух цепей: альфа (α) и бета (β). Цепь - α идентична по аминокислотному составу α -цепи ЛГ, ФСГ и ХГЧ. Иммунобиологическая и биологическая специфичность ТТГ определяется β -цепью (Брошюра Вектор-Бест, 2012).

Если проводится скрининг на дисфункцию щитовидной железы при отсутствии патологии гипоталамуса или гипофиза, то анализ сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) обычно является начальным лабораторным

тестом. Подавленный или повышенный уровень ТТГ подтверждает наличие дисфункции щитовидной железы, но не ее причину.

Изменения уровня ТТГ могут являться предупредительным сигналом до того, как фактический уровень гормонов щитовидной железы в организме становится слишком высоким или слишком низким. Высокий уровень ТТГ указывает на то, что щитовидная железа не производит достаточного количества тиреоидных гормонов (первичный гипотиреоз). Противоположная ситуация, в которой уровень ТТГ низок, обычно указывает на то, что щитовидная железа производит слишком много тиреоидного гормона (гипертиреоз). Иногда низкий уровень ТТГ может быть следствием аномалии в гипофизе, что предотвращает его от создания достаточного количества ТТГ для стимуляции щитовидной железы (вторичный гипотиреоз). У большинства здоровых людей значение ТТГ в пределах нормы означает, что щитовидная железа функционирует нормально. В большинстве справочных лабораторий нормальный диапазон уровня ТТГ составляет от 0,4 до 4,0 мМЕ/л (Spencer *et al.*, 1990).

В ходе эпидемиологического исследования NHANES-III было доказано, что ТТГ в интервале 2,0-4,0 мЕд/л определяется лишь у 5% популяции, причем с повышенной распространенностью носительства антител к ЩЖ (Hollowell *et al.*, 2002). Было высказано предположение, что лица с уровнем ТТГ, превышающим 2,5-3,0 мЕд/л, находятся либо на ранней стадии развития гипотиреоза, либо имеют высокий риск его развития. Национальной академией клинической биохимии США в таких случаях рекомендована повторная оценка уровня ТТГ через 3 недели и/или определение уровня АТ к ТПО (Baloch *et al.*, 2003). В некоторой литературе по теме «Клиническая эндокринология» появлялись рассуждения о том, что 0,4-2,5 мЕд/л отражает референсный диапазон для уровня ТТГ (Wartofsky *et al.*, 2005). Развернулось обсуждение целесообразности снижения верхней границы референсных значений ТТГ. Интервал ТТГ 0,4-2,5 мЕд/л ряд авторов (McDermott M.T. *et al.*, 2001) рассматривают в качестве целевого при заместительной терапии тироксином (L-T4). Одним из факторов, которым при

обсуждении этой проблемы уделяют недостаточно внимания, являются суточные ритмы секреции ТТГ. При нормальной функции ЩЖ колебания уровня ТТГ могут достигать 1,0-3,0 мЕд/л (Darzy, Shalet, 2005). По литературным данным (Persani L. *et al.*, 1995) наивысшие концентрации ТТГ приходятся на 2-4 часа ночи, минимальные – на послеполуночное время.

Основная функция ТТГ в организме - поддержание структуры и функциональной активности ЩЖ. ТТГ регулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов (Брошюра Вектор-Бест, 2012).

Количественное определение ТТГ является основным методом диагностики функционального состояния ЩЖ. Показаниями к проведению анализа ТТГ являются: зоб, выявление скрытого гипотиреоза, задержка умственного и полового развития у детей, идиопатическая гипотермия, бесплодие, гиперпролактинемия, депрессия, контрольное исследование при выявленном диффузном токсическом зобе (ДТЗ) (1,5-2 года 1-3 раза/месяц), контрольное исследование при выявленном гипотиреозе (пожизненно 1-2 раза/год), скрининг врожденного гипотиреоза, импотенция и снижение либидо, сердечные аритмии, миопатия, наблюдение за состоянием больного после гормонозаместительной терапии.

При подготовке к исследованию накануне взятия крови для определения ТТГ у пациентов необходимо исключить физические нагрузки, эмоциональное напряжение, курение. Взятие крови производится натощак, последний прием пищи должен быть за 12 часов до сдачи анализа. Разрешается пить негазированную воду.

Свободные Т4 и Т3

Т3 и Т4 циркулируют в периферической крови, связанные с белками (тироксинсвязывающий глобулин - ТСГ, преальбумин и альбумин). Приблизительно 99,97 % Т4 и 97% Т3 связаны с белками. Однако, только «свободная» фракция активна - Т3 св. и Т4 св. Поэтому, любые изменения белков (количественные или качественные) связывающих тиреоидные гормоны, будут

приводить к изменениям уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы (Kronenberg *et al.*, 2011).

Определение уровня Т4 свободного является анализом выбора для оценки отклонения от нормы уровня ТТГ. Ему отдается предпочтение по сравнению с определением уровня Т4 общего. Определение уровня свободной фракции Т3 предпочтительнее, чем определение уровня общего Т3, однако некоторые имеющиеся на рынке анализы для определения уровня свободного Т3 являются переменными и ненадежными.

Уровень Т3 св. измеряют при проведении оценки пациентов с тиреотоксикозом, и в случае, когда уровень Т4 свободный не повышен при наличии субнормального уровня ТТГ. Определение уровня Т4 свободного и Т3 свободного является хорошим показателем функции щитовидной железы, а также не зависит от концентрации белков, связывающих тиреоидные гормоны. Обычно нормальный диапазон для Т4 свободного составляет от 12 до 30 пмоль/л (от 0,9 до 2,3 нг/дл), а для Т3 свободного - от 2 до 7 пмоль/л (от 230 до 420 пг/дл) (Kronenberg *et al.*, 2011).

Для определения гормональной функции ЩЖ в клинико-диагностических лабораториях определяют содержание ТТГ, Т4 и Т3. При субклиническом гипертиреозе уровни концентраций общих Т3 и Т4 остаются в норме, а содержание свободного Т4 возрастает в несколько раз. У пациентов с явным гипотиреозом концентрация общего и свободного Т4 понижена; при субклинической форме снижается только содержание свободной формы гормона. Именно поэтому определение концентрации свободного Т4 имеет большое значение для эффективной диагностики. Для адекватной оценки гормональной функции ЩЖ следует использовать результаты анализа Т4 св, поскольку он не зависит от концентрации тироксинсвязывающих белков.

Измерение свободного Т4 используют для мониторинга лечения пациентов с тиреотоксикозом, так как он быстрее, чем ТТГ, реагирует на тиреостатическую терапию. Анализ свободной фракции Т3 позволяет выявить этап

последовательного развития гипотиреоза и назначить больному адекватное лечение.

Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе

Тиреоидная пероксидаза - фермент, состоящий из 933 аминокислотных остатков. Молекулы ТПО встраиваются в мембрану тиреоидной клетки так, что их основная часть находится во внеклеточном пространстве. Фермент играет ключевую роль в синтезе тиреоидных гормонов. Связывание ТПО с аутоиммунными антителами приводит к ее нейтрализации и тем самым к снижению функции железы.

АТ к ТПО способны фиксировать комплемент и проявлять цитотоксические свойства в культуре тиреоцитов, что в свою очередь приводит к убыли клеток ЩЖ и может обуславливать появление гипотиреоза. Наличие аутоантител к ТПО взаимосвязано с лимфоидной инфильтрацией в ЩЖ и не зависит от формы ее поражения: ТХ, ДТЗ, многоузловой эутиреоидный зоб. При ТХ высокие титры антител к ТПО присутствуют чаще, чем при ДТЗ. Полагают, что титры антител к ТПО отражают выраженность аутоиммунной агрессии лучше, чем концентрация других антитиреоидных антител

(Скударнова с соавт., 2006).

Кому показан анализ на антитела к ТПО:

- Лицам, с выявленным гипотиреозом для выяснения причины.
- Лицам, с увеличенными размерами щитовидной железы с целью выяснения причины.
- Лицам, принимающие препараты интерферона и лития и таких препаратов, как амиодарон.
- Женщинам, у которых во время беременности обнаружен уровень ТТГ выше 2,5 мЕд/л. Если АТ к ТПО будут повышены, то это будет еще один довод к назначению заместительной терапии (<http://gormonivnorme.ru>).

Высокие титры антител к ТПО говорят о процессе иммуногенного разрушения ткани ЩЖ. Следовательно, наличие у обследуемых лиц антител к ТПО является показателем снижения гормонпродуцирующей активности железы и прогностическим маркером развития гипотиреоза (Скударнова с соавт., 2006).

1.3 Регуляция деятельности щитовидной железы

Регуляция деятельности щитовидной железы происходит благодаря гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.

Гипоталамус

В преоптической области гипоталамуса происходит выработка ТТГ-релизинг гормона (ТТГ - РГ), который регулирует выброс тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. ТТГ-РГ, подобно другим релизинг - факторам, эпизодически секретируется как днем, так и ночью, но его пик приходится на часы, непосредственно предшествующие сну. В течение ночи его уровень постоянно снижается. Помимо суточных циклов, секреция ТРГ изменяется при стрессе и в процессе адаптации к низким температурам.

Эстрадиол и ряд оральных контрацептивов потенцируют действие гормона ТТГ-РГ и приводят к повышенному выбросу ТТГ. Пульсации концентрации ТТГ-РГ оказывают регуляторное влияние на синтез пролактина.

Кортизол, дофамин и гормон роста, наоборот, ингибируют секрецию ТРГ.

Гипофиз

Главным регуляторным пептидным гормоном для щитовидной железы является тиреотропный гормон (ТТГ), вырабатываемый в передней доле гипофиза. ТТГ имеет общую с гонадотропинами (ФСГ, ЛГ) и пролактином α -цепь, чем в немалой степени объясняется взаимное влияние половых желез и щитовидной железы. Для нормального функционирования тироцита необходима постоянная стимуляция со стороны ТТГ.

Биологический эффект ТТГ на клетки реализуется через рецептор к ТТГ, расположенный на мембране. Рецептор имеет довольно сложное строение. ТТГ - рецепторный комплекс вызывает ответные биологические реакции с помощью не

менее четырех внутриклеточных посредников, в т.ч. ц- АМФ; диацилглицерола и т.д.

При аутоиммунном ответе может происходить выработка аутоантител, связывающихся с рецепторами к ТТГ. Эти антитела могут стимулировать клетки, так же как и ТТГ. Например, при болезни Грейвса, из крови практически полностью исчезает «нормальный» ТТГ, однако щитовидная железа активируется иммуноглобулинами, связывающимися с рецептором к ТТГ. В настоящее время описаны и антитела, блокирующие рецептор к ТТГ (Селиванов с соавт., 2000).

Щитовидная железа

Главным тиреоидным гормоном, выделяемым щитовидной железой, является тироксин, также называемый Т4, потому что он содержит четыре атома йода. Для того чтобы приложить свои влияния, Т4 преобразуется в трийодотиронин (Т3) удалением атома йода. Это происходит главным образом в печени.

Количество Т4, вырабатываемого щитовидной железой, контролируется другим гормоном, который производится в аденогипофизе, расположенном в основании головного мозга, называемом тиреотропным гормоном (сокращенно ТТГ). Количество ТТГ, которое гипофиз посылает в кровоток, зависит от количества Т4, которое видит гипофиз. Если гипофиз видит очень мало Т4, то он производит больше ТТГ, чтобы «сказать» щитовидной железе, что необходимо произвести больше Т4. Как только Т4 в кровотоке на нормальном уровне, продукция ТТГ аденогипофизом отключается (<http://www.thyroid.org>). На рисунке 2 наглядно изображена схема регуляции секреции гормонов ЩЖ.

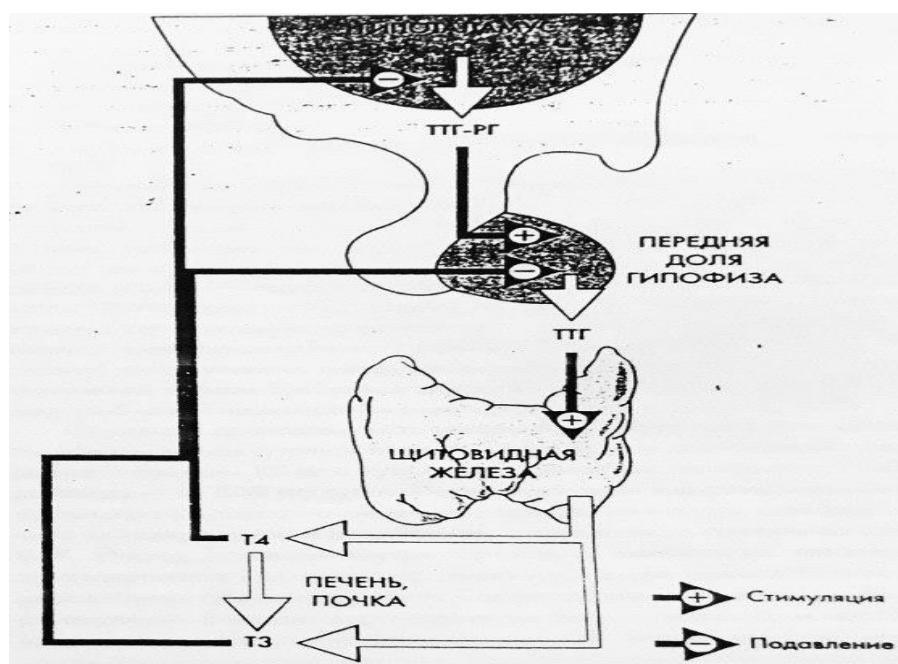


Рисунок 2 - Регуляция секреции гормонов ЩЖ. ТТГ освобождается из гипофиза в ответ на воздействие гипоталамического гормона, ТТГ-РГ стимулирует синтез и высвобождение гормонов ЩЖ. Высвобождение ТТГ подавляется гормонами ЩЖ, которые понижают чувствительность гипофиза к действию ТТГ-РГ. Они могут также подавлять высвобождение ТТГ-РГ гипоталамусом (Селиванов с соавт., 2000)

1.4 Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы наряду с сахарным диабетом являются самыми частыми эндокринными заболеваниями. Их можно диагностировать по клинической картине, физикальным исследованиям, измерениям концентрации гормонов щитовидной железы и связывающих белков в плазме, а также гипофизарной секреции ТТГ.

Самыми частыми заболеваниями щитовидной железы являются ее диффузные или узловые увеличения, которые особенно распространены в районах эндемического недостатка йода. Увеличение ткани щитовидной железы (узел) чаще всего происходит вследствие недостатка йода в щитовидной железе, что активирует различные факторы роста. Вопреки прежним представлениям ТТГ играет в данном случае подчиненную патогенетическую роль по отношению к факторам роста. При узлах в щитовидной железе речь идет в основном об

аденомах, которые автономно продуцируют гормоны щитовидной железы, в редких случаях – о карциномах (Камкин с соавт., 2004).

Выделяют различные типы нарушений щитовидной железы, которые влияют либо на ее структуру, либо на функцию. Существуют определенные виды нарушений щитовидной железы, которые включают в себя: тиреотоксикоз, гипотиреоз, зоб, тиреоидная неоплазия и гиперплазия, тиреоидиты.

Синдром тиреотоксикоза:

1. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ

а) Болезнь Грейвса (у пациентов образуются аутоантитела к белковому рецептору ТТГ. Связывание с рецептором приводит к длительной стимуляции щитовидной железы).

б) Многоузловой токсический зоб.

2. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ (хорионэпителиома).

3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ

а) Медикаментозный тиреотоксикоз

б) Тиреотоксическая фаза деструктивных тиреоидитов (подострый, послеродовой).

Синдром гипотиреоза.

1. Первичный гипотиреоз — синдром стойкого недостатка тироксина и трийодтиронина, вызванного деструктивными процессами в тканях органа.

а) Субклинический гипотиреоз (ТТГ увеличено, Т4 св. и Т3 св. в норме).
Отсутствуют клинические проявления.

б) Манифестный гипотиреоз (ТТГ увеличено, Т4 св. и Т3 св. понижены).
Характерны клинические проявления.

2. Вторичный гипотиреоз — болезнь, развивающаяся на фоне нарушений в работе гипофиза и его повреждений.

3. Третичный гипотиреоз — патологический процесс, спровоцированный нарушениями в работе гипоталамуса.

Заболевания ЩЖ, протекающие без нарушения функции

Зоб – это увеличение объема ЩЖ.

1. Эутиреоидный зоб

а) Зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов (Спорадический зоб)

б) Зоб, обусловленный зобогенными веществами (тиреостатики, флавоноиды).

2. Тиреоидная неоплазия и гиперплазия

а) Доброкачественные образования (гиперплазия, аденома, киста).

б) Злокачественные опухоли (папиллярный рак, фолликулярная карцинома, медуллярная карцинома, анапластическая карцинома).

3. Тиреоидиты (острый, подострый, хронический) (<https://proshhitovidky.ru>).

1.5 Аутоиммунный тиреоидит

К двум основным аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы относятся болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит. Оба эти заболевания характеризуются инфильтрацией щитовидной железы Т - и В - клетками, реагирующими на антигены щитовидной железы, продукцией тиреоидных аутоантител и нарушением функции щитовидной железы (гипертиреоз при болезни Грейвса и гипотиреоз при АИТ) (Saravanan, Dayan, 2001).

Аутоиммунный тиреоидит – хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы с наличием воспалительного процесса, образованием антител к ткани щитовидной железы (АТ к ТГ и АТ к ТПО). Распространенность АИТ колеблется от 0,1 до 1,2 % у детей и до 11 % у женщин старше 60 лет. У мужчин данная патология встречается в 4 – 8 раз реже, по сравнению с женщинами. Общая распространенность достигает пика во взрослом возрасте.

Основные формы АИТ: гипертрофическая форма - зоб Хашимото, атрофическая форма – первичная микседема.

Выделяют три группы этиологических факторов: внешние, внутренние и заболевания, при которых может также развиваться АИТ. Внутренними

этиологическими факторами являются наследственные и предрасполагающие факторы (Левит, 1991).

К внешним этиологическим факторам относятся: загрязнение окружающей среды отходами промышленных предприятий, использование ядохимикатов в сельском хозяйстве, стрессы, лечение препаратами лития, длительный прием избыточного количества йода.

Заболевания щитовидной железы, при которых может развиваться АИТ: диффузный токсический, эндемический и спорадический зоб, аденома и рак щитовидной железы (Огороков, 2001).

Функция щитовидной железы при АИТ переменчива, вначале может быть эутиреоз, в дебюте заболевания гипертиреоз, в дальнейшем функция щитовидной железы снижается и переходит в гипотиреоз. АИТ включает в себя 5 видов функциональной активности ЩЖ: эутиреоз, субклинический гипотиреоз, манифестный гипотиреоз, субклинический тиреотоксикоз, манифестный тиреотоксикоз.

Клинические проявления:

АТ обычно подозревают при наличии зоба, даже при отсутствии признаков и симптомов дисфункции щитовидной железы (Germain, Plotnick, 1986). У детей характерно замедление роста костей, задержка полового созревания (Chiesa *et al.*, 1998). Наиболее характерными клиническими проявлениями АИТ является плотная, диффузно увеличенная ЩЖ с симптоматикой гипотиреоза, реже гипертиреоза и эутиреоза.

Диагностика АИТ основывается на клинических и папаторных данных, определении функционального состояния щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, наличие антител к антигену щитовидной железы, пункционной биопсии щитовидной железы (необязательна, показанием является диффузно – узловой или узловой зоб, а также подозрение на рак щитовидной железы) (rzgmu.ru).

1.6 Гипотиреоз

Гипотиреоз – это клинический синдром, возникающий в результате дефицита тиреоидных гормонов, что в свою очередь приводит к

генерализованному замедлению обменных процессов. Различают следующие виды гипотиреоза: первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный), третичный (гипоталамический), тканевой (транспортный, периферический). Центральный гипотиреоз включает в себя гипофизарный и гипоталамический.

В развивающихся странах дефицит йода является одной из основных причин гипотиреоза. Хотя в развитых странах йододефицит встречается реже, в некоторых южноевропейских и западноевропейских странах он встречается от легкой до умеренной степени (Andersson *et al.*, 2012).

По оценкам, частота первичного гипотиреоза в Великобритании составляет 0,41% в год у женщин и 0,06% в год у мужчин (Vanderpump *et al.*, 1995). Распространенность явного первичного гипотиреоза в США составляет 0,3%, а субклинического гипотиреоза - 4,3%. Распространенность явного и субклинического гипотиреоза выше у белых людей (5,1%), чем у чернокожих (1,7%) или латиноамериканцев (4,2%) (Hollowell *et al.*, 2002).

Распространенность этого заболевания выше среди женщин увеличивается с возрастом. Он колеблется от 4% у женщин в возрасте 18-24 лет, до 21% у женщин старше 74 лет и от 3% до 16% у мужчин тех же возрастных групп (Canaris *et al.*, 2000). Для Москвы распространенность гипотиреоза для доли лиц старше 60 лет достигает 6-7 %, а среди молодых женщин (25-35 лет) примерно 2-4 %. У детей гипотиреоз встречается очень редко (Фадеев, 2011).

Аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хасимото) является наиболее частой причиной первичного гипотиреоза. Он поражает женщин в 8-9 раз чаще, чем мужчин, и имеет пик заболеваемости в возрасте 30-50 лет. Реже первичный гипотиреоз может быть вызван повреждением или разрушением щитовидной железы от других состояний, таких как тиреоидэктомия, терапия радиоактивным йодом при болезни Грейвса или узловом зобе, лучевая терапия при раке головы и шеи или, реже, токсическое воздействие бифенилов или резорцина (Roberts, Ladenson, 2004).

Общие симптомы гипотиреоза включают слабость, вялость, усталость, охриплость, озноб, запор и увеличение веса. Общие физические признаки включают медленную речь и движение. Физикальный осмотр может показать: грубая, сухая кожа, отек век, толстый язык, отек лица. Со стороны сердечно - сосудистых заболеваний это – брадикардия, диастолическая гипертензия, узкое пульсовое давление (Ladenson *et al.*, 2000). Зоб вообще встречается редко. Он более распространен в развивающихся странах и некоторых частях Европы (например, в Италии, Испании, Португалии и Германии) (Andersson *et al.*, 2012).

Диагноз гипотиреоза устанавливается на основании клинических данных и исследования уровня гормонов (Федак с соавт., 2001). Низкий свободный Т4 с повышенным ТТГ является диагностическим признаком первичного гипотиреоза (Ladenson *et al.*, 2000). ТТГ является наиболее чувствительным и специфичным для диагностики первичного гипотиреоза. Его следует назначать при первоначальном обследовании, если есть клиническое подозрение на гипотиреоз. Нормальный диапазон ТТГ составляет 0,5-5,0 мМЕ/л (возможно, есть некоторые отклонения в лабораторных нормах). Уровень ТТГ повышен при первичном гипотиреозе, хотя при субклиническом заболевании уровень ТТГ может быть повышен лишь незначительно.

Свободный Т4 должен затем быть получен для количественной оценки степени гипотиреоза или установления диагноза субклинического гипотиреоза. Нормальный свободный диапазон Т4 составляет от 9.00 до 23.12 пикомоль/л. В тех случаях, когда уровень ТТГ лишь незначительно повышен, у пациента нет симптомов и уровень Т4 в сыворотке крови в норме, диагноз-субклинический гипотиреоз (Соорег, 2001).

Всем пациентам с недостаточной функцией щитовидной железы должна проводиться заместительная терапия препаратами левотироксина. Левотироксин, содержащийся в препарате «Эутирокс 100», идентичен естественному тироксину человека (Федак с соавт., 2001).

Центральный гипотиреоз является результатом передней гипофизарной или гипоталамической гипофункции. Это может быть результатом врожденной, неопластической, воспалительной, инфильтративной, травматической или ятрогенной этиологии. Он характеризуется снижением секреции тиреотропного гормона, что в свою очередь вызывает снижение синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов.

Центральный гипотиреоз встречается редко и составляет менее 1% случаев гипотиреоза (Chaker, 2017). Он наиболее часто встречается как спорадическая форма гипотиреоза и может поражать пациентов всех возрастов, без полового преобладания.

Диагностическая лабораторная оценка включает сывороточный тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (Т4). При Центральном гипотиреозе свободный Т4 низкий, а ТТГ может быть низким, нормальным или минимально повышенным (Persani *et al.*, 2018).

1.7 Синдром тиреотоксикоза

Гипертиреоз - это состояние, при котором щитовидная железа синтезирует избыточное количество гормонов.

Тиреотоксикоз - это клинический синдром, развивающийся в результате воздействия избыточного количества гормонов щитовидной железы на органы и системы организма.

Этиология

1) Наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса. Это аутоиммунное состояние щитовидной железы приводит к избыточной продукции тиреоидного гормона из-за стимуляции антител.

2) Токсический многоузловой зоб.

3) Тиреоидит – воспаление щитовидной железы. Это состояние может привести к чрезмерной продукции тиреоидного гормона. Любое состояние, которое вызывает воспаление, также вызывает повреждение, и это повреждение может вызвать "утечку" гормона щитовидной железы в кровоток. Такие

состояния, как тиреоидит Хашимото, подострый тиреоидит, послеродовой тиреоидит и так далее, могут вызвать тиреотоксикоз.

4) Токсическая аденома – доброкачественная опухоль, продуцирующая тиреоидные гормоны.

5) Прием лекарственных препаратов. Амiodарон и амфетамины могут стимулировать выработку тиреоидных гормонов или повреждать щитовидную железу. Повреждение железы, так же как и повреждение от воспаления, может вызвать чрезмерное высвобождение гормона щитовидной железы в кровоток (Герасимов, Петунина, 1999).

Клиника

Симптомы, связанные с тиреотоксикозом включают в себя: раздражительность, потеря веса (за счет стимуляции обмена веществ), сердцебиение (из-за стимуляции сердечной ткани), непереносимость тепла (из-за чрезмерной выработки тепла организмом), усталость, потеря волос, тревога, дрожания. Все эти симптомы возникают из-за чрезмерной стимуляции клеток гормоном щитовидной железы.

Лабораторная диагностика

Биохимическое подтверждение тиреотоксикоза основано на определении подавленного уровня ТТГ ($<0,3$ мкМЕ/мл) с повышенным содержанием в сыворотке крови общего или свободного уровня Т4 и Т3 у пациентов с клинически выраженным тиреотоксикозом. Более подробно лабораторная диагностика будет рассмотрена в пункте 1.8 «Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы» (<https://www.eumed.com>).

1.8 Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы, скрининг

Для оценки функционального состояния ЩЖ необходимо определение уровня ТТГ. У пациентов с узлами щитовидной железы обычно наблюдается состояние эутиреоза, и самый простой способ подтвердить это – проверить уровень ТТГ в сыворотке (Gharib *et al.*, 2016). Если ТТГ ниже нормы (подавлен), то для подтверждения гипертиреоза необходимо провести дальнейшую оценку с

помощью измерения уровней свободного тироксина (FT4) и свободного трийодтиронина (FT3). Некоторые врачи предпочитают назначать измерение уровней ТТГ и FT4 в комплексе. Гипертиреоз при наличии узлов щитовидной железы может указывать на наличие одной или нескольких гиперфункционирующих (автономных) аденом, а риск малигнизации таких узлов очень низкий (<1%) (Cases, Surks, 2000).

Если щитовидная железа диффузно увеличена, следует подозревать болезнь Грейвса или тиреоидит. Поглощение радиоактивного йода и сканирование, как правило, помогают различить эти состояния, и их следует проводить после анализа уровней FT4/ТТГ.

Если уровень ТТГ повышен, необходимо провести дальнейшее оценивание: определить FT4 и аутоантитела (Khalid *et al.*, 2006).

Маркерами функционального состояния являются: ТТГ, Т4общ., Т4св., Т3общ., Т3св. Маркерами аутоиммунной патологии: АТ к ТГ, АТ к ТПО. Маркерами онкологической патологии: Тиреоглобулин (ТГ), кальцитонин (КЦ) (Нечаев, 2009).

Определение уровня свободного Т4 и свободного Т3 имеет большее диагностическое значение, поскольку свободные фракции обладают биологической активностью и на их концентрации не отражаются колебания уровня связывающих белков, которые происходят при ряде заболеваний и состояний.

Диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы проводится определением уровня антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). АТ к ТГ и АТ к ТПО являются маркерами аутоиммунной патологии ЩЖ, но определение их уровня не дает возможности дифференцировать многие аутоиммунные заболевания ЩЖ. Они определяются у 70-90% пациентов с АИТ, у 75% с болезнью Грейвса, у 10% здоровых людей без нарушения функции ЩЖ (Дедов с соавт., 2008). На рисунке 3 представлена схема, по которой можно оценить функцию ЩЖ.

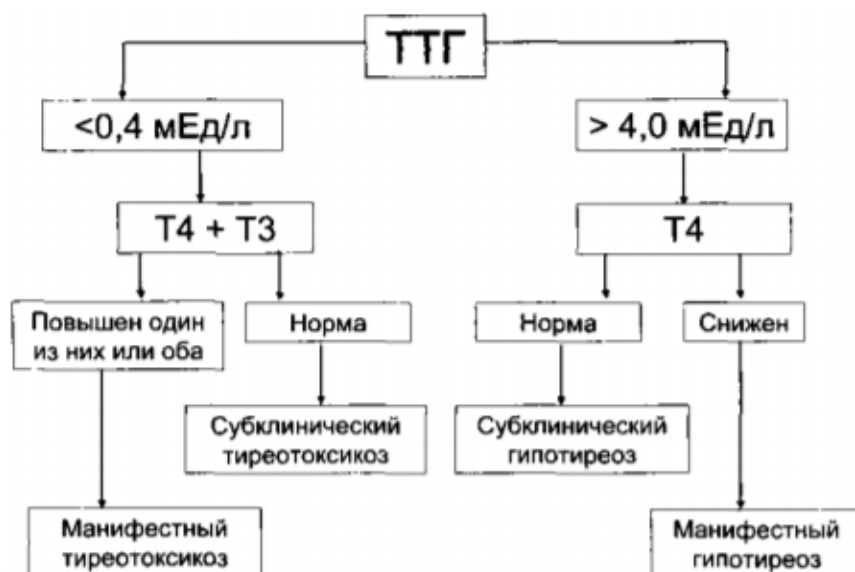


Рисунок 3 - Оценка функции щитовидной железы (Дедов с соавт.,2008)

Скрининг

У людей с повышенным риском развития нарушения функции щитовидной железы скрининг может быть целесообразным. Скрининг и дальнейшее наблюдение следует рассматривать у пациентов:

- а) с зобом
- б) у тех, кто перенес операцию или лучевую терапию по поводу заболеваний щитовидной железы
- в) у лиц с заболеваниями гипофиза или гипоталамуса, хирургическим вмешательством или облучением в анамнезе
- г) с сахарным диабетом первого типа
- д) с болезнью Аддисона
- е) у лиц, которые имеют родственников первой линии с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы
- ж) с витилиго
- з) с пернициозной анемией
- и) с лейкотрихией (преждевременно седые волосы)
- к) с психическими расстройствами

л) у тех, кто принимает препараты и йодсодержащие соединения (например, амиодарона гидрохлорид, рентгенконтрастные препараты, отхаркивающие средства, содержащие йодид калия, ламинарию, интерферон альфа и ингибиторы тирозинкиназы, в первую очередь сунитиниб).

м) с синдромом Дауна или Тернера (Kappers *et al.*, 2011).

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было проанализировано 1000 образцов сыворотки крови пациентов медико – санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет (МСЧ ФГАОУ ВО К(П)ФУ). Средний возраст исследуемых на момент анализа около 60 лет. Исследовали сыворотку крови 1000 пациентов из вены, взятую натощак, объемом 7 мл. В ходе лабораторной диагностики щитовидной железы провели исследование двух обязательных показателей – определение ТТГ и Т 4 св. В выборку вошли 100 пациентов, исследуемый лабораторный показатель - ТТГ, которых не вошел в референсный диапазон. Пациенты, в направлении которых было назначено только ТТГ, результат которых не вошел в референсный диапазон, были направлены на повторное определение уровня ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО для дальнейшего обследования. Исследование проводилось с 1.09.2019 по 17. 10.2019. Для диагностики гормонов ЩЖ использовали оборудование IMMULITE 2000 XPr, производитель Siemens Healthcare Diagnostics Ins, США.

Получение сыворотки крови:

1) кровь берется из локтевой вены объемом 7 мл в вакуумные, пластиковые пробирки с активатором свертывания «IMPROVE» с красной крышкой в утренние часы (до 10 часов утра), натощак.

2) после взятия крови в пробирку, осторожно 8 -10 раз перевернуть пробирку для более полного контакта крови с активатором свертывания. Затем пробирка с кровью в вертикальном положении отстаивается 30 мин до образования сгустка при комнатной температуре.

3) центрифугировать на центрифуге «BioSan» пробирку со свернувшейся кровью 10 минут, 3000 оборот в минуту для получения сыворотки, которую использовали в работе на анализаторе IMMULITE 2000 XPr.

2.1 Состав набора оборудования IMMULITE 2000 XPr

Набор включает следующие материалы:

1) калибраторы - 2 флакона: низкий (LOW) и высокий (HIGH) уровни

- 2) наклейки со штриховым кодом для пробирок с калибраторами
- 3) клинья с шарами
- 4) контроли
- 5) разбавители (для разведения образца)
- 6) штрих-код набора
- 7) инструкция к набору
- 8) клинья с реагентом

Клинья с реагентом

Клин с реагентом, содержит тест - специфичный конъюгат фермента. Реагент вносится в реакционную пробирку.

Калибраторы

В набор входят два калибратора (Adjustor): нижнего (LOW) и верхнего (HIGH) уровня, содержащие различные концентрации определяемого аналита. Калибратор может поставляться в жидкой или лиофилизированной форме. Жидкий калибратор используется в работе без дополнительной подготовки, лиофилизированный калибратор разводится дистиллированной водой и растворяется в течении 30 мин.

Наклейки со штриховым кодом для пробирок с калибраторами

Наклейки со штриховым кодом наклеиваются на пробирки с калибраторами соответствующего аналита и уровня (L или H). Наклейка идентифицирует образец, как калибратор для определенного текста.

Контроли

Контроли используются для оценки валидности калибровки. Они также используются для проверки работоспособности шаров и реагента.

Штрих-код набора

Штрих-код набора расположен под верхней крышкой коробки набора. Он содержит информацию, специфическую для данного лота набора, и его необходимо ввести в программу прибора при первом использовании данного лота набора.

Другие материалы для выполнения тестов

Хемиллюминесцентный субстрат – сложный фосфатный эфир адамантил диоксетана в 2-амино-2-метил-1-пропанол буфере. Субстрат хранится при температуре от +2°C до +8°C.

Промывающий раствор (probe wash module) - предназначен для промывки системы IMMULITE 2000 XPi. Рабочий раствор промывающего реагента готовим следующим образом: к 200 мл концентрированного промывающего раствора добавляем 1800 мл дистиллированной воды.

Разбавители – готовые к применению растворы, используются для автоматического разведения прибором образцов с концентрацией аналита выше рабочего диапазона теста.

2.2 Калибровка прибора IMMULITE 2000 XPi

Данные о параметрах калибровки вводятся в память прибора при считывании штрих – кода набора. Периодичность рекалибровки зависит от вида теста (указана в инструкции к набору реагентов) (<http://eurosmed.ru>).

При построении калибровочной кривой тангенс угла наклона не должен выходить за диапазон, определенный для данного текста (указан в паспорте к набору реагентов). На распечатке результата приемлемой калибровки будет указан статус «Adjustment Complete» (Калибровка завершена).

Если CV (коэффициент вариации) репликаций калибратора нижнего и верхнего уровня находятся в приемлемом диапазоне, на распечатке результатов калибровки будет статус «Adjustment Complete».

Если есть нарушения и калибровка неприемлема, необходимо повторить калибровку (Руководство пользователя IMMULITE 2000 XPi).

2.3 Контрольные материалы

В аппарате IMMULITE 2000 XPi используется встроенная программа контроля качества. Контрольный материал - это сыворотка с известным количеством вещества. Для контроля определения уровней гормонов ТТГ, ТЗ

свободный, Т4 свободный – использовали контрольные материалы Lyrphochek (BIO-RAD) - три уровня.

Таблица 1 - Диапазон допустимых значений трех уровней контроля для гормонов (Т3 свободный, Т4 свободный, ТТГ)

Гормоны	Единицы	Уровень 1	Уровень 2	Уровень3
Т3(свободный)	пг/мл	1,62-3,74	4,53-7,85	7,90-12,1
Т4(свободный)	нг/дл	0,750-1,18	2,11-3,04	4,16->6,00
ТТГ	мкМЕ/мл	0,261-0,442	3,71-6,38	23,8-40,3

Для контроля определения уровня АТ к ТПО и ТГ в наборе реагентов присутствуют два уровня контрольных материалов для каждого вида антител.

Таблица 2 - Диапазон допустимых значений двух уровней контрольных материалов для определения АТ ТПО и ТГ

Антитела	Единицы	Уровень 1	Уровень 2
АТ к ТПО	МЕ/мл	27,6-48,4	447-651
АТ к ТГ	МЕ/мл	33,0-50,6	490-718

2.4 Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)

В основе ИХЛА лежит реакция АГ - АТ. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, которая составляет 90%. Материалом для исследования служит сыворотка венозной крови, взятой натощак (<http://medsirius.ru>).

В качестве твердой фазы используются специальные полистирольные шарики, покрытые тест - специфичными АТ или АГ в зависимости от исследуемого анализа. Шарик автоматически прибором вносится в пробирку, которая используется в качестве емкости для инкубации, промывки и измерения сигнала. После инкубации пробы с реагентом, меченным щелочной фосфатазой, несвязавшиеся АТ/АГ из реакционной смеси удаляют из пробирки с шариком с помощью вращения реакционной пробирки с высокой скоростью вокруг ее вертикальной оси. Жидкость (реакционная смесь) при этом переходит в коаксиальную камеру, которая встроена в узел промывки. За несколько секунд

происходят операции промывки, что позволяет последовательно обрабатывать реакционные пробирки с равными интервалами времени. Шарик со связанными метками остается в пробирке, не связавшиеся метки были удалены при промывке. Количество связанных меток затем подсчитывается с помощью деоксетанового субстрата в реакции люминисценции. Свет излучается, когда хемилюминесцентный субстрат реагирует с меткой щелочной фосфатазы, связанной с шариком. Количество излучаемого света пропорционально количеству определяемого вещества, исходно присутствующего в образце. Этот излучаемый свет детектируется фотоэлектронным умножителем, для каждой пробы рассчитывается результат теста (Руководство пользователя IMMULITE 2000 XPi).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Автоматическая иммунохемилюминесцентная система Immulite 2000 позволяет с высокой чувствительностью и точностью выполнять широкий спектр гормональных и других биохимических исследований. Производительность прибора достигает до 200 тестов в час (Брошюра ООО «АСТРА-77» Автоматическая иммунохемилюминесцентная система IMMULITE 2000 XPi).

Для определения функции щитовидной железы были исследованы следующие аналиты: ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО.

В период с 1.09.2019 по 17.10.2019 включительно, было проведено 1000 результатов лабораторных исследований анализа крови на гормоны гипофиза и щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный) и АТ к ТПО, благодаря автоматизированному Immulite 2000. Среди полученных результатов лабораторных анализов, нашу выборку представляют пациенты, в направлениях которых на лабораторную диагностику функциональной активности щитовидной железы были назначены следующие гормоны в обязательном порядке: ТТГ и Т4 свободный. А также пациенты, показатель уровня ТТГ, которых не входит в референсный диапазон (а именно, менее 0,3 и более 4,0), что говорит о нарушении функциональной активности ЩЖ. Результаты лабораторного исследования которых дают предполагать функциональную патологию щитовидной железы. В указанном временном промежутке, в период с 1.09.2019 по 17.10.2019 включительно, согласно принципам выборки, было выявлено 100 пациентов: разного пола (мужчины и женщины) и разного возраста.

3.1 Результаты проведенной калибровки прибора IMMULITE 2000 XPi

Калибровка (Adjustment). Для каждого исследуемого аналита проводили калибровку. Результаты калибровок представлены в таблицах: для ТТГ – таблица 3, для Т4 св.- таблица 4, для Т3 св.- таблица 5, АТ к ТПО – таблица 6, для АТ к ТГ- таблица 7.

Таблица 3 - Результаты калибровки для гормона 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 (полученный нами для набора ТПО), что укладывается в диапазон допустимых значений - Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (указан в паспорте набора). Калибровка считается приемлемой.

Таблица 4 - Результаты калибровки для гормона Т4 свободный

			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 (полученный нами для набора Т4 св.), что укладывается в диапазон допустимых значений - Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (указан в паспорте набора). Калибровка считается приемлемой.

Таблица 5 - Результаты калибровки для гормона Т3 свободный

			Low Adjustor		High Adjustor	
Test Code	Kit lot		CPS	Mean CPS	CPS	Mean CPS
Т3 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 (полученный нами для набора Т3 св.), что укладывается в диапазон допустимых значений - Instrument Slope Range: 0,89-1,34 (указан в паспорте набора). Калибровка считается приемлемой.

Таблица 6 - Результаты калибровки для АТ к 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 (полученный нами для набора АТ к ТПО), что укладывается в диапазон допустимых значений - Instrument Slope Range: 0,90-1,35 (указан в паспорте набора). Калибровка считается приемлемой.

Калибровки для исследуемых нами аналитов считаются приемлемы (так как тангенс угла наклона находится в пределах допустимых значений). На следующем этапе проводится исследование контрольных материалов.

3.2 Результаты проведенного контроля

Контроль (Control).

Для каждого исследуемого анализа проводили контроль, после получения приемлемой калибровки. Результаты контрольных материалов представлены в таблицах: для ТТГ – таблица 7, для Т4 св.- таблица 8, для Т3 св.- таблица 9, АТ к ТПО – таблица 10.

Таблица 7 - Результат проведенного нами контроля 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	

Полученные нами результаты укладываются в диапазон референсных значений.

Таблица 8 - Результат проведенного нами контроля для Т4 свободный

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	

Полученные нами результаты укладываются в диапазон референсных значений.

Таблица 9 - Результат проведенного нами контроля для Т3 св.

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	

Полученные нами результаты укладываются в диапазон референсных значений.

Таблица 10 - Результат проведенного нами контроля для АТ к 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	

Полученные нами результаты (Result) укладываются в диапазон референсных значений (Range).

В проделанной работе, результаты (Result) проведенного нами контроля, входят в пределы допустимых значений (Range), приведенные в паспорте к набору фирмой-производителем. Далее проводим исследование образцов сыворотки крови пациентов.

3.3 Регистрация и учет результатов уровня гормонов и антител у пациентов

Исследование уровня гормонов щитовидной железы, гипотифиза, АТ к ТПО проводилось в сыворотке крови 100 пациентов с целью подтверждения нарушения функции щитовидной железы. В таблице 11 приведены результаты лабораторных исследований.

Таблица 11 - Референсные значения уровня гормонов и АТ с результатами лабораторных исследований у пациентов

Название теста (референсные значения)	Пол	Возраст	ТТГ 0,3-4 мкМЕ/мл	Т4св. 10-26 пмоль/л	Т3св. 2,3-6,3 пмоль/л	АТ к ТПО 0-30 МЕ/мл
Пациент 1	ж	57	6,41	10,18	-	-
Пациент 2	ж	38	16,6	10,01	3,12	-
Пациент 3	ж	49	4,3	10,01	-	111,4
Пациент 4	ж	62	7,21	7,03	-	99
Пациент 5	м	78	9,83	10,03	-	-
Пациент 6	ж	66	4,48	10,90	-	-
Пациент 7	ж	27	4,76	9,05	4,02	444
Пациент 8	ж	59	0,20	10,05	-	125
Пациент 9	ж	79	6,40	8,40	-	-
Пациент 10	м	58	4,58	10,01	3,60	248
Пациент 11	м	50	5,33	10,50	-	-
Пациент 12	ж	70	12,8	7,80	-	86
Пациент 13	ж	59	4,75	8,72	1,49	250
Пациент 14	ж	36	4,78	10,50	-	-
Пациент 15	м	26	4,68	10,15	3,57	-
Пациент 16	ж	78	7,98	10,60	3,41	-
Пациент 17	ж	65	6,62	10,15	3,09	219
Пациент 18	ж	62	46,6	3,00	2,01	301
Пациент 19	ж	65	7,06	8,00	-	206
Пациент 20	ж	64	17,6	10,02	2,51	-
Пациент 21	ж	70	6,05	10,15	-	-

Продолжение таблицы 11

Название теста (референсные значения)	Пол	Возраст	ТТГ 0,3-4 мкМЕ/мл	Т4св. 10-26 пмоль/л	Т3св. 2,3-6,3 пмоль/л	АТ к ТПО 0-30 МЕ/мл
Пациент 22	ж	66	0,01	18,66	5,04	-
Пациент 23	ж	60	5,68	10,36	-	-
Пациент 24	ж	66	8,02	9,10	1,22	180
Пациент 25	ж	49	5,16	10,60	-	-
Пациент 26	ж	51	6,82	9,9	3,2	73
Пациент 27	ж	29	7,44	8,17	2,01	54
Пациент 28	ж	69	7,58	8,32	-	302
Пациент 29	ж	70	7,45	9,02	-	211
Пациент 30	ж	84	21,4	9,03	-	62
Пациент 31	ж	65	7,56	8,34	-	406
Пациент 32	ж	66	0,06	10,01	6,40	-
Пациент 33	ж	32	0,02	10,27	6,83	-
Пациент 34	ж	45	10,20	8,74	1,86	47,8
Пациент 35	ж	29	0,02	10,22	-	-
Пациент 36	ж	83	9,91	6,50	1,61	801
Пациент 37	ж	31	10,40	8,69	2,02	195
Пациент 38	ж	31	0,01	50,55	-	>1000
Пациент 39	ж	69	4,77	10,40	3,13	-
Пациент 40	ж	66	12,40	10,16	-	-
Пациент 41	ж	74	0,01	10,55	4,80	-
Пациент 42	ж	60	5,35	10,51	-	-
Пациент 43	м	64	4,12	9,07	-	40

Продолжение таблицы 11

Название теста (референсные значения)	Пол	Возраст	ТТГ 0,3-4 мкМЕ/мл	Т4св. 10-26 пмоль/л	Т3св. 2,3-6,3 пмоль/л	АТ к ТПО 0-30 МЕ/мл
Пациент 44	ж	31	0,03	10,10	5,76	-
Пациент 45	ж	65	6,12	10,06	-	-
Пациент 46	ж	71	5,33	9,10	1,62	72
Пациент 47	ж	32	0,03	10,27	4,33	-
Пациент 48	ж	81	12,20	8,62	-	211
Пациент 49	ж	62	18,20	10,11	-	-
Пациент 50	ж	75	0,04	30,22	-	-
Пациент 51	м	77	10,40	10,04	-	-
Пациент 52	ж	77	43,00	6,06	-	408
Пациент 53	ж	49	0,01	10,50	-	-
Пациент 54	ж	60	5,12	10,28	-	-
Пациент 55	ж	63	0,01	39,09	-	-
Пациент 56	ж	69	7,04	9,25	-	-
Пациент 57	м	72	11,40	9,00	-	80
Пациент 58	ж	82	0,02	10,32	4,47	-
Пациент 59	м	38	0,01	80,30	3,42	>1000
Пациент 60	ж	69	4,77	10,11	-	-
Пациент 61	ж	37	6,60	10,04	-	-
Пациент 62	м	72	8,68	7,32	-	180
Пациент 63	ж	80	0,14	10,53	-	-
Пациент 64	ж	61	33,50	10,49	-	-
Пациент 65	ж	74	0,01	10,43	3,65	-

Продолжение таблицы 11

Название теста (референсные значения)	Пол	Возраст	ТТГ 0,3-4 мкМЕ/мл	Т4св. 10-26 пмоль/л	Т3св. 2,3-6,3 пмоль/л	АТ к ТПО 0-30 МЕ/мл
Пациент 66	ж	45	6,22	9,08	-	>1000
Пациент 67	ж	66	0,15	10,27	3,92	>1000
Пациент 68	ж	53	20,80	7,14	-	>1000
Пациент 69	ж	49	0,01	30,31	6,35	213
Пациент 70	ж	77	7,49	8,33	-	180
Пациент 71	ж	64	7,40	9,74	-	70
Пациент 72	м	57	0,27	28,37	3,40	112
Пациент 73	м	59	10,40	6,76	3,83	416
Пациент 74	ж	45	14,00	8,39	-	-
Пациент 75	ж	28	6,85	10,15	-	476
Пациент 76	ж	48	0,01	10,08	-	-
Пациент 77	м	24	0,04	28,46	6,45	200
Пациент 78	ж	68	4,98	9,00	-	-
Пациент 79	ж	64	5,80	9,78	-	40
Пациент 80	ж	70	0,09	10,90	3,15	-
Пациент 81	ж	29	22,70	7,80	-	708
Пациент 82	ж	61	11,60	9,35	-	62
Пациент 83	ж	79	27,80	5,32	-	806
Пациент 84	м	72	6,40	10,17	-	38,10
Пациент 85	м	70	0,06	10,57	4,53	323
Пациент 86	ж	62	0,06	10,19	5,25	-
Пациент 87	ж	66	5,63	7,21	3,68	-

Продолжение таблицы 11

Название теста (референсные значения)	Пол	Возраст	ТТГ 0,3-4 мкМЕ/мл	Т4св. 10-26 пмоль/л	Т3св. 2,3-6,3 пмоль/л	АТ к ТПО 0-30 МЕ/мл
Пациент 88	ж	82	5,14	8,28	-	76
Пациент 89	ж	65	6,10	9,91	-	80
Пациент 90	ж	52	7,38	8,93	-	120
Пациент 91	ж	31	12,00	10,11	-	-
Пациент 92	ж	77	5,03	8,26	-	-
Пациент 93	ж	84	0,05	10,47	5,99	-
Пациент 94	м	24	5,19	10,00	-	-
Пациент 95	ж	25	0,04	30,41	-	200
Пациент 96	ж	23	5,94	10,05	-	32,3
Пациент 97	м	81	5,75	10,33	-	302
Пациент 98	ж	80	0,20	10,14	3,88	-
Пациент 99	ж	69	5,78	9,94	-	-
Пациент 100	ж	63	0,03	10,36	6,82	301

Субклинический гипотиреоз выявлен у 32 пациентов из 100 обследованных лиц, что составляет 32% (данные представлены на рисунке 4): ТТГ повышен, Т4св. и Т3св. находятся в пределах референсных значений для здоровых людей. Манифестный гипотиреоз выявлен у 40 пациентов из 100 обследованных лиц, что составляет 40%. О гипотиреозе говорят данные: увеличен ТТГ, Т4 св. снижен, Т3 св. в пределах референсных значений или снижен. Субклинический тиреотоксикоз выявлен у 17 пациентов, что составляет 17%: ТТГ понижен, Т4св. и Т3св. находятся в пределах референсных значений для здоровых людей. Манифестный тиреотоксикоз выявлен у 11 пациентов, что составляет 11%: ТТГ снижен, Т4св. и Т3 св. повышены.

У 52 % (52 пациента из 100) – повышены уровни АТ к ТПО, у 48 % (48 пациентов из 100) - показатели АТ к ТПО не были проведены.

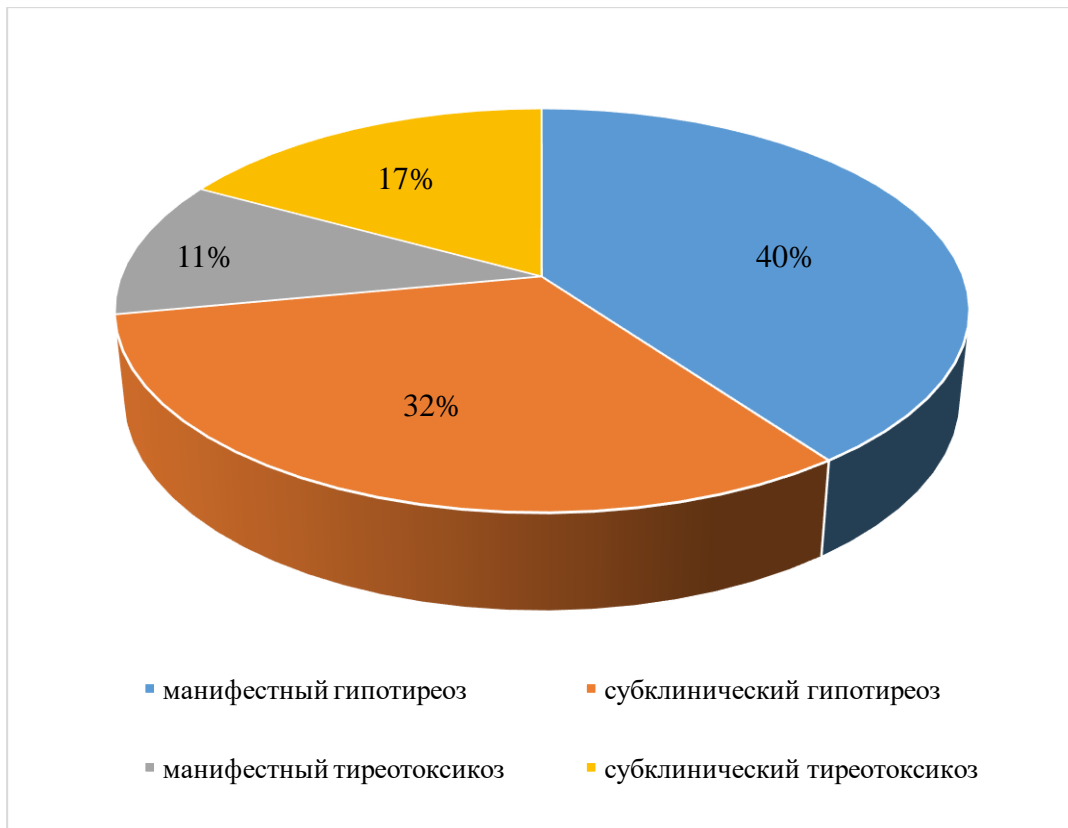


Рисунок 4 - Выявляемость заболеваний щитовидной железы при лабораторном обследовании 100 пациентов

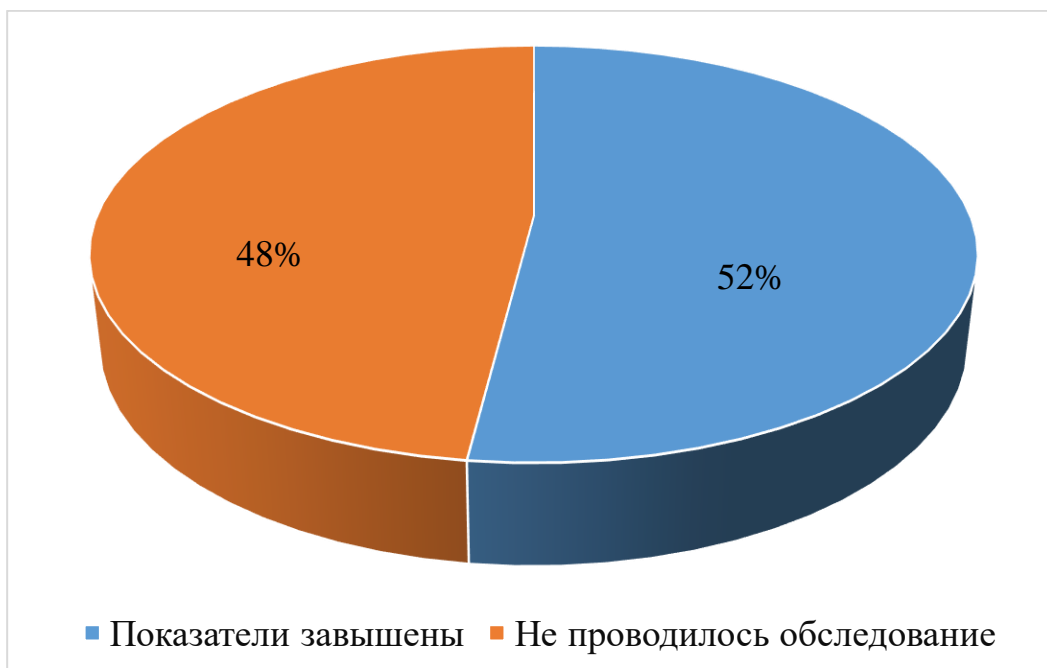


Рисунок 5 – Частота исследований АТ к ТПО у пациентов при лабораторной диагностике заболеваний ЩЖ

У пациентов № 3, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 24, 26 – 31, 34, 36 – 38, 43, 46, 48, 52, 57, 59, 62, 66 – 73, 75, 77, 79, 81 - 85, 88 - 90, 95 – 97, 100 уровни АТ к ТПО выше референсных значений, что составляет 52 %. У пациентов № 1, 2, 5, 6, 9, 11, 14 - 16, 20 – 23, 25, 32, 33, 35, 39 – 42, 44 – 45, 47, 49 – 51, 53 – 56, 58, 60, 61, 63 – 65, 74, 76, 78, 80, 86, 87, 91 – 94, 98, 99 не проводилось обследование АТ к ТПО, что составляет 48% из 100%.

Ориентируясь на демографическую структуру российского населения лабораторные исследования были проведены четырем возрастным группам:

1) Молодежь репродуктивного возраста (от 17 до 30 лет) – 10 человек, среди них 7 женщин и 3 мужчин;

По результатам лабораторного исследования данная возрастная группа лиц имеет следующие показатели: субклинический гипотиреоз у 4 % лиц из 100%, манифестный гипотиреоз у 3 % лиц из 100%, субклинический тиреотоксикоз у 1 % лиц из 100%, манифестный тиреотоксикоз у 2 % лиц из 100%.

2) Взрослые репродуктивного возраста (от 30 до 55 лет) – 22 человека, среди них 20 женщин и 2 мужчин;

По результатам лабораторного исследования данная возрастная группа лиц имеет следующие показатели: субклинический гипотиреоз у 7 % лиц из 100%, манифестный гипотиреоз у 7 % лиц из 100%, субклинический тиреотоксикоз у 4 % лиц из 100%, манифестный тиреотоксикоз у 4 % лиц из 100%.

3) Пожилые (от 55 до 80 лет) – 59 человек, среди них 49 женщин и 10 мужчин;

По результатам лабораторного исследования данная возрастная группа лиц имеет следующие показатели: субклинический гипотиреоз у 18 % лиц из 100%, манифестный гипотиреоз у 27 % лиц из 100%, субклинический тиреотоксикоз у 9 % лиц из 100%, манифестный тиреотоксикоз у 5 % лиц из 100%.

4) Долгожители (старше 80 лет) – 9 человек, среди них 8 женщин и 1 мужчина.

По результатам лабораторного исследования данная возрастная группа лиц имеет следующие показатели: субклинический гипотиреоз у 3 % лиц из 100%, манифестный гипотиреоз у 3 % лиц из 100%, субклинический тиреотоксикоз у 3 % лиц из 100%, манифестный тиреотоксикоз не выявлен – 0% из 100%.

На рисунке 6 – 9 изображены диаграммы, на которых представлена интерпретация лабораторных исследований (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы из разных возрастных групп: молодежь репродуктивного возраста (от 17 до 30 лет), взрослые репродуктивного возраста (от 30 до 55 лет), пожилые (от 55 до 80 лет), долгожители (старше 80 лет).

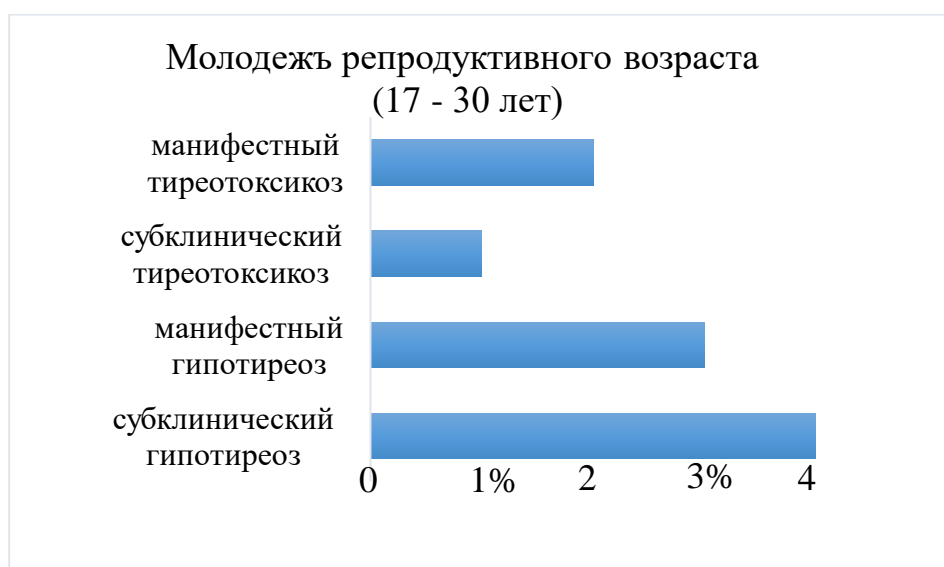


Рисунок 6 - Интерпретация лабораторных исследований (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы у молодежи репродуктивного возраста (от 17 до 30 лет)

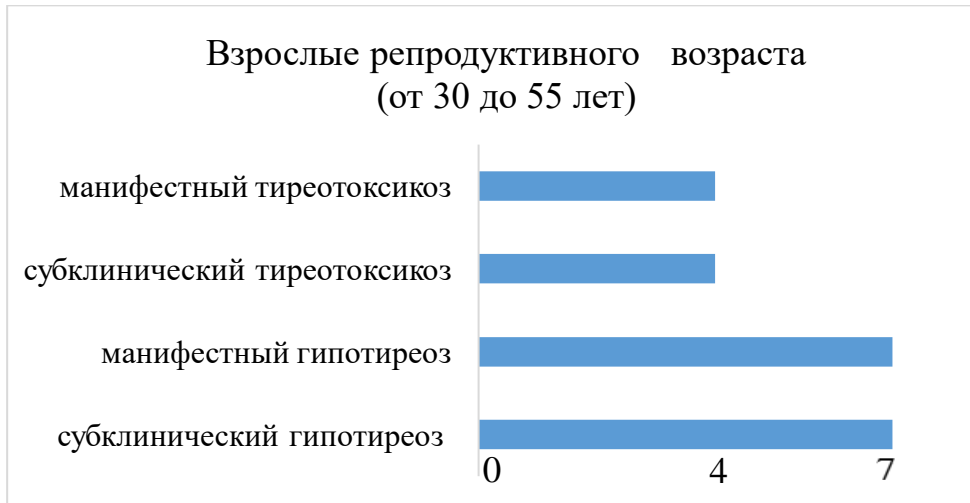


Рисунок 7 - Интерпретация лабораторных исследований (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы у взрослых репродуктивного возраста (от 30 до 55 лет)



Рисунок 8 - Интерпретация лабораторных исследований (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы у пожилых (от 55 до 80 лет)

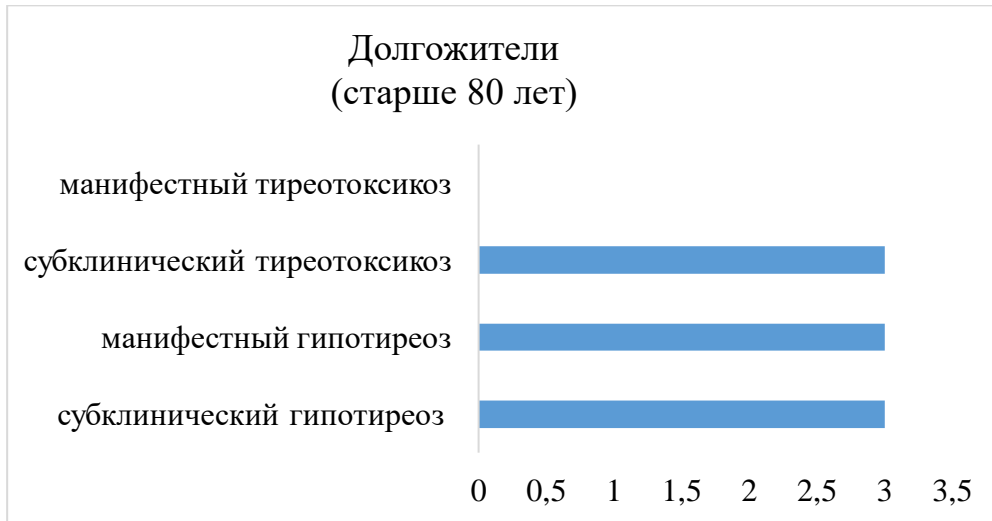


Рисунок 9 - Интерпретация лабораторных исследований (ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ к ТПО) у пациентов с заболеваниями щитовидной железы у долгожителей (старше 80 лет)

ВЫВОДЫ

1) Освоен метод ИХЛА с построением и оценкой приемлемости калибровочных графиков.

2) Проведен внутренний контроль качества исследования уровней гормонов и антител с применением контрольных сывороток производителя реагентов (для антител к ТПО) и Фирмы BIO-RAD Lurochek (для гормонов ТТГ, Т4 св., Т3 св.). Значения уровней исследуемых аналитов соответствовали приведенным в паспорте допустимым значениям.

3) Методом ИХЛА выявлено, что у 32% (32 пациента) - субклинический гипотиреоз, у 40 % (40 пациентов) - манифестный гипотиреоз, у 17 % (17 пациентов) субклинический тиреотоксикоз, у 11% (11 пациентов) – манифестный тиреотоксикоз. Среди них у 52 % пациентов (52 пациента из 100) – повышены уровни АТ к ТПО, что дает предполагать наличие аутоиммунного процесса, у 48 % (48 пациентов из 100) анализ не проводился. Самое распространенное заболевание щитовидной железы выявлено у пожилых людей (старше 55 лет) – манифестный гипотиреоз у женщин. Самое менее распространенное заболевание щитовидной железы выявлено у долгожителей (старше 80 лет) – манифестный тиреотоксикоз.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АКТГ –адренкортикотропный гормон

АТ - антитела

АТ к ТГ- антитела к тиреоглобулину

АТ к ТПО - антитела к тиреопероксидазе

ВОЗ – всемирной организации здравоохранения

ДТЗ - диффузный токсический зоб

ИХЛА - иммунохемилюминисцентный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛИС – лабораторная информационная система

мЕд/л - международные единицы

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

МСЧ ФГАОУ ВО К(П)ФУ – медико – санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет

ТГ - тиреоглоблин

ТПО - тиреоидная пероксидаза

ТТГ - тиреотропный гормон

ТХ - тиреоидит Хашимото

ТЗ - трийодтиронин

Т4 – тироксин

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЩЖ - щитовидная железа

HLA (human leucocyte antigens) - человеческие лейкоцитарные антигены.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1) Брошюра ООО «АСТРА-77», автоматическая иммунохемилюминесцентная система IMMULITE 2000 XPi, 2012.
- 2) Брошюра лабораторная оценка функции щитовидной железы ЗАО «Вектор – Бест», 2012.
- 3) **Герасимов, Г. А.** Методическое пособие [Текст] / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина // Синдром тиреотоксикоза. 1999 г.
- 4) **Дедов, И. И.** Учебник для вузов «Эндокринология» [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев // Анатомия и физиология щитовидной железы. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008г. – С. 432. ISBN 978 - 5- 9704 – 0823 - 0
- 5) **Камкин, А. Г.** Фундаментальная и клиническая физиология [Текст] / А. Г. Камкин, А. А. Каменский // Заболевания щитовидной железы - М.: Издательский центр «Академия», 2004г. – С. 1072. ISBN 5-7695-1675-5
- 6) **Кочергина, И. И.** Распространенность заболеваний щитовидной железы [Текст] / И. И. Кочергина // Журнал «РМЖ» № 24. - 2009г. – С.1599.
- 7) **Левит, И. Д.** Аутоиммунный тиреоидит [Текст] / И. Д. Левит // 1991.
- 8) **Маршалл, В. Д.** Клиническая биохимия [Текст] / В. Д. Маршалл // Гормоны щитовидной железы. Издательство: Бином, 2001 г. - С.373.
- 9) **Нечаев, В. Н.** Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы / В. Н. Нечаев // Маркеры для диагностики заболеваний щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://unimeda0.ru> – Дата доступа: 13.04.2018.
- 10) **Окороков, А. Н.** Диагностика болезней внутренних органов [Текст] / А. Н. Окороков // Аутоиммунный тиреоидит. – М.: Мед. лит., 2002 г. – С.464. ISBN 5-89677-064-2
- 11) Руководство пользователя «Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор IMMULITE 2000 XPi», 125047, - Москва, 2009 г.

- 12) **Селиванов, Е. В.** Лабораторная диагностика в клинике: Патология щитовидной железы [Текст] / Е. В. Селиванов, Е. Н. Звягинцев // Регуляция деятельности щитовидной железы. - Барнаул: «Азбука», 2000 г. - С. 56.
- 13) **Скурданова, И. М.** Гормоны щитовидной железы [Текст] / И. М. Скурданова, Н. В. Соболева, Н. В. Мычка // -Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест». 2006 г. - С. 32.
- 14) **Фадеев, В. В.** То, что вы хотели бы знать о гипотиреозе - недостатке гормонов щитовидной железы [Текст] / В. В. Фадеев / Гипотиреоз. М: 2011г. ISBN 978-5-7035-2102-1
- 15) **Федак, И. Р.** Краткий справочник для пациентов с заболеваниями щитовидной железы [Текст] / И. Р. Федак, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // МЕРСК. 2001 г. - С. 23.
- 16) **Andersson, M. M.** Global status of iodine in 2011 and trends over the past decade [Text] / M. M. Andersson, M. B. Zimmerman // J Nutr. – 2012. V. 142. – P. 744-50.
- 17) **Baloch, Z.** Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [Text] / Z. Baloch, P. Carayon, B. Conte-Devolx //- 2003. V. 13. P. 3-126.
- 18) **Canaris, G. J.** Study of the prevalence of thyroid diseases in the state of Colorado [Text] / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor // - 2000. – V.28. – P. 526-34.
- 19) **Cases, J. A.** The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules [Text] / J. A. Cases, M. I. Surks // Semin Nucl Med. – 2000. V. 30. – P. 81-7.
- 20) **Chaker, L. L.** Hypothyroidism. Lancet [Text] / L. L. Chaker, A. C. Bianco, J. Jonklaas // - 2017. V. 23. – P. 1550-62.
- 21) **Cooper, D. S.** Clinical practice. Subclinical hypothyroidism [Text] / D. S. Cooper, N. N. Engl // J Med. – 2001. V. 345. - P. 260-5.
- 22) **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.

- 23) **Germain, E. L.** Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in turner syndrome [Text] / E. L. Germain, L. P. Plotnick // *Acta Paediatrica Scandinavica*. - 1986. - V. 75. – P. 750–755.
- 24) **Gharib, H. H.** Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules [Text] / H. H. Gharib, E. Papini, J. R. Garber // - 2016. – V. 22. – P. 622-39.
- 25) **Hollowell, J. G.,** Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States populatio: National Health and Nutrition Examinatio Survey (NHANES III) [Text] / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders // *J.Clin. Endocrin. Metab.* -2002. V. 8. P. 489-499.
- 26) **Kappers, M. H.** Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression [Text] / M. H. Kappers, J. H. Esch, F. M. Smedts // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – V. 96. – P. 3087-94.
- 27) **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] / A. N. Khalid, C. S. Hollenbeak, S. A. Quraishi // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2006. V. 132. – P. 244-50.
- 28) **Kronenberg, H. M.** Williams [Text] / H. M. Kronenberg, S. Melmed, K. S. Polonsky // *textbook of endocrinology 12th ed.* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. - 2011.
- 29) **Ladenson, P. W.** American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction [Text] / P. W. Ladenson, P. A. Singer, K. B. Ain // *Arch Intern Med.* - 2000. V. 160. – P. 1573-5.
- 30) **McDermott, M. T.,** Managmen practices among primary care physicians and thyroid specialists the care of hypothyroid patients [Text] / M. T. McDermott, B. R Haugen., D. C. Lezotte. // *Thyroid.* - 2001. V. 11. P. 757-765.
- 31) **Persani, L.** Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with prima hypothyroidism [Text] / L. Persani, M. Terzolo, C. Asteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1995. V. 8. P. 2722-2728.

- 32) **Persani, L.** European thyroid Association (ETA) 2018 guidelines for the diagnosis and treatment of Central hypothyroidism [Text] / L. Persani, G. Brabant, M. Dattani // *Euronews J.* – 2018. V. 7. – P. 225-37.
- 33) **Roberts, C. G.** Hypothyroidism. *Lancet.* [Text] / C. G. Roberts, P. W. Ladenson // - 2004. V. 363. – P. 793-803.
- 34) **Saravanan, P. P.** Autoantibodies of the thyroid gland [Text] / P. Saravanan, C. M. Dayan // *Clinics of endocrinology and metabolism of North America.* – 2001. – V. 30. - P. 315-337.
- 35) **Spencer, C. A.** Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement [Text] / C. A. Spencer, J. S. LoPresti, A. A. Patel // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 1990. V. 70. – P. 453-60.
- 36) **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.
- 37) **Wartofsky, L.** Dickey R. A. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling [Text] / L. Wartofsky // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2005. V. 90. P. 5483-5488.
- 38) Анатомия и физиология щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://meduniver.com/Medical/gistologia/127.html> - Дата доступа: 16. 10. 2019.
- 39) Анатомия и физиология щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/thyroid-gland> - Дата доступа: 17. 10. 2019.
- 40) Аутоиммунный тиреоидит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: rzgmu.ru - Дата доступа: 27. 10. 2019.
- 41) Заболевания щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://proshhitovidky.ru/vidy-zabolevanij-shhitovidnoj-zhelezy/> - Дата доступа: 25. 10. 2019.

- 42) Иммунохемилюминисцентный анализ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medsirius.ru/ihla> - Дата доступа: 14.04.2018.
- 43) Калибровка прибора IMMULITE 2000 XPI [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://eurosmed.ru/products/immunohimicheskij-analizator-immulite-2000xpi/> – Дата доступа: 10.04.2018.
- 44) Классификация заболеваний щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ultrasound.net> – Дата доступа: 10.04.2018.
- 45) Классификация заболеваний щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://Gormonyvnorme.ru> – Дата доступа: 11.04.2018.
- 46) Научные данные медицинской школы Мичиганского университета, 2012 [Электронный ресурс]. - 2012. – Режим доступа: <https://courses.lumenlearning.com/ap2/chapter/the-thyroid-gland/> – Дата доступа: 05. 10. 2019.
- 47) Регуляция деятельности щитовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.thyroid.org/thyroid-function-tests/> - Дата доступа: 20. 12. 2019.
- 48) Синдром тиреотоксикоза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.restartmed.com/thyrotoxicosis/> - Дата доступа: 19. 11. 2019.