

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO  
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR  
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

**MAGISTRO DARBAS**

SERGANČIŪJŲ SKYDLIAUKĖS LIGOMIS LABORATORINIŲ RODIKLIŲ  
ANALIZĖ RAJONO LIGONINĖJE

Magistrantė RAMUNĖ GODELIAUSKIENĖ \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo vadovė  
Doc. Jūratė Valiūnienė \_\_\_\_\_  
(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir  
laboratorinės medicinos katedros vedėja  
hab.dr., prof. Z. Kučinskienė leidžiama ginti \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo įteikimo data \_\_\_\_\_  
Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

## TURINYS

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI.....	3
1. ĮVADAS .....	4
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	6
2.1. Skydliaukės tironinų sintezė ir sekrecija.....	6
2.2. Skydliaukės tironinų sintezės ir sekrecijos reguliavimas.....	8
2.2.1. Laisvas tiroksinas.....	10
2.2.2. Tirostimuliuojantis hormonas.....	11
2.3. Fiziologinis tironinų veikimas.....	13
2.3.1. Tironinų veikimo mechanizmas.....	13
2.3.2. Tironinų poveikis audiniams.....	15
2.3.2.1. Tironinų poveikis kauliniam audiniui.....	15
2.3.2.2. Tironinų poveikis širdžiai.....	16
2.3.2.3. Tironinų poveikis riebaliniam audiniui.....	17
2.3.2.4. Tironinų poveikis kepenims.....	18
2.3.2.5. Tironinų poveikis smegenims.....	19
2.4. Skydliaukės funkcijos sutrikimai.....	20
3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	26
3.1. Tiriamųjų grupės parinkimas $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume nustatymui.....	26
3.2. Tyrimų metodai.....	26
3.2.1. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume nustatymas.....	26
3.3. Rezultatų statistinis apdorojimas.....	29
4. TYRIMO REZULTATAI.....	30
4.1. Tirtų pacientų $LT_4$ ir TTH hormonų koncentracijos kraujo serume pokyčiai.....	30
4.2. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčiai priklausomai nuo tirtų pacientų lyties.....	33
4.3. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčiai priklausomai nuo tirtų pacientų amžiaus.....	39
4.4. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčių priklausomybė nuo sezono.....	42
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	46
6. IŠVADOS.....	50
PASIŪLYMAI.....	51
SUMMARY.....	52
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	53
PUBLIKACIJOS.....	60

## SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

- CNS** – centrinė nervų sistema
- DJT** – dijudtirozinas
- DTL** – didelio tankio lipoproteinai
- HJE** – hormonui jautrūs elementai
- LMG** – lengvosios miozino grandinės
- LT<sub>3</sub>** – laisvas trijodtironinas
- LT<sub>4</sub>** – laisvas tiroksinas
- MTL** – mažo tankio lipoproteinai
- MJT** - monojodtirozinas
- SMG** – sunkiosios miozino grandinės
- STH** – somatotropinis hormonas
- TAE** – tironinų atsako elementai
- TG** - tiroglobulinas
- TH** – tiroidiniai hormonai
- TL** - tiroliberinas
- TR** – tironinų receptoriai
- TRH** – tiotropiną atpalaiduojantis hormonas
- TTH** – tiotropinis hormonas
- T<sub>3</sub>** - trijodtironinas
- T<sub>4</sub>** - tiroksinas

## 1. ĮVADAS

Pastaraisiais metais Lietuvoje daugėja žmonių, sergančių įvairiomis endokrinologinėmis ligomis, skaičius. Skydliaukės ligos – tai endokrininės kilmės patologijos, kurios XXI a. kelia daug rūpesčių viso pasaulio gydytojams. Šių ligų atsiradimui turi įtakos žmogaus organizmą veikiantys vidiniai ir išoriniai veiksniai: įvairios fiziologinės būklės (nėštumas, brendimas, klimaksas), stresas, lėtinės infekcijos, aplinkos užterštumas, neracionali mityba, jodo apykaitos sutrikimai. Sparčiai daugėjant sergančiųjų skydliaukės ligomis, pagal PSO kriterijus, Lietuva jau gali būti priskirama endeminiam regionui. Skydliaukės ligų paplitimas gerokai dažniau stebimas moterų ir vyresniojo amžiaus žmonių tarpe.

Dėl specialių reguliavimo sistemų, kurių pagrindą sudaro nervų sistema, visi organizme vykstantys gyvybinės veiklos procesai tam tikra tvarka ir yra glaudžiai susiję. Endokrininių liaukų išskiriami hormonai aktyviai veikia visą organizmo medžiagų apykaitą, skatina audinių oksidaciją ir kitas organizme vykstančias reakcijas. Skydliaukė sintetina, kaupia ir išskiria hormonus: trijodtironiną ( $T_3$ ) ir tiroksiną ( $T_4$ ). Reguluojama pogumburio adenohipofizė išskiria tireotropinį hormoną (TTH), kuris stimuliuoja skydliaukės veiklą ir jos hormonų gamybą, didina tirocitu skaičių ir dydį.

Skydliaukės veiklos sutrikimai (hipofunkcija ar hiperfunkcija) neigiamai veikia bendrą medžiagų apykaitą, dėl to gali sutrikti daugelio gyvybiškai svarbių organų funkcijos. Tai gali būti širdies disfunkcijos, koronarinių širdies ligų priežastis, autoimuninės patologijos sukeltos emocinės problemos – nerimas, depresija ir kt. Sergančiųjų skydliaukės ligomis asmenų išgyvenamumo trukmė, gyvenimo kokybė, gydymo taktikos parinkimas labai priklauso nuo savalaikės ir tikslios patologinių pakitimų diagnostikos.

Sparčiai vystantis mokslui, Lietuvoje atsiranda naujos tyrimo metodikos, kokybiškai atnaujinami esami tyrimai, tobulinamos technologijos, atliekami efektyvumo didinimo tyrinėjimo darbai, ko pasėkoje pagerinama diagnostika, patikslinama diagnozė. Patologijos nustatymui svarbūs yra skydliaukės ultragarsiniai, sonoskopiniai, antikūnų, specifiniai hormoniniai, tame tarpe skydliaukės laisvos tiroksino frakcijos ( $LT_4$ ) ir tireotropinio hormono (TTH) koncentracijos kraujo serume tyrimai. Hormonų  $LT_4$  ir TTH nustatymas kraujo serume yra labai svarbus savo klinikinė prasme ir tikslumu nenusileidžia kitų skydliaukės tyrimų kontekste.

Nepaisant to, vykdant skydliaukės infekcinių ir autoimuninių procesų bei jos gerybinių ir piktybinių navikų klinikinę ir morfologinę diagnostiką, dažnai susiduriama su dideliais sunkumais. Nepakankamai išaiškintas skydliaukės minėtų ligų ryšys su jos hiperfunkcija, tarpusavio vystymosi santykiais bei patogenezės mechanizmais. Nėra vieningos skydliaukės

patologijos klinikinių, citologinių ir morfologinių tyrimų sistemos ir informacijos apie ligonį perimamumo. Praktikoje, diagnozuojant skydliaukės ligas dažniausiai pasitaikanti klaida yra ta, kad netiriamos abi kartu  $LT_4$  ir TTH analizės iš vieno kraujo paėmimo. Šių hormonų koncentracija kraujyje paprastai atvirkščiai koreliuoja ir tai palengvina skydliaukės ligų diagnostiką. Dėl tyrimo prieinamumo (kainos), gydytojo nuožiūra skiriami tik būtiniausi diagnostikai ir gydymui tyrimai. Dėl to nukenčia diagnostika, gydymas, o labiausiai, aišku, pacientai. Dėl sergamumo skydliaukės ligomis padidėja bendras sergamumas, susilpnėja pacientų pažintinės funkcijos, pablogėja gyvenimo kokybė.

Šio darbo metu VšĮ Rokiškio rajono ligoninėje buvo ištirta 157 pacientų, sergančiųjų skydliaukės ligomis, laisvo tiroksino ir tireotropinio hormono koncentracija kraujo serume, atlikta šių laboratorinių rodiklių analizė. Įvertinti skydliaukės rodiklių koncentracijos pokyčiai kraujo serume priklausomai nuo tirtų pacientų lyties, amžiaus ir sezono.

**Tyrimo tikslas** – įvertinti sergančiųjų skydliaukės ligomis pacientų hormonų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčius rajono ligoninėje.

**Tyrimo uždaviniai :**

1. Nustatyti ir įvertinti skydliaukės rodiklių pokyčius ir jų reikšmę vertinant hormonų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos tirtų pacientų kraujo serume kitimą.
2. Nustatyti ir įvertinti  $LT_4$  ir TTH koncentracijos pokyčius priklausomai nuo tiriamųjų pacientų lyties.
3. Nustatyti ir įvertinti skydliaukės rodiklių  $LT_4$  ir TTH nustatymo dažnumą įvairiose tiriamųjų pacientų amžiaus.
4. Įvertinti sezoniškumo įtaką skydliaukės rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčius.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Skydliaukės tironinų sintezė ir sekrecija

Skydliaukė (*glandula thyroidea*) - neporinė vidaus sekrecijos liauka, sudaryta 2 lateralinių dešinėsios ir kairiosios skilčių, II-III-IV trachėjos žiedo aukštyje medialine dalimi sujungtų liaukine sąsmauka (*isthmus*), apgaubtą skaidulinio jungiamojo audinio kapsule, kuri nusitęsia į liaukos parenchimą ir padalina ją į įvairios formos ir dydžio skilteles. Skydliaukės funkcinis vienetas – folikulas, 0,02-0,9 mm dydžio, sferinės formos, kurio sienelė sudaryta iš vienasluoksnio cilindrinio epitelio ląstelių (*thyrocyti principales*). Folikulas pripildytas koloidinės masės, kurioje yra glikoproteino tiroglobulino (TG).

Epitelinių ląstelių aukštis priklauso nuo liaukos funkcinės būsenos. Kai tirotropinio hormono (TTH) stimuliacija silpna ir liaukos funkcija susilpnėjusi (hipofunkcija), folikulo ląstelės būna plokščios, folikulo viduje susirenka daugiau koloido. Kai yra liaukos hiperfunkcija, ląstelės įgyja kubo arba prizmės formą, jų paviršiuje atsiranda mikrogaurėlių, suaktyvėja jų dalijimasis mitozės būdu, folikuluose ryškiai sumažėja koloido. Hormonų sintezės metu ląstelės yra kubo ar prizmės formos. Į folikulo ertmę išskiriamas jodo turintis glikoproteinas – tiroglobulinas. Tiroglobulinas - neaktyvi skydliaukės hormonų forma, šių hormonų depas. Tiroglobuline, jungiantis mono- ir diiodotirozinams, susidaro skydliaukės hormonai trijodtironinas ( $T_3$ ) ir tiroksinas ( $T_4$ ), kurių mišinys kartu vadinamas jodtironiniais.

Be šių hormonų, skydliaukė gamina ir kitą hormoną kalcitoniną – polipeptidą, kuris, mažindamas kalcio kiekį kraujyje, reguliuoja kalcio jonų ir fosfatų apykaitą kauliniame audinyje [5].

Skydliaukės jodtironinai ( $T_4$  ir  $T_3$ ) sintetinami skydliaukės folikulų tirocituose. Pagrindinės medžiagos skydliaukės hormonų susidarymui yra amino rūgštis tirozinas ir jodas. Tirozino pakankamai sintetina organizmas. Jodą gauname su maistu jodidų pavidale. Normaliai skydliaukės hormonų sintezei užtikrinti, reikalingą jodo kiekį turime gauti su maistu. Per parą suaugusiam žmogui reikia 150-200  $\mu\text{g}$  jodo. Jodo deficitas gali sąlygoti ne tik gūžį, bet ir neuropsichologinius sutrikimus. Gyvenantiems jodo deficito zonoje vaikų skydliaukės dydis didėja su amžiumi [6]. Jodo profilaktika būtina, ne tik dėl gūžio prevencijos, bet tai gali apsaugoti skydliaukes nuo žymaus radioaktyvaus jodo kaupimo, jei kartais pasikartotų tragedija panaši į Černobylio. Jodo perteklius kaip ir trūkumas gali būti kenksmingi žmogaus sveikatai. Pradėjus jodo profilaktiką pastebėta, kad padaugėjo autoimuninio tiroidito atvejų. Suaugusiųjų tyrimas parodė, kad Lietuvoje, 25,8 % suaugusiųjų turi pakitusią skydliaukę [7]. Rekomenduojamas jodo kiekis per parą parodytas 1 lentelėje.

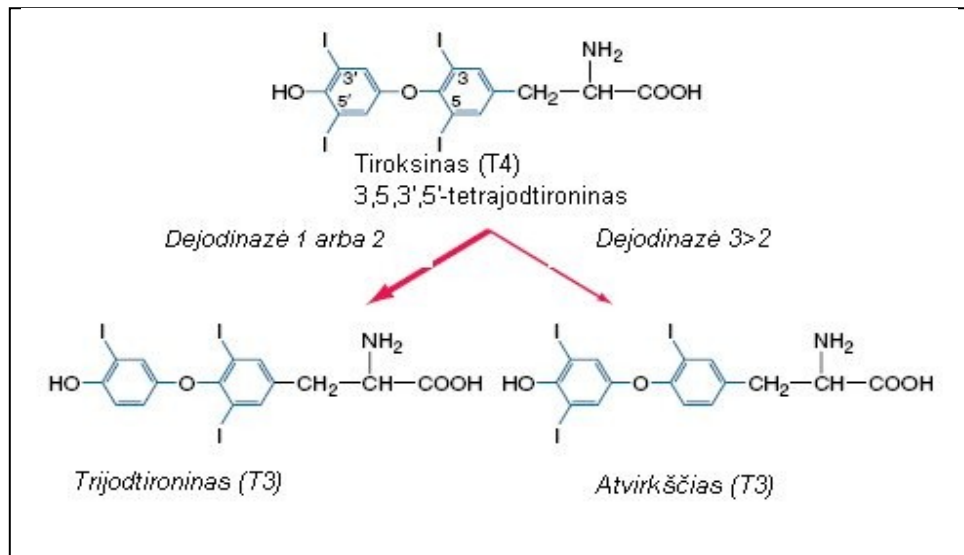
1 lentelė. Rekomenduojamas paros jodo kiekis [6]

Amžiaus grupė	Amžius, metais	Jodo kiekis (mikrogramai per parą)
Naujagimiai	0 - 0,5	40
	0,5 - 1	50
Vaikai	1- 3	70
	3 - 6	90
	6 - 10	120
Paaugliai ir suaugę		150
Nėščios moterys		175
Maitinančios moterys		200

Skydliaukė kaupia patekusį į organizmą jodą skydliaukės folikulų koloide. Liauka gali sukaupti jodo mažiausiai 25 kartus daugiau, palyginti su jo koncentracija plazmoje ir greitai jį sujungia su organiniais junginiais. Normaliai skydliaukėje yra apie 10 µg laisvojo jodo, lyginant su 7500 µg organiškai sujungto jodo. Jodo kaupimosi skydliaukėje mechanizmas susijęs su K<sup>+</sup> ir Na<sup>+</sup> pernaša [5].

Jodas iš kraujo plazmos aktyviai transportuojamas ir koncentruojamas tirocitate, oksiduojamas veikiant skydliaukės peroksidazei [1, 2]. Oksiduotas jodas katalizuojant jodinazei jungiasi prie tiroglobulino (TG) tirozino liekanų ir susidaro 3 monoiodtirozino (MJT) ir 3,5 diiodtirozino (DJT) liekanos. Suporinant 2 tiroglobuline esančius DJT susidaro tetraiodtironinas (T<sub>4</sub>, tiroksinas), o prie MJT prisijungus DJT susidaro triiodtironinas (T<sub>3</sub>). Tiroglobulinas su MJT, DJT, T<sub>4</sub> ir T<sub>3</sub> yra kaupiami skydliaukės folikulo ertmėje.

Veikiant TTH jodinuotas TG endocitozės būdu patenka į skydliaukės folikulo epitelio ląstelę tirocitą, kur lizosominiai fermentai hidrolizuoja TG ir atskelia MJT, DJT, T<sub>4</sub> ir T<sub>3</sub>. MJT ir DJT nepasižymi biologiniu aktyvumu, jie dejodizuojami. Skydliaukės mikrosomose yra dejodinazė, kuri atskiria jodą nuo monoiodtirozinų ir diiodtirozinų. Išsiskyres jodas yra vėl panaudojamas skydliaukės hormonų sintezei. Tik T<sub>4</sub> ir T<sub>3</sub> yra aktyvūs ir difunduoja į kraują. Sergant paveldimuoju šeimyniniu gužiu, dėl šio fermento stokos iš skydliaukės netenkama daug jodintų tirozinų [5]. Aplink šias ląsteles yra gausus kapiliarų tinklas, į kurį ir išskiriami hormonai. Tiroglobulino sintezė ir proteolizė vyksta nuolat. Kasdien normaliai žmogaus skydliaukė išskiria apie 70 µg tiroksino ir apie 25 µg triiodtironino. Skydliaukės hormonų struktūra pavaizduota 1 paveiksle.



1 pav. Skydliaukės hormonų struktūra [8]

Dauguma T<sub>4</sub> ir T<sub>3</sub> plazmoje yra susijungę su baltymais ir tik nedidelė dalis yra laisvi (apie 1%). Biologiškai aktyvūs yra tik laisvieji hormonai. Kraujas tiroksiną (99,95%) perneša prisijungusį prie trijų pernašos baltymų. Pagrindinis ir specifiškiausias yra tiroksiną sujungiantis globulinas (TSG), kuris prijungia 70% T<sub>4</sub>. TSG – glikoproteinas, kuris tiriant elektroforeze, juda tarp  $\alpha_1$  ir  $\alpha_2$  globulinų. Albuminas prijungia apie 25% ir transtiretiną apie 5% tiroksino. Tie patys baltymai sujungia per 99,95% T<sub>3</sub>. Trijodtironinas taip pat gali būti perneštas junginyje su tiroksiną sujunginančiu globulinu, bet ryšio stiprumas sudaro tik 1/10 tiroksiną rišančios jėgos. Tai veikia hormono kiekį ir iš dalies paaiškina didesnę biologinę trijodtironino aktyvumą, ką atspindi ir didesnis tiroksino gyvavimo kraujyje puslaidis - 6-7 dienos, palyginti su trijodtironino dviem dienomis.

Tiroksinas ir trijodtironinas yra deamininami, dejodinami ir konjuguojami. Kepenys (po jų inkstai) yra svarbiausias organas, reguliuojantis tiroksino ir trijodtironino kiekį kraujyje, nes jose šie hormonai galutinai katabolizuojami. Apie 40% suleistos tiroksino dozės gali būti randami kepenyse po 1 mėnesio. Nedaug pakitusių hormonų kartu su jodidais pasirodo tulžyje ir šlapime.

Normaliai tiroksinas turi 85-90%, trijodtironinas – apie 4-5% viso kraujyje esančio jodo. Nedaug jo yra diiodtirozine ir retai pasitaikančiame monojodtirozine. Kitas kiekis - 5% yra neorganiniai jodo junginiai. Normali laisvojo tiroksino ir trijodtironino koncentracija plazmoje atitinkamai 2 ir 0,6 ng.100ml (100 ir 2 nmol/l) [5, 8].

## 2.2. Skydliaukės tironinų sintezės ir sekrecijos reguliavimas

Daugialąsčiuose organizmuose atskirų ląstelių metabolizmas nėra autonominis, jis susijęs su viso organizmo poreikiais ir funkcijomis. Įvairūs neląsteliniai reguliatoriai ir reguliacinės



sistemos koordinuoja medžiagų apykaitą tarp įvairių organizmo organų, audinių ir ląstelių. Organizmo ląstelės funkcionuoja kaip organizmo dalis, tačiau jų metabolizmas tam tikra prasme yra savarankiškas.

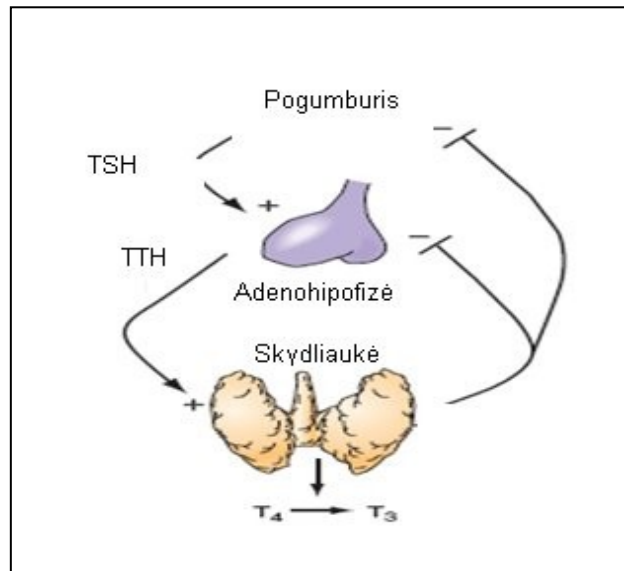
Endokrininėje reguliavimo sistemoje cheminės medžiagos – hormonai sintetinami specialiose endokrininių liaukų ląstelėse. Hormonų susidarymas ir sekrecija endokrininėse liaukose vyksta nenutrūkstamai. Taip nuolat palaikoma tam tikra hormonų koncentracija kraujyje, nes hormonai gana greitai išaktyvinami ir pašalinami iš organizmo.

Skyd liaukės funkcijos reguliacijai svarbi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla. Nervinę ir endokrininę sistemas jungia neurosekrecinės ląstelės, kurios geba priimti nervinius impulsus ir perduoti juos toliau per kraują kaip neurohormonus. Veikiant vidaus ir išorės signalams receptoriuose atsiranda impulsai, kurie patenka į CNS, o iš čia į pogumburį (*hypothalamus*). CNS ir endokrininė sistema sąveikauja per pogumburį, kur yra neurosekrecinės ląstelės. Elektriniai ir cheminiai signalai, sklindantys iš CNS pasiekia pogumburį. Pogumburis yra visos endokrininės sistemos koordinacinis centras. Hipofizė yra pirmasis pogumburio neurohormonų taikiny. Jo neuronai reaguodami į aferentinius nervinius impulsus, išskiria neurohormonus - tiroliberinus, kurie pro hipofizės vartų kapiliarus patenka į priekinę hipofizės dalį (adenohipofizę) ir reguliuoja hipofizės tropinių hormonų sekreciją ir sintezę. Adenohipofizės hormonai, kurie veikia kitas endokrinines liaukas, yra vadinami tropiniais hormonais, arba tropiniais.

Pogumburio ir posmegeninės liaukos (hipofizės) vieninga reguliavimo ir informacijos signalų perdavimo sistema reikšminga periferinių endokrininių liaukų veiklai. Jodtironinų sintezę reguliuojama pogumburio-posmegeninės liaukos grįžtamojo ryšio mechanizmu. Jų hormonų biosintezė ir sekrecija yra tarpusavyje glaudžiai susijusios, ko pasekoje reguliuojama skyd liaukės baltymų sintezė.

Pogumburio tirotropiną atpalaiduojantis hormonas tiroliberinas (TL) skatina hipofizės priekinės dalies hormono tirotropinio hormono (TTH) išsiskyrimą, kuris aksonais keliauja į posmegeninę liauką ir vartų sistemos kapiliarais patenka į adenohipofizę. Čia jungiasi prie specifinių ląstelių receptorių, sintetinančių tirotropiną ir skatinančių jo sintezę bei išsiskyrimą. Šie hormonai veikia didelio specifiškumo receptorių ir skatina jodtironinų sintezę bei išsiskyrimą. Tiek TL, tiek TTH sekrecija reguliuojama tirotropinų neigiamu grįžtamojo mechanizmu. Adenohipofizės tropiniai hormonai, veikdami per trumpąją grįžtamojo ryšio kilpą, jungiasi su specifiniais receptoriais pačiame pogumburyje, slopindami jų sekreciją. Tiesioginis ir grįžtamasis ryšiai hormonų sekrecijos reguliavimo specifiniais receptoriais, esančiais pogumburyje, sąveikauja kaskadoje padeda palaikyti hormonų koncentraciją kraujyje. TTH daugiausiai reguliuoja tirotropinų sintezę ir sekreciją, skatindamas rRNR ir iRNR

sintezę [27]. Dėl pogumburio įtakos į hipofizę kinta ir TTH sekrecijos intensyvumas, kuris yra atvirkščiai proporcingas skydliaukės hormonų koncentracijai kraujyje [13]. Kraujyje cirkuliuojantys jodtironinai grįžtamai slopina pogumburio ir posmegeninės liaukos hormonų sekrecijos greitį. Skydliaukės funkcijos reguliacija pavaizduota 2 paveiksle.



2 pav. **Skydliaukės funkcijos reguliacija** [19]

Antrasis pogumburio hormonas – somatostatinas yra TTH sekrecijos inhibitorius. Taip pat yra papildomų reguliacijos mechanizmų, tokių kaip pogumburio tiotropiną atpalaiduojančio hormono inaktyvinimas plazmos proteazėmis [5].

### 2.2.1. Laisvas tiroksinas

Laisvas tiroksinas ( $LT_4$ ) yra bendro, kraujyje cirkuliuojančio, tiroksino ( $T_4$ ) dalis. Jis sudaro tik 0,02-0,04% bendro tiroksino kiekio, tai aktyvi jo forma, kuri sąveikauja su audinių ląsteliniais receptoriais ir ląstelėje taikinyje paverčiama biologiškai aktyvesniu hormonu trijodtironinu. Tiek  $T_4$ , tiek  $LT_4$  naudojami panašioms diagnostinėms situacijoms įvertinti, tačiau prognozuojant skydliaukės funkcijos sutrikimus,  $LT_4$  koncentracijos nustatymas yra informatyvesnis už  $T_4$ , nes mažiau priklausomas nuo pašalinių veiksnių, transportinių baltymų bei gretutinių patologinių faktorių (uždegiminių reakcijų).

$LT_4$  nustatymas yra vienas svarbiausių skydliaukės patologijos testų, tiesiogiai parodantis skydliaukės hormonų kiekį.  $LT_4$  kiekis kraujyje paprastai atvirkščiai koreliuoja su TTH kiekiu, dėl to šių rodiklių koncentracija kraujyje dažniausiai nustatoma kartu. Vienam iš šių rodiklių didėjant, kitas turi mažėti, ir atvirkščiai [15]. Jeigu nerandama atvirkštinės koreliacijos tarp  $LT_4$  ir TTH, galima įtarti, kad: 1) yra adenohipofizės pažeidimas – TTH kiekis sumažėjęs,  $LT_4$  taip pat turi tendenciją mažėti; 2) yra  $T_3$  toksikozė – TTH sumažėjęs,  $LT_4$  – sumažėjęs arba ties

apatine normos riba, o  $LT_3$  – padidėjęs. Jeigu nustatomas TTH sumažėjimas be  $LT_4$  padidėjimo, būtina nustatyti laisvo trijodtironino ( $LT_3$ ) koncentraciją.

Apie 5-7% visų tirotoksikozių gali būti trijodtironino toksikozės, kurių metu laisvo tiroksino koncentracija nepadidėja, tačiau padidėja laisvo trijodtironino koncentracija, esant sumažėjusiai TTH koncentracijai. Be to,  $LT_4$  naudojamas ir kitų pataloginių būklių įvertinimui. Esant eutirozei, galimi laisvojo tiroksino svyravimai asmenims, sergantiems ūminėmis ar lėtinėmis ne skyd liaukės ligomis [10].

Pagyvenusiems asmenims  $LT_4$  koncentracija būna sumažėjusi dėl nykstančio skyd liaukės audinio. Esant tiroksiną surišančio baltymo (TBG) įgimtai patologijai -  $LT_4$  pokyčiai dažniausiai būna nesusiję su skyd liaukės patologija. Šią klinikinę situaciją padeda išspręsti TBG nustatymas. Jeigu yra nepaaiškinamas  $LT_4$  padidėjimas be skyd liaukės patologijos požymių, tokiu atveju viena iš dažniausiai pasitaikančių priežasčių gali būti kepenų liga. Taip pat nepaaiškinamą  $LT_4$  padidėjimą gali sukelti hiponatremija.  $LT_4$  nustatymas patrauklus, nes skirtingai nuo TTH matavimo juo galima tiesiogiai iširti skyd liaukės funkciją. TTH rodiklis labiau atspindi hipofizės reakciją, o ne pačios skyd liaukės parametrus. Anksčiau buvo manyta, kad TTH tyrimas yra jautresnis nei  $LT_4$  tyrimas skyd liaukės patologijoms įvertinti, tačiau dabar, naudojant jautrias technologijas,  $LT_4$  tyrimo jautrumas nenusileidžia TTH jautrumui [11, 12, 13].

$LT_4$  rekomenduojama reikšmė (pmol/l):

10,3-24,5 pmol/l (0,8-1,9 ng/dl)

$LT_4$  padidėjimas gali būti nustatomas dėl šių priežasčių:

- Hipertirozė;
- Hipotirozė, gydoma tiroksinu.

$LT_4$  sumažėjimas:

- Hipotirozė, gydoma trijodtironinu;
- Nėštumas (paskutiniai mėnesiai) [5].

### 2.2.2. Tirotropinis hormonas

Tirotropinio adenohipofizės hormono (TTH) koncentracijos nustatymas kraujo serume yra svarbus skyd liaukės ligų diagnostikai. Tirotropinas reguliuoja skyd liaukės hormonų sekreciją organizme, o jo koncentracija kraujyje dažniausiai atvirkščiai proporcinga skyd liaukės tironinų koncentracijai. Galimi reti atvejai, kai šis atvirkštinis ryšys suardomas. Diagnozės patikslinimui, sudėtingesniais atvejais, gali būti atliekami  $T_3$ , laisvojo ir su baltymu susijungusio hormono koncentracijos matavimai. Tačiau TTH koncentracijos matavimas šiuolaikiniais metodais yra patikimas skyd liaukės patologijos rodiklis. Remiantis padidėjusia TTH koncentracija kraujyje,

diagnozuojama pirminė hipotirozė, remiantis sumažėjusia TTH koncentracija ir esant padidėjusiai  $LT_4$  koncentracijai – diagnozuojama hipertirozė [9,14].

Rekomenduojama TTH reikšmė (mU/l):

1 metų 0,4-8,6

5 metų 0,64-6,0

10 metų 0,36-5,5

12 metų 0,36-5,4

suaugusiųjų 0,4-4,0

Diagnostinė TTH nustatymo reikšmė:

TTH padidėjimas:

- Pirminė hipotirozė (nuo 3 iki 100 kartų daugiau už normą);
- Hašimoto tiroiditas, esant hipotirozės klinikai;
- Hašimoto tiroiditas ir eutirozės klinika (daliai ligonių)
- Ektopinė hiotropino sekrecija (plaučių, krūties navikai);
- Poūmis tiroiditas (sveikimo fazė);
- Ligos nesusijusios su skydliauke (sveikimo fazė).

TTH sumažėjimas:

- Pirminė hipertirozė;
- Antrinė hipotirozė (hipofizės);
- Tretinė hipotirozė (pogumburio);
- Hipertirozė, prie toksinio daugiamazgio gūžio;
- Autonominė skydliaukės hormono sekrecija, gydant L-tiroksino preparatais [5].

TTH koncentracija svyruoja paros bėgyje: didžiausią koncentraciją pasiekia 2-4 val., mažiausią – 17-18 val. Naujagimiams tirotropino koncentracija pakyla 30 min. po gimimo, 3-4 parą sumažėja ir jau pirmą gyvenimo savaitę pasiekia suaugusio žmogaus lygį [16,17]. Todėl visus tyrimus, kai įtariama skydliaukės patologija, rekomenduojama atlikti praėjus 4 paroms po gimimo. Su amžiumi TTH koncentracija palaipsniui didėja [18]. Asmenims, turintiems daugiau kaip 80 metų, viršutinė normos riba yra 10 mU/l. Pati dažniausia TTH sumažėjimo priežastis – pernelyg didelių tiroksino dozių vartojimas gydant hipotirozę. Jeigu TTH sumažėja, o  $LT_4$  padidėjimo nerandama, būtina nustatyti  $LT_3$  [13]. Gydant hipertirozę, tiroglobulino kiekis 4-6 savaites gali būti mažas ir kai pasiekta eutiroidinė būklė [5].

Diagnostinis laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos nustatymo kraujo serume interpretavimo algoritmas, kuriuo remiantis gali būti diagnozuojamos skydliaukės ligos, parodytas 2 lentelėje.

2 lentelė. LT<sub>4</sub> ir TTH diagnostinis nustatymo algoritmas [13]

TTH reikšmės suaugusiems (ligoniai, neturintys neurologinių, psichiatrinių sutrikimų ar hipofizės patologijos)				
Mažiau nei 0,1 mIU/l	0,1 – 0,26 mIU/l	0,27 – 4,2 mIU/l	4,3 – 6,8 mIU/l	Daugiau nei 6,9 mIU/l
Hipertireozės įtarimas	Pereinami, tarpiniai hipertireozės įtarimas	Norma	Pereinami, tarpiniai hipotireozės įtarimas	Hipotireozės įtarimas
Hipertireozės patvirtinimas. LT <sub>4</sub> reikšmė daugiau nei 22 pmol/l	Hipertireozės patvirtinimas. LT <sub>4</sub> reikšmė daugiau nei 22 pmol/l		Jeigu ligonis vartoja tiroksino preparatus didinti dozę	Jeigu ligonis vartoja tiroksino preparatus didinti dozę
Jeigu ligonis vartoja tiroksino preparatus mažinti dozę	Jeigu ligonis vartoja tiroksino preparatus mažinti dozę		Patikrinti, ar LT <sub>4</sub> mažiau nei 12 pmol/l, ar anti-TPO ne daugiau kaip 6,2x10 <sup>3</sup> U/l	Patikrinti, ar LT <sub>4</sub> mažiau nei 12 pmol/l, ar anti-TPO ne daugiau kaip 6,2x10 <sup>3</sup> U/l
Jeigu LT <sub>4</sub> nepadidėjusi, atlikti LT <sub>3</sub> tyrimą. LT <sub>3</sub> reikšmė daugiau nei 7,8 pmol/l rodo esant T <sub>3</sub> tirotoksikozę	Jeigu LT <sub>4</sub> nepadidėjusi, atlikti LT <sub>3</sub> tyrimą. LT <sub>3</sub> reikšmė daugiau nei 7,8 pmol/l rodo esant T <sub>3</sub> tirotoksikozę		Hipotirozės simptomai ↓ Ne. Tada stebėti ligonį, pakartoti TTH tyrimą po metų	Taip, yra hipotirozės simptomai, LT <sub>4</sub> , anti-TPO ar kiti antikūnų testai teigiami. Įvertinti hipotirozę, skirti tiroksino preparatus

### 2.3. Fiziologinis tironinų veikimas

#### 2.3.1. Tironinų veikimo mechanizmas

Pagrindinis biologinis skydliaukės hormonų veikimas glaudžiai susijęs su pirminiu poveikiu genų ekspresijos kontrolei. Hormonas greitai patenka į įvairias ląsteles (kepenų, raumenų) yra sujungiamas su branduolio chromatinu baltymu, kuris skatina transkripciją. Be jo sujungimo branduolyje, yra rasti ir kiti du receptorių tipai: vienas – mitochondrijų membranoje,

kitas – citozolio baltyme, kuris daug dažniau sujungia trijodtironiną nei tiroksiną. Susijungęs su branduolio receptoriais, hormonas veikia augimą, vystymąsi ir funkcijas, susijusias su ląstelės diferenciacija. Mitochondrinis hormoną sujungiantis baltymas yra susijęs su energijos apykaitos reguliavimu.

Dėl tiroksino poveikio padidėja baltymų sintezės greitis, daugiau kaip 100 fermentinių sistemų aktyvumas, pakinta ir yra skatinamos reakcijos kiekviename organe ir audinyje (spartėja apykaita, greitėja augimas, O<sub>2</sub> sunaudojimas). Reikšminga skydliaukės hormonų įtaka organizmo metabolinėms funkcijoms ir termoreguliacijai [5,19].

Tata su bendradarbiais 1960 metais pirmieji iškėlė prielaidą, kad jodtironinai gali dalyvauti ląstelių taikinių genų transkripcijos reguliavime. Jie pastebėjo, kad gydant trijodtironinu (T<sub>3</sub>) hipotiroze sergančias žiurkes suintensyvėja RNR ir baltymų sintezė kepenyse, o taip pat oksidacija mitochondrijose [20]. Panaudododjus radiopažymėtus tironinus parodyta, kad šiems hormonams jautrių audinių branduoliuose yra specifinės hormono prisijungimo vietos, kurias pavadino receptoriais. Tironinų receptoriai rasti beveik visuose audiniuose [21]. Tironinai yra lipofilinės medžiagos praeina ląstelės taikinio membraną ir jungias prie branduolio specifinių baltyminių receptorių. Aktyvus hormono-receptoriaus kompleksas sąveikauja su specifinėmis DNR molekulės genų sekomis vadinamomis hormonui jautriais elementais (HJE) ir stiprina ar slopina tam tikrų genų transkripciją, kuri priklauso nuo tikslios HJE sekos, jos padėties geno atžvilgiu ir asociacijos su genu.

Tironinų receptoriai turi panašią amino rūgščių seką kaip steroidiniai hormonai, nors jie yra visiškai skirtingų struktūrų hormonai. Tačiau vėliau buvo įrodyta, kad tironinų receptoriai priklauso gausiai branduolio receptorių šeimai, kuriai taip pat priklauso steroidinių hormonų, vitamino D, retinoidinės rūgšties receptoriai [22]. Tironinų receptoriai turi panašią hormonų prisijungimo sritį kaip ir kiti receptoriai. Buvo nustatyta, kad receptoriai yra skirtingo dydžio, kas leido manyti, kad yra kelios jų izoformos (tipai). Vėlesni tyrimai parodė, kad žmogaus organizme yra 2 pagrindinės tironinų receptorių (TR) izoformos TR $\alpha$  ir TR $\beta$ . Įvairios TR izoformos rastos ir kitų gyvūnų rūšių organizmuose [23]. Abu TR tipai prisijungia T<sub>3</sub> ir tarpininkauja tironinų reguliuojamai genų ekspresijai [24,25]. Žinduolių TR $\alpha$  ir TR $\beta$  turi nuo 400 iki 500 aminorūgščių seką ir labai panašias hormonų prisijungimo sritis [23]. TR $\beta$  genas koduoja dviejų tironinų receptorių (TR $\beta$ -1 ir TR $\beta$ -2), kurie gali tarpininkauti nuo tironinų priklausomai transkripcijai. Tironinų receptoriai ekspresuoti beveik visuose audiniuose, bet skirtingai pasiskirstę įvairiuose audiniuose [26]. Abu TR $\alpha$ -1 ir TR $\beta$ -1 tipai yra ekspresuoti įvairiuose žiurkių audiniuose, tačiau TR $\alpha$ -1 ekspresija labiau išreikšta beveik visuose audiniuose (griaučių skersaruožuose raumenyse, rudajame riebaliniame audinyje ir kt.), tuo tarpu kai TR $\beta$ -1 labiau ekspresuoti smegenyse, kepenyse ir inkstuose, bet yra ir kituose audiniuose. TR $\beta$ -2 izoforma turi

specifinę ekspresiją priekinėje posmegeninės liaukos dalyje, specifinėse pogumburio srityse ir besivystančiose smegenyse [27,28]. Šis įvairus receptorių tipų pasiskirstymas skirtinguose audiniuose lemia skirtingą tironinų veikimą įvairiuose audiniuose.

### 2.3.2. Tironinų poveikis audiniams

Tironinų receptoriai yra ekspresuoti beveik visuose organizmo audiniuose, bet skirtingai pasiskirstę juose. Kaip minėjome anksčiau TR $\beta$ -1 yra ryškiai ekspresuoti kepenyse, bet jų yra ir kituose audiniuose, tuo tarpu TR $\beta$ -2 izoforma daugiausia ekspresuota adenhipofizėje. TR $\alpha$ -1 yra ekspresuoti beveik visuose audiniuose. Šis TR pasiskirstymas įvairiuose audiniuose lemia skirtingą tironinų veikimą audiniuose. Tironinai reguliuoja svarbias organizmui funkcijas: metabolinį aktyvumą ir greitį, reguliuoja augimo, brendimo, medžiagų apykaitos, deguonies sunaudojimo audiniuose procesus, turi įtakos nervų, širdies ir kraujagyslių, raumenų, virškinimo sistemoms, odos būklei, lytinėms liaukoms [29, 30, 31].

#### 2.3.2.1. Tironinų poveikis kauliniam audiniui

Skydliaukės tironinai svarbūs normaliam kaulų augimui ir vystymuisi. Jei vaikams trūksta skydliaukės tironinų jie lėčiau auga. Biocheminiai tyrimai parodė, kad tironinai gali įtakoti įvairių kaulų žymenų, atspindinčių kaulo formavimąsi ir rezorbciją, ekspresijos pokyčius [32]. TH didina šarminės fosfatazės ir osteokalcino, kuris prijungia Ca<sup>2+</sup> ir betarpiškai dalyvauja kaulo mineralizacijos procese, kiekį osteoblastuose.

Kai kurių osteoklastų žymenų kiekis, sergančių hipertiroze pacientų, taip pat yra padidėjęs. Tai rodo, kad TH aktyvina osteoblastus ir osteoklastus ir kad sergančių hipertiroze pacientų yra suintensyvėjusi tiek kaulų kalcifikacija ir formavimasis, tiek kaulo rezorbcija [33]. Galutinis (bendras) šio poveikio rezultatas yra kaulų rezorbcija [34]. Šis poveikis gali sukelti osteoporozę. TH gali veikti kaulus skatindamas augimo hormono (STH) ir į insuliną panašaus augimo faktoriaus I (IGF-I) sekreciją, arba tiesiog veikdami ląstelių taikinių genus.

GR Munday ir kt. [35] nustatė, kad kaulinio audinio kultūroje T<sub>3</sub> tiesiogiai įtakoja rezorbciją. Pastarųjų metų darbai parodė, kad TH gali skatinti IGF-I susidarymą ir sustiprinti osteoblastuose šarminės fosfatazės ir osteokalcino aktyvinimą [36]. Įrodyta, kad T<sub>3</sub> receptoriai yra žmonių ir žiurkių osteoblastuose ir osteoklastuose [37]. Abiejų tipų receptoriai TR $\alpha$ -1 ir TR $\beta$ -1 ekspresuoti osteoblastuose. TR $\beta$ -1 daugiau ekspresuoti chondriocituose. Tačiau nustatyta, kad TH slopina chondriocitų kultūrų ląstelių augimą ir skatina jų diferenciaciją [38]. Pastarųjų metų darbai parodė, kad TR $\beta$ -2 yra ekspresuoti žmonių chondriocituose ir osteoklastuose *in situ*. Mažai yra žinoma apie tiesioginį tironinų poveikį osteoklastams. Pastarųjų metų darbai aptiko

TH receptorius žmogaus osteoklastuose [39], kas parodo, kad tironinai gali tiesiogiai paveikti osteoklastus.

Tačiau kiti tyrinėtojai nustatė, kad funkciškai izoliuotų osteoklastų  $T_3$  tiesiogiai neveikia, tačiau rezorbcija kauliniame audinyje suintensyvėja  $T_3$  poveikyje, kai dalyvauja visos kaulinio audinio ląstelės [40]. Rezultatai leidžia manyti, kad tironinai nedaro tiesioginės įtakos kauliniam audiniui, bet gali veikti tarpininkaujant osteoblastų sintetiniams medžiagoms. Nustatyta, kad TH stimuliuoja prostaglandinus ir IGF-1 audinių kultūrose [42]. Be to nustatyta, kad interferonas- $\gamma$  ir ciklosporinas A slopina kaulinio audinio rezorbciją TH poveikyje. Tai rodo kad šios medžiagos taip pat gali būti TH poveikio į osteoklastus tarpininkais.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad interleukinas-6 dalyvauja hipertirodinių pacientų kaulinio audinio rezorbcijoje [25, 43]. Nors ir TH aktyvina osteoblastus ir osteoklastus *in vivo* ir audinių kultūrose, mažai yra žinoma apie jų poveikį ląstelių genų transkripcijai. TH aktyvina kai kuriuos osteoblastų baltymus, kurie dalyvauja matrikso formavimesi, tai šarminė fosfatazė, osteokalcinas ir kolagenas [28, 46]. Žiurkių audinių kultūrose ir osteoblastuose  $T_3$  aktyvina IGF-1 ir IGF-1 sujungiantį baltymą. Tačiau nėra žinoma ar TH tiesiogiai reguliuoja genų transkripciją šiose ląstelėse [42]. Tai rodo, kad TH gali dalyvauti osteoblastų diferenciacijoje ir proliferacijoje reguliuojant augimo faktorių sintezę ir veikimą.

### 2.3.2.2. Tironinų poveikis širdžiai

Tironinai veikia širdies raumenį inotropiškai ir chronotropiškai. Šis poveikis didina širdies minutinį tūrį. Sergantys hipotiroze pacientai turi mažą minutinį širdies tūrį. Šie širdies veiklos pokyčiai priklauso nuo širdies ląstelių genų transkripcijos reguliacijos ir netiesioginių hemodinamikos pokyčių TH poveikyje. TH padidina baltymų sintezę širdyje. Jie reguliuoja kai kurių specifinių baltymų, tokių kaip miozino, svarbių širdies funkcijoms, genų transkripciją [44, 49, 52].

Miozinas yra sudarytas iš dviejų sunkiųjų grandinių (SMG) ir keturių lengvųjų grandinių (LMG). Yra du sunkiųjų grandinių genai ( $\alpha$  ir  $\beta$ ), kurie lemia trijų skirtingų miozino izoformų susidarymą: miozinas V1 ( $\alpha/\alpha$ ), miozinas V2 ( $\alpha/\beta$ ) ir miozinas V3 ( $\beta/\beta$ ). Šių miozino genų pasiskirstymas įvairių rūšių gyvūnų širdies skilveliuose yra skirtingas.  $\alpha$ -SMG gausiai ekspresuotas graužikų ir triušių skilveliuose, tuo tarpu kai  $\beta$ -SMG genas vyrauja žmonių širdies skilveliuose. Miozinas V1 pasižymi didesniu ATF-aziniu aktyvumu ir greičiau priverčia susitraukti širdies skaidulas kaip miozinas V3. Taigi toks santykinis miozino izoformų pasiskirstymas širdyje gali lemti širdies sugebėjimą susitraukti. Hipotirodinių žiurkių širdyje dominuoja mažiau aktyvus miozinas V3, kuris priverčia širdį susitraukti mažesniu greičiu.



Gydymas  $T_3$  stimuliuoja  $\alpha$ -SMG genų ekspresiją ir slopina  $\beta$ -SMG genų ekspresiją, daugėja miozino V1 ir stiprėja širdies raumens susitraukimas. Toks genų ekspresijos pokytis buvo įrodytas tiek gyvūnų organizme, tiek žiurkių naujagimių miocitų kultūrose. TH taip pat reguliuoja miozino ekspresiją organizmo raidos metu [45].

Žmonių ir kitų aukštesniųjų žinduolių miozinas V3( $\beta/\beta$ ) vyraujančiai ekspresuotas ir vaisiaus ir suaugusio skilveliuose, tuo tarpu V1( $\alpha/\alpha$ ) miozinas yra ekspresuotas prieširdžiuose.  $T_3$  poveikis žmonių SMG ir baltymų indukcijai buvo silpnas. Reiškia, kad kiti veiksniai turi reikšmės SMG kaitai ir inotropiniam poveikiui širdžiai. Nors viena klinikinė studija [46, 47] parodė, kad paciento sergančio hipotirodizmu ir gilia kardiopatija skilvelyje buvo silpnai ekspresuota SMG prieš gydymą ir ekspresija padidėjo 11 kartų po gydymo tiroksinu. Šiam pacientui pagerėjo kai kurie širdies funkciniai rodikliai. Tai rodo, kad  $\alpha$ -SMG indukcija tiroksinu tikriausiai prisidėjo prie klinikinių gydymo rezultatų.

Širdies atsipalaidavimo laipsnis diastolės metu priklauso nuo  $Ca^{2+}$  koncentracijos ląstelėje ir sarkoplazminio tinklo  $Ca^{2+}$ -ATF-azės aktyvumo. ATF-azė yra jonų pompa, kuri perkelia kalcį iš citozolio ir kaupia sarkoplazminiame tinkle. Sumažėjusi  $Ca^{2+}$  koncentracija ląstelėje sistolės metu sukelia širdies raumens atsipalaidavimą. Hipotirodinės žiurkės turi sumažėjusį sarkoplazminio tinklo  $Ca^{2+}$ -ATF-azės aktyvumą, kuris gali būti smarkiai padidintas įvedus  $T_3$  [48]. Panašūs duomenys buvo gauti su viščiukų vaisiaus kardiomiocitais. Šie duomenys rodo, kad ATF-azės aktyvinimas tiroksino poveikyje skatindamas širdies raumens atsipalaidavimą didina jos minutinį tūrį. Be to nustatyta, kad  $T_3$  reguliuoja kai kurių jonų kanalų (įtampai jautrių kalio jonų,  $Na^+$ - $K^+$ -ATF-azės) širdies ląstelėse ekspresiją. TH didina  $\beta$ -adrenoreceptorių skaičių širdies ląstelėse ir didina širdies raumens jautrumą katecholaminams [50,52].

### **2.3.2.3. Tironinų poveikis riebaliniam audiniui**

TH vaidina svarbų vaidmenį rudojo ir baltojo riebalinio audinio vystymuisi ir funkcijoms. Jie indukuoja žiurkių baltojo riebalinio audinio vystymąsi iš preadipocitų ir skatina adipocitų proliferaciją. Koku mechanizmu  $T_3$  įtakoja baltojo riebalinio audinio diferenciaciją pilnai nėra išaiškinta. Manoma kad tai siejasi su tironinų receptorių genų transkripcijos reguliavimu. Preadipocitų ląstelėse yra ekspresuoti tiek  $TR\alpha$ -1, tiek ir  $TR\beta$ -1, bet dominuoja  $TR\alpha$ -1 izoforma. Be to nustatyta, kad diferencijuojantis adipocitams  $T_3$  indukuoja lipogeninius fermentus ATF-citratliažę, riebalų rūgščių sintazę ir kt. [53]. Tai rodo, kad  $T_3$  dalyvauja baltojo riebalinio audinio ląstelių diferenciacijoje.

Tyrimai su suaugusiomis žiurkėmis parodė, kad  $T_3$  vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant  $O_2$  suvartojimą, riebalų atsargas, lipogenezę ir lipolizę.  $T_3$  baltajame riebaliniame audinyje

indukuoja pagrindinius lipogeninius fermentus, tokius kaip acetil-Co karboksilazė, gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės, riebalų rūgščių sintazės [54]. Nustatyta, kad šių fermentų genų ekspresiją moduliuoja ir kiti veiksniai, tokie kaip gausi angliavandenių dieta, insulinas, cAMF.  $T_3$  reguliuoja koordinuotai lipolizę ir lipogenezę [54, 55].

Be to per pastarąjį dešimtmetį įrodyta, kad kai kurie adipocitų branduolio receptoriai stimuliuoja jų diferenciaciją. Šių receptorių transkripcinį aktyvumą stimuliuoja riebalų rūgštys, metabolitai [56]. Taigi TH stimuliuodami lipolizę, gali aktyvinti kitas branduolio receptorių sistemas ir tokiu būdu dalyvauti ląstelių diferenciacijoje.

Pastarųjų metų tyrimai parodė, kad vystantis rudajam riebaliniam audiniui yra ekspresuoti  $TR\alpha$  ir  $TR\beta-1$ . Rudajam riebaliniam audiniui tenka pagrindinis vaidmuo graužikų termogenezėje, kuri suintensyvėja šaltoje aplinkoje, persivalgius ir priklauso nuo  $T_3$  ir adrenerginės stimuliacijos sintezės, mitochondrijų baltymų fermentų, dalyvaujančių oksidaciniame fosforiliniame.

Nėra žinoma ar  $T_3$  tiesiogiai stimuliuoja šių baltymų sintezę žiurkių ir pelių rudajame riebaliniame audinyje, ar tarpininkaujant riebalų rūgštims, susidariusioms lipolizės metu. Suintensyvėjus fermentų sintezei aktyvinamas oksidacinis fosforilinimas ir šilumos išskyrimas. Įdomu tai, kad rudajame riebaliniame audinyje yra II tipo dejodinazė, kurios aktyvumas šaltyje didėja ir didinamas  $T_3$  kiekis šiame audinyje [57]. Šis  $T_3$  kiekio padidėjimas audinyje sustiprina katecholaminų stimuliuojantį poveikį oksidacinio fosforilinimo fermentams. Taigi rudajame riebaliniame audinyje oksidacinis fosforilinimas reguliuojamas II tipo dejodinazės ir adrenergines sistemų, t.y. branduolio ir membranos signalinių sistemų pagalba. Šis veikimas nėra pilnai išaiškintas ir manoma, kad tai nėra vienintelis termogenezės mechanizmas.

#### **2.3.2.4. Tironinų poveikis kepenims**

TH pasižymi įvairiapusiu poveikiu kepenų funkcijoms įskaitant fermentų dalyvaujančių lipogenezėje ir lipolizėje, bei oksidaciniuose procesuose aktyvinimą. Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad  $T_3$  indukuoja gliukozės-6-fosfato dehidrogenazę, riebalų rūgščių sintazę kepenyse [58]. Panašiai veikia lipogeninius fermentus žiurkių organizme STH indukuotas tironinų. Įdomu, kad kai kurie lipogeniniai fermentai yra labai jautrus  $T_3$  kepenyse, bet nejautrūs smegenyse. Tai rodo, kad audiniuose yra specifiniai veiksniai, kurie lemia  $T_3$  sukeltą transkripcijos stimuliaciją.  $T_3$  poveikis šių fermentų genų transkripcijai taip pat gali būti reguliuojamas angliavandenių suvartojimo, insulino ir cAMF. Pavyzdžiui,  $T_3$  poveikis lipogeninių fermentų genų transkripcijai yra minimalus badaujančių gyvūnų, bet yra labai išreikštas kai dietoje nėra riebalų, bet gausu angliavandenių.

Lipogeninių fermentų genai panašiai ekspresuoti kepenyse, baltajame ir rudajame riebaliniuose audiniuose, pieno liaukose. Žinoma, kad hipotirozė yra susijusi su hipercholesterolemija, su padidėjusia mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracija kraujo serume. Pagrindinis mechanizmas šio poveikio yra tas, kad sumažėja MTL receptorių skaičius. Be to, prie hipotirozės gali būti sumažėjęs lipazės aktyvumas, kas sumažina MTL susidarymą iš tarpinių lipoproteinų (TL) ir didelio tankio lipoproteinų metabolizmą [59]. Nėra išaiškinta ar tai tiesioginis ar netiesioginis  $T_3$  veikimas. Nors kepenų lipazių ir apoproteino A1 genuose yra atpažintos (nustatytos) TRE (tironinų atsako elementų) zonos.

Taip pat buvo nustatyta, kad TH reguliuoja ekspresiją kai kurių svarbių baltymų ar fermentų (MTL receptorių, cholesterolesterazės, cholesterolaciltransferazės) dalyvaujančių cholesterolio apykaitoje ir sintezėje [60]. TH taip pat gali reguliuoti posttranskripcinę apolipoproteino modifikaciją. X.Feng ir kt. [61] kepenyse nustatė 55 genus kuriuos reguliuoja TH: 14 iš jų veikiama teigiamai, o 41 veikiama neigiamai. Reguluodami genų ekspresiją skirtingose srityse TH daro įvairiapusį poveikį įvairioms ląstelių funkcijoms, tokioms kaip gliukoneogenezė, lipogenezė, insulino ir adenilatciklazės poveikiai, ląstelių proliferacija ir apoptozė.

#### **2.3.2.5. Tironinų poveikis smegenims**

TH vaidina svarbų vaidmenį tiek vaisiaus, tiek naujagimio smegenų vystymuisi. Paveldimas ar dėl jodo trūkumo sukeltas žmogaus naujagimio hipotirozizmas gali sukelti protinį atsilikimą.

Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad TH trūkumas slopina aksonų augimą ir dendritų šakojimąsi smegenyse [62]. Panašūs rezultatai gauti su pelėmis. Žiurkių naujagimių smegenų vystymosi atsilikimas gali būti panaikintas paskyrus joms TH dviejų savaičių laikotarpyje po gimimo. Šie tyrimai patvirtina klinikinius stebėjimus, kad ankstyvas įgimto hipotirozizmo gydymas skyd liaukės hormonais užkerta kelią naujagimių, vėliau kūdikių vystymosi sutrikimams.

Pastarųjų metų darbai parodė, kad motinos tiroksinas labai svarbus ankstyvam vaisiaus nervų neuropsichologiniam vystymuisi [63]. TR ontogenezė smegenyse parodo, kad specifinės TR izoformos gali būti įjungtos į genų transkripciją ir smegenų vystymąsi. Nuo ankstyvo vaisiaus vystymosi smegenyse yra ekspresuoti  $TR\alpha-1$ .  $TR\beta-1$  yra minimaliai ekspresuoti kai kuriose smegenų srityse. Tačiau greitai po gimimo ryškiai (~ 40 kartų) padidėja  $TR\beta-1$  ekspresija visose smegenyse ir per 10 dienų pasiekia maksimumą, kuris išlieka ir suaugusiam žmogui. Priešingai  $TR\alpha-1$  ekspresija padidėja ~2 kartus ir pasiekia suaugusių lygį per dvi savaites. Šis ankstyvas  $TR\beta-1$  ekspresijos padidėjimas sutampa su naujagimio  $T_3$  antplūdžiu į

kraują. Tai leidžia manyti, kad taip veikia koordinuota laikina vaisiaus vystymosi programa, kurios metu svarbūs ląstelių taikinių genai yra reguliuojami specifinių TR izoformų. Panašūs duomenys buvo gauti ir tyrimuose su viščiukais, amfibijų buožgalviais. Nepaisant didelės TH svarbos smegenų vystymuisi, yra žinoma nedaug genų tiesiogiai reguliuojamų skydliaukės hormonų sintezę ir dauguma jų tik dalinai charakterizuoti.

#### 2.4. Skydliaukės funkcijos sutrikimai

Skydliaukės hormonų sekrecijos sutrikimai pasireiškia medžiagų apykaitos pokyčiais organizme, būdinga hipofunkcijos ir hiperfunkcijos klinicine išraiška. Todėl labai svarbu kuo anksčiau išaiškinti sutrikimų patogenenezę, remiantis dažniausiai pasitaikančiais patologiniais reiškiniais, pritaikyti farmakologinę ar kitą korekciją, kad būtų išvengta rimtų sveikatos pažeidimų. Dėl savalaikio skydliaukės ligų nediagnozavimo ar klaidingo diagnozavimo padaroma didelė žala žmonių sveikatai, nes tiek hipertirozė, tiek hipotirozė gali būti nenustatytos ilgą laiką ir sukelti labai rimtas pasekmes [64]. Ypač vyresnių žmonių tarpe skydliaukės disfunkcija neturi tipinės klinikinės išraiškos lyginant su jaunais žmonėmis. Logistinės regresijos analizė parodė, kad klinikiniai simptomai menkai atspindi ypač subklinikinę hipotireozę sename amžiuje [65]. Todėl senų žmonių grupėje turime skirti išskirtinį dėmesį subklinikinėms ligų būklėms ir galvoti apie skydliaukės ligų skринingą.

Skydliaukės veiklos pakitimai skirstomi į:

- normali (eutirozė): TTH, ir skydliaukės hormonų koncentracija kraujyje normali;
- hiperfunkcija (hipertirozė, tirotoksikoze): TTH sumažėjimas, skydliaukės hormonų koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- hipofunkcija (hipotirozė): TTH padidėjimas, skydliaukės hormonų koncentracijos kraujyje sumažėjimas.

Esant skydliaukės hormonų hipo- sekrecijai, pasireiškia būdinga hipotirozei klinika: kūno temperatūros sumažėjimas ar subfebrili temperatūra, nepakantumas šalčiui, letargija, nuovargis, kūno masės padidėjimas, odos išsausėjimas, raumenų atsipalaidavimo ir sausgyslių refleksų sulėtėjimas, demencija, vidurių užkietėjimas, bradikardija, hipercholesterolemija, anemijos požymiai kraujyje rodo skydliaukės hipofunkciją [67].

Naujagimiams dėl hipotirozės išsivysto būklė, vadinama infantiline miksedema, arba kretinizmu. Šią ligą sukelią skydliaukės hormonų  $T_3$  ir  $T_4$  arba jodo stoka motinos organizme nėštumo metu ar kūdikystės laikotarpiu [16].

Hormonai T<sub>3</sub> ir T<sub>4</sub> yra būtini kūdikio hemoglobino virsmui suaugusiojo hemoglobinu, smegenų vystymuisi, augimui, epidermio pokyčiams ir kt. Šie pokyčiai vyksta dėl tam tikrų genų ekspresijos reguliacijos.

Mokslinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad skydliaukės funkcijos pokyčiai įtakoja neuroendokrinius nėštumo ir pogimdyminius determinantus, įtakojančius pogimdyminių depresijų ir psichozių atsiradimą, gimdymo komplikacijas ir vaikų psichomotorinę raidą. Jodo trūkumas įtakoja skydliaukės veiklą nėštumo metu. Vaikams sutrinka smegenų vystymasis ir centrinės nervų sistemos (CNS) veikla. Ligos sunkumas priklauso nuo vaiko amžiaus. Jei skydliaukės hipofunkcija prasideda iki 2 metų amžiaus, kol CNS nesusiformavusi, labai sutrinka psichinė ir fizinė raida, atsiranda stiprus protinis atsilikimas (nuo imbecilo iki idioto). Jei hipofunkcija prasideda vyresniems vaikams, labiau sutrinka fizinė raida. Dėl sutrikusios augimo hormono sintezės, ligoniai būna mažo ūgio [68].

Pagal medicininės genetikos centro duomenis (2008 m.), įgimta hipotirozė nustatoma 1 iš 4000 naujagimių (Lietuvoje - 1 iš 4500). Šiuo tikslu pradėtas vykdyti visuotinis naujagimių tikrinimas dėl įgimtos hipotirozės, kuris Lietuvoje yra įdiegtas nuo 1993 metų. Pirminis (įgimtos) naujagimių hipotirozės diagnostinis požymis yra padidėjusi TTH koncentracija, nustatyta kraujo laše. Anksti diagnozavus ligą, gydymui yra skiriami skydliaukės hormonai. Tokių naujagimių, vėliau kūdikių vystymasis nesutrinka. Laiku nepradėjus gydymo, išsivysto kreatinizmas.

Suaugusiems ši buklė vadinama miksedema. Miksedemos priežastys įvairios: hipertiroidizmo chirurginis gydymas, jodo stoka, autoimuninis skydliaukės pažeidimas, pagumburio ir posmegeninės liaukos ligos ir kt. Šios ligos pasėkmės priklauso nuo amžiaus. Šia liga dažniau serga moterys.

Sergant miksedema, sulėtėja medžiagų apykaita, nutunkama, kraujyje padaugėja cholesterolio ir MTL. Sulėtėjus glikoproteinų skilimui odoje, kaupiasi glikozaminglikanai – hialurono rūgštis, chondroitinsulfatai. Dėl jų hidrofiliškumo atsiranda miksedemai būdingų pabrinkimų. Susilpnėjus B<sub>12</sub> rezorbcijai ir sumažėjus rūgštingumui, prasideda mažakraujystė, atsiranda neurologinių simptomų.

Hipotirozės klinika vyresnio amžiaus žmonėms gali pasireikšti netipiškais požymiais ir sindromais. Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad hipotirozė, įskaitant ir subklinikinę, gali būti širdies disfunkcijos ir koronarinių širdies ligų priežastis seniems žmonėms. Pastebėta, kad vyresnio amžiaus moterims dažniau diagnozuojama imuninės kilmės skydliaukės liga, todėl moterims, kurioms yra 60 m. ir daugiau, rekomenduojama ištirti TTH [ 7].

Miksedemos profilaktika – tai kova su bakterinėmis ir virusinėmis ligomis, lėtinių infekcijų gydymas, savalaikė hipotirozės diagnostika. Hipotiroze sergama dažnai ir pagrindinė

jos priežastis yra skydliaukės destrukcija dėl autoimuninės ligos, chirurginių procedūrų ar gydymo radioaktyviomis medžiagomis.

Didelę dalį tarp autoimuninių ligų užima skydliaukės autoimuninės ligos. Joms priklauso autoimuninis tiroiditas su struma (Hashimoto tiroiditas), atrofinis autoimuninis tiroiditas (idiopatinė hipotirozė) ir difuzinė toksinė struma (Graves-Basedow'o liga) [69].

Autoimuninės skydliaukės ligų priežastys yra dažnos. Ši problema ypač aktuali vyresnio amžiaus žmonėms. Senėjimas yra siejamas su autoimuninės patologijos dažnėjimu. Su amžiumi kai kurie autoantikūnai (taip pat ir skydliaukės) kraujyje randami dažniau. Jų buvimas padeda diagnozuoti kitas autoimunines ligas, kurios anksčiau nebuvo diagnozuotos (pvz., nuo insulino priklausomas diabetas, autoimuninė hipoparatirozė, pirminių lytinių liaukų nepakankamumas, autoimuninė antinksčių destrukcija, Adisono liga ir kt.) [70]. Tačiau atlikti tyrimai parodė, kad periferiniai imunologiniai rodikliai ne visada atspindi lokalius procesus, vykstančius skydliaukėje.

Normaliai funkcionuojanti imuninė sistema atpažįsta "savo" ir "ne savo" audinius, ląsteles ar molekules ir kovoja atsiradus "ne saviems". Imuninė autotolerancija organizme palaikoma esant normaliai T-ląstelių sistemos reguliacijai, kuri užtikrina T-helperių ir T-supresorių balansą. Autoimuninės reakcijos prasideda, jeigu šis balansas yra pažeistas, arba organizme atsiranda tokie audinių ar ląstelių pakitimai, kurie imunokompetentinių ląstelių nebeatpažįstami kaip "savo". Autoimuninio tiroidito atveju randami dideli antikūnų prieš skydliaukę titrai. Šių reakcijų priežastys, jų atsiradimo mechanizmai iki šiol nėra visiškai aiškūs [71].

Hipotirodizmo priežastys:

Pirminis hipotirodizmas:

- po skydliaukės operacijos ar gydymo radioaktyviuoju jodu terapijos;
- pirminis idiopatinis hipotirodizmas;
- Haschimoto tiroiditas;
- Jodo stoka;
- Paveldimas biosintezės defektas.

Antrinis hipotirodizmas:

- hipofizės ar pogumburio nepakankamumas (pasitaiko retai).

Dėl skydliaukės hormonų sintezei reikalingo jodo stokos, nepakankamo sekretuojamų aktyvių skydliaukės hormonų kiekio, kurie galėtų užtikrinti tinkamą periferinių audinių aprūpinimą, vystosi nepiktybinis skydliaukės padidėjimas – gūžys. Trūkstant kraujyje skydliaukės hormonų, suintensyvėja TTH sekrecija skydliaukės augimas ir visų joje vykstančių hormonų sintezės ir sekrecijos reakcijų greitis. Šie kompensaciniai mechanizmai palaiko

normalų hormonų kiekį, bet tik liaukai didėjant. Jei hormonų gamyba sutrinka dar labiau, išryškėja gūžys ir hipotirozė (gūžys nekompensuoja hipofunkcijos).

Gūžys turi tris padidėjimo stadijas:

- 1A - skydliaukė normalaus dydžio, yra susiformavęs tik mazgas;
- 1B - gūžys matomas tik atlošus galvą;
- 2 - gūžys matosi esant normaliai galvos padėčiai;
- 3 - gūžys matosi iš toli.

Padidėjusi skydliaukė, dažnai randama ir esant normaliai hormonų gamybai (eutirozei). Daugiau nei 90 % visų skydliaukės ligų sudaro eutiroziniai gūžiai. Gūžiai būna difuziniai ir mazginiai. Kitos gūžio atsiradimo priežastys gali būti dėl padidėjusio skydliaukės hormonų poreikio (lytinis brendimas, nėštumas, klimakterinis laikotarpis). Kol nėra simptomų ligonis nieko nejaučia. Gūžys aptinkamas dažniausiai atsitiktinai – gydytojas apžiūrėdamas pacientą pastebi padidėjusią skydliaukę, čiuopiant pirštais.

Laboratoriniai TTH ir LT<sub>4</sub> tyrimai dažnai būna normos ribose. Echoscopiškai tiriant skydliaukę nustatomas jos padidėjimas, o taip pat neretai aptinkami ir susiformavę mazgai. Radus didelius mazgus, atliekama aspiracinė skydliaukės mazgo punkcija. Procedūra atliekama plona adata, gauta medžiaga tiriama citologiškai. Tai daroma norint atmesti skydliaukės vėžio diagnozę. Jei gūžys auga labai didelis, gali prasidėti spaudimo į kaklo raumenis reiškiniai. Ligoniai jaučia dusulį, spaudimą kakle, springsta valgant.

Galima kita komplikacija – skydliaukės mazgo autonomijos vystymasis, t.y. mazgai aktyvuojasi ir pradeda gaminti per didelį kiekį hormonų. Atsiranda hipertirozės (padidintos skydliaukės funkcijos) požymiai. Gūžio profilaktika – pasirūpinti, kad organizmas gautų pakankamą jodo kiekį.

Skydliaukės funkciją slopina ir antitiroidinės medžiagos. Tai medžiagos, kurios neleidžia hormonui atsipalaiduoti dėl grįžtamojo ryšio sutrikimo (pvz., tiroksinas, kuris veikia hipofizės tiotropinio hormono sintezę ir sekreciją); lėtina hormono sintezę (pvz., tiocianatas ir kiti anijonai slopina jodidų patekimą į skydliaukę; kalcio jonai slopina skydliaukės peroksidazę taip blokuoja tiroglobulino tirozino liekanų jodinimą; kobalto druskos vartojamos eritropoezei skatinti); slopina skydliaukės hormonų naudojimą (struktūriniai skydliaukės hormono analogai) [5].

Būklė, kai skydliaukė gamina per didelį kiekį hormonų trijodtironino ir tiroksino ir yra padidėjęs šių hormonų aktyvumas, vadinama hipertiroze (tirotoksikoze; hipertirodizmu) [72]. Šios būklės metu, audiniai yra veikiami per didelio skydliaukės hormonų kiekio. Pagrindinė medžiagų apykaita padidėja 30-60%, palyginti su norma. Aktyvi skydliaukės hormonų gamyba pagreitina baltymų, angliavandenių bei riebalų apykaitą, ko pasekoje sutrinka oksidacijos ir

fosforilavimo procesų pusiausvyra, mažiau energijos kaupiasi makroenerginuose junginiuose, išsiskiria daugiau šilumos, pakinta įvairių organų veikla: širdies, kepenų, kaulų, centrinės nervų sistemos, odos būklė, antinksčių, lytinių liaukų. Tirotoksikoze serga apie 2 % moterų ir apie 0,2 % vyrų.

Hipertirozei būdingi šie klinikiniai požymiai: ligoniams krinta svoris, nors geras apetitas, būdingas gausus prakaitavimas, karščio netoleravimas, sinusinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas, ritmo sutrikimas, padidėjęs nervingumas, dirglumas, nerimas, nemiga, raumenų silpnumas, rankų tremoras, viduriavimas, išverstakumas (egzofthalmas); hipocholesterolemija, hiperglikemija, glikozurija, sumažėjusi gliukozės tolerancija, neigiamas azoto balansas kraujo tyrimuose, padidėjęs jodo kaupimasis skydliaukėje [5, 73].

Hipertirodizmo priežastys:

Pirminis hipertirodizmas:

- Graves'o liga;
- Toksinė daugiamazgė struma;
- Toksinė vienamazgė struma (toksinė adenoma);

Antrinis hipertirodizmas:

- TTH sekretuojanti hipofizės adenoma.

Dažniausiai pasitaikanti hipertirozės priežastis yra Greivso (anksčiau vadinta Bazedovo) liga. Tai autoimuninė liga, kai prieš TTH receptorių susidaro autoantikūnai, kurie intermituoja hipofizės hormono veikimą, skatinantys gaminti skydliaukę padidintą kiekį hormonų. Vienas iš tokių autoantikūnų vadinamas skydliaukę aktyvinančiu imunoglobulinu. Jie susijungia su tirotropinio hormono receptoriais ir veikia kaip fiziologinis signalas, aktyvinantis adenilatciklazės sistemą, ir skatina gaminti daugiau tironinų. Šie autoantikūnai veikia ilgiau (12 val.) negu tirotropinas (2-3 val.) ir sukelia per didelę tiroidinių hormonų sekreciją.

Kita priežastis dėl kurios skydliaukė produkuoja daugiau hormonų yra skydliaukėje esantis mazgas (auglys). Kitomis hipertirozės priežastimis gali būti: difuzinis toksinis gūžys (egzofthalminis), tiroiditas, vartojant pernelyg dideles jodo ar jodo turinčių vaistų dozes (pvz., amiodarono, skydliaukės hormonų) [74].

Atliekant tyrimus, nustatomi padidinti skydliaukės hormonų (tiroksino ir trijodtironino) kiekiai. Tirotropinio hormono koncentracija kraujyje būna maža. Bazedovo ligos atveju nustatomi padidinti antikūnų prieš skydliaukę titrai, būdingi akių pažeidimai: atsiranda išverstakumas, akis ima perštėti, jos bijo šviesos, dvejinasi vaizdas. Autoimuninės tirotoksikozės atveju echoskopiskai dažniausiai nustatoma difuziškai padidėjusi skydliaukė, kitu atveju nustatomi skydliaukės mazgai.



Tiroiditas – tai skydliaukės audinio uždegimas. Jis gali būti ūmus, poūmis ir lėtinis. Ūmus tiroiditas pasitaiko labai retai. Jo priežastys: virusai, bakterijos, švytinimo padariniai. Kraujyje padidėja leukocitų skaičius, atsiranda jaunų leukocitų formų, padidėja eritrocitų nusėdimo greitis (ENG). Skydliaukės hormonų kiekis kraujyje nepakinta. Negydant ūmaus tiroidito, skydliaukės audinyje formuojasi pūliniai – reikalinga chirurginė intervencija.

Poūmis (de Kerveno) tiroiditas prasideda po persirgtos virusinės infekcijos, kuri sukelia imuninius procesus skydliaukėje. Šiuo atveju yra svarbus genetinis polinkis, nes ne kiekvienam žmogui tas pats virusas sukelia tą patį procesą. Ligos pradžioje čiuopiama skausminga skydliaukė, būdinga hipertireozės klinika, skenogramoje (tyrimas, kurio metu vertinamas skydliaukės gebėjimas kaupti jodą) matoma, kad blogai kaupiama jodas.

Lėtinis (Hašimoto) tiroiditas – autoimuninė skydliaukės liga. Tai dažniausiai pasitaikantis skydliaukės uždegimas. Jam būdingas genetinis polinkis. Dėl neaiškių priežasčių kraujyje atsiranda antikūnai ardantys skydliaukės ląsteles. Ilgainiui skydliaukės ląstelės gamina vis mažiau hormonų, pasireiškia hipotireozė. Lėtinio autoimuninio tiroidito pradžia dažnai nepastebima. Daugumai pacientų liga nustatoma vėlyvame raidos etape, išryškėjus aiškiems hipotireozės požymiams. Skydliaukė kieta, dažnai mazguota. Hašimoto tiroidito eiga lėtinė, liga nepagydoma [69, 74].

Tačiau skydliaukės ligų diagnostikoje ne mažiau aktualūs ir onkologiniai skydliaukės susirgimai. Skydliaukės vėžys randamas 1-3 asmenims iš 100.000 žmonių [7]. Daugelio pasaulio mokslininkų darbai parodė, kad su amžiumi skydliaukės pakitimų daugėja ir ypatingai daugėja mazgų. Kadangi nuo 4 iki 15% skydliaukės mazguose randami vežiniai pakitimai, būtina ankstyva ir tiksli mazgų diagnostika bei savalaikis gydymas. Didėjantis mazginių strumų dažnis su amžiumi, jodo deficito zonoje yra siejamas su autonomiškai funkcionuojančių židinių atsiradimu bei jų skaičiaus didėjimu. Pastebėta, kad regionuose, kuriuose trūksta jodo, dažniau nustatomas folikulinis ir anaplastinis skydliaukės vėžys nei rajonuose be jodo deficito, o pradėjus naudoti jodo profilaktiką, daugėja diferencijuotų skydliaukės vėžių. Skydliaukės vėžiui atsirasti reikšmės turi ir genetiniai veiksniai. Skydliaukės vėžinėse ląstelėse randami įvairūs kiekiai įvairių onkogenų (RAS, RET, Trk, c-myc, Gsp) bei genų - vėžinių supresorių (p53, Rb, TSHR). Neabejotina, kad vėžinių susirgimų prognozė bus sprendžiama molekulinės biologijos srityje [75].

### **3.TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI**

#### **3.1. Tiriamųjų grupės parinkimas LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume nustatymui**

Skydliaukės laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kraujo serume VšĮ Rokiškio rajono ligoninės laboratorijoje ištirta 257 pacientams (220 moterys, 37 vyrai). Iš jų sergančiųjų skydliaukės ligomis grupę sudarė 157 pacientai (135 moterys, 22 vyrai). Sveikų 100-to asmenų grupę sudarė kontrolinę grupę (85 moterys, 15 vyrai). Tiriamųjų amžius svyravo nuo 20 iki 90 metų. Sergančiųjų pacientų amžiaus vidurkis buvo 62±16,55 metų, kontrolinės grupės 52±18,31 metų. Tiriamųjų imtis buvo sudaryta atrenkant pacientus, kuriems 2007 – 2009 metais buvo kartu ištirta abiejų LT<sub>4</sub> ir TTH laboratorinių rodiklių koncentracija kraujo serume ir nustatyta vertė nebuvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Tiriamųjų grupė buvo sudaryta remiantis šiais kriterijais:

1. Kadangi skydliaukės hipofunkcija ir hiperfunkcija neigiamai veikia bendrą medžiagų apykaitą ir dėl to gali sutrikti daugelio svarbių organų veikla, naudojant didelio jautrumo tyrimo metodus, imunologiniu analizatoriumi buvo ištirta hormonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kraujo serume ir šių hormonų nuokrypis nuo rekomenduojamos reikšmės ribų buvo kriterijus įtraukti pacientus į tiriamųjų grupę.

2. Tyrimai buvo atlikti pacientams, kuriems įvertinus bendrą būklę kliniškai, čiuopiant ar ultragarsinių tyrimų metu buvo rasti pakitimai skydliaukėje, kurie kreipėsi į gydytojus dėl būdingų skydliaukės ligoms simptomų (nuovargio, nuolatinio silpnumo, dirglumo, nerimo, įtampos, oro stokos ir kt.), dėl širdies veiklos sutrikimų, aiškinantis skydliaukės bei kitų ligų priežastis ar profilaktiškai. Visiems tiriamiesiems buvo ištirta hormonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kraujo serume. Pacientai šiems tyrimams dažniausiai buvo atsiūsti šeimos gydytojų, endokrinologo, kardiologų, neurologų bei kitų sričių specialistų.

Tiriamieji į grupes buvo suskirstyti pagal lytį, amžių ir atliktų tyrimų sezoniskumą. Tyrimo etape buvo atliekamas duomenų surinkimas, klasifikavimas ir analizė. Papildomai moksliniam tiriamajam darbui buvo naudojami pacientų registracijos bei ambulatorinių kortelių analizės duomenys.

#### **3.2. Tyrimo metodai**

##### **3.2.1. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume nustatymas**

Hormonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos nustatymo serume tyrimas VšĮ. Rokiškio rajono ligoninės laboratorijoje atliekamas Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerijos (LR SAM) unifikuotomis ir ligoninės direktoriaus įsakymu patvirtintomis metodikomis automatiniai

imunologiniu analizatoriumi „**Elecsys 1010**“ (gamintojas *Roche Diagnostics GmbH*, Vokietija). Atliekant hormonų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos žmogaus kraujo serume tyrimus, yra naudojami gamintojo rekomenduojami reagentų rinkiniai, paruošti darbiniai tirpalai, kontroliniai ir kalibraciniai serumų tirpalai. Visi reagentai laikomi ir tyrimo eiga atliekama griežtai laikantis gamintojo metodikų.

Kad laboratorija galėtų užtikrinti atliktų  $LT_4$  ir TTH tyrimų kokybę, svarbu laikytis naudojamo analizatoriaus gamintojo pateiktų instrukcijų, naudoti tik tinkamas šiai sistemai priemones ir medžiagas. Laikytis **kokybės kontrolės** taisyklių ir kriterijų (kontrolėi naudojamos normalios ir patologinės koncentracijos, gamintojo pramoniniu būdu pagamintos, kontrolinės medžiagos). Kontrolė skirtinguose diapazonuose turi būti atliekama, kaip vienas atskiras nustatymas, bent kartą per kiekvienas 24 valandas, kai naudojamas testas, kartą – vienam reagentų rinkiniui ir kaskart – po kiekvieno kalibravimo. Kontrolės intervalai turi būti suderinti, atsižvelgiant į kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos kontrolės reikšmės turi atitikti nustatytas rekomenduojamas reikšmės ribas. Laboratorijoje yra numatytos rekomenduojamos korekcijos priemonės tam atvejui, kai reikšmės išeina už nustytų ribų. Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio  $LT_4$  koncentraciją (pmol/l) ir TTH koncentraciją (mIU/l).

Reagentų **kalibravimui** naudojami prietaiso gamintojo *Roche* firmos pramoniniu būdu pagaminti etaloniniai tirpalai kalibratoriai *TSH Cal Set* ir *FT<sub>4</sub> Cal Set* su žinomomis vertėmis. Kalibravimo procedūros paskirtis – užtikrinti laboratorijoje esančių medicinos prietaisų teisingą sukalibravimą, siekiant patikimai ir kokybiškai atlikti laboratorinius tyrimus. Kalibravimas vykdomas pagal prietaiso gamintojo instrukcijų reikalavimus ir metodikas. (*Roche Diagnostics GmbH*). Kalibravimo dažnis negali būti mažesnis nei nurodyta gamintojo. Kalibravimo metodas standartizuotas pagal bendrąjį 2-ąjį IRP PSO standartą 80/558<sup>8</sup>. Kiekviename reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšniniu kodu, kurioje nurodyta konkreiti, tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikyta analizatoriui, naudojant *Elecsys 1010 - Cal Set*.

Kalibravimas atliekamas:

- pradedant naudoti naują aparatūrą;
- su kiekviena nauja reagentų partija;
- kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tą pačią reagentų partiją; po 7 dienų (naudojant tą patį reagentų rinkinį analizatoriuje);
- su kiekvienu rinkiniu po 7 dienų (aplinkos temperatūra 20-25°C); po 3 dienų (aplinkos temperatūra 25-32°C);

- visiems analizatoriams pagal poreikį (pvz., kai kokybės kontrolės rezultatai išeina už nurodytų ribų).

Kalibravimo patikrinimas nereikalingas. Analizatoriaus programa automatiškai patikrina kreivės galiojimą ir atkreipia dėmesį į bet kokius nukrypimus. Analizatoriaus matavimo ribos apibrėžtos apatine nustatymo riba ir pagrindinės kreivės maksimumu yra 0.005- 100.00 (pmol/l/mIU/l). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos, kaip <0,005, reikšmės, esančios virš nustatymo matavimų ribos, yra pateikiamos, kaip >100,00. praskiedimas dėl didelio matavimo diapazono nereikalingas. Laboratorijoje yra nustatytos ir įstaigos vadovo patvirtintos rekomenduojamos reikšmės ribos. Vš.Į. Rokiškio rajono ligoninės laboratorijoje nustatytos normos ribos yra: LT<sub>4</sub> 12,00-22,00 pmol/l, TTH 0,27-4,20 mIU/l.

Imunofermentiniai hormonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume tyrimai skirti laisvo tiroksino ir tirotropino kiekio nustatymui žmogaus kraujo serume ir plazmoje *in vivo*. Šių tyrimų nustatymo metodai pagrįsti elektrochemoluminescentine imunologine analize „ECLIA“ skirta naudoti *Roche Elecsys 1010/1020* imunologiniais analizatoriais.

Chemiliuminescentinė imunofermentinė analizė yra metodas, kur antikūnas yra naudojamas kaip reagentas analitės (antigeno) koncentracijai mėginyje nustatyti. Imunofermentinėje analizėje yra suderinti chemijos ir imunologijos elementai. Chemiliuminescencija (chemi+liuminescencija) – švytėjimas, sukliamas cheminės reakcijos energijos, kai jos pakanka sužadinti tarpinių ar galutinių reakcijos produktų energijos lygmenis. Metodas funkcionuoja kaip imuninė sistema – identifikuojama medžiaga, paprastai baltymas, kurios pagrindas yra antigeno-antikūno reakcija. Chemiliuminescenciniai tyrimo metodai skirstomi į dvi pagrindines grupes:

- Konkurentinę chemiliuminescentinę analizę, skirtą mažų molekulių koncentracijai nustatyti (<10.000 daltonų);
- Dvipusę chemiliuminescentinę imunometrinę analizę (sumuštinio tipo metodas), skirtą palyginti didelių molekulių koncentracijai nustatyti.

Konkurentiniai tyrimo metodai gali būti vadinami riboto reagento kiekio tyrimo metodais. Šio tyrimo metu visos medžiagos, dalyvaujančios reakcijoje yra sumaišomos vienu metu arba paeiliui, kur žymėtas antigenas (Ag) ir nežymėtas antigenas konkuruoja tarpusavyje dėl prisijungimo vietų prie antikūno.

Dvipusės chemiliuminescentinės analizės metodai dar vadinami dviejų pusių, sumuštinio tipo arba reagento pertekliaus tyrimo metodais. Šio tyrimo metu antikūnas, vadinamas „*capture*“ (užfiksuoti, pagauti) prijungiamas prie kietos fazės paviršiaus, po to mėginio antigenas prisijungia prie antikūno, esančio kietos fazės paviršiuje. Reakcijos metu neprisijungę baltymai pašalinami plovimo ciklo metu. Po to į reakcijos mišinį pridedamas žymėtų antikūnų konjugatas,

kuris reaguoja su jau prisijungusiais antigenais. Plovimo ciklo metu pašalinami neprisijungę žymėti antikūnai ir matuojamas prisijungusių žymėtų antikūnų kiekis, kuris yra tiesiogiai proporcingas tiriamo antigeno koncentracijai.

Laisvas tiroksinas yra nustatomas konkurenciniu principu, specifinio anti-T<sub>4</sub> antikūno, žymėto rutenio kompleksu (Tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II)- kompleksas (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>) pagalba. Pridėjus biotinuoto T<sub>4</sub> ir streptavidinu dengtų mikrodalelių, išlikę laisvos žymėto antikūno sujungiančios sritys yra užimamos, susidaro antikūno-hapteno kompleksas, sąveikaujant biotiniu ir streptavidinui, visas kompleksas prisijungia prie kietos fazės. Reakcijos metu mišinys išsiurbiamas į matavimo kamerą, kur mikrodalelės magnetiniu būdu surenkamos ant elektrodo paviršiaus. Neprisijungusios medžiagos pašalinamos kartu su plovikliu *ProCell*. Prijungus prie elektrodo srovę, vyksta chemiluminescentinė emisija, kuri išmatuojama fotodaugintuvo pagalba.

TTH nustatymo tyrimas pagrįstas dvipusės, sluoksniuotos struktūros principu, kur naudojami du specifiniai monokloniniai antikūnai prieš žmogaus TTH. Šie rutenio kompleksu žymėti antikūnai yra chimerinės struktūros, sudarytos iš žmogaus ir pelėms specifinių komponentų. 1-os inkubacijos metu atitinkamas mėginio kiekis reaguoja su biotinuotu TTH-specifiniu antikūnu ir monokloniniu TTH-specifiniu antikūnu, pažymėtu rutenio kompleksu, susidaro sluoksniuotos struktūros kompleksas. 2-osios inkubacijos metu pridėjus streptavidinu dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietos fazės. Reakcijos mišinys išsiurbiamas į matavimo kamerą, ten mikrodalelės magnetiniu būdu surenkamos ant elektrodo paviršiaus. Neprisijungusios medžiagos yra pašalinamos su plovikliu. Prijungus prie elektrodo elektros srovę, vyksta chemiluminescentinė emisija, kuri išmatuojama fotodaugintuvo pagalba.

Gauti rezultatai apskaičiuojami pagal kalibracinę kreivę, kuri sudaryta specialiai tam instrumentui, atliekant 2-jų taškų kalibraciją, ir iš pagrindinės kreivės, kuri pateikiama per reagentų brūkšninį kodą.

### 3.3. Rezultatų statistinis apdorojimas

Duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą SPSS 12,0 ir MS Excell programiniu paketu (*Version vor Windows*). Duomenys pateikti apskaičiuavus aritmetinį vidurkį ir standartinius nuokrypius. Dviejų nepriklausomų imčių vidurkių lyginimui buvo naudotas Student'o kriterijus (t-testas). Matavimo poroms naudotas t-kriterijus priklausomoms imtims. Ryšiui tarp kintamųjų įvertinti naudotas Pirson'o koreliacijos koeficientas (r). Koreliacijos, pagal apskaičiuotą Pirson'o koreliacijos koeficientą, apibūdinamos taip:

- nuo 0,3 iki 0,4 (nuo -0,3 iki -0,4) - silpna;
- nuo 0,5 iki 0,6 (nuo -0,5 iki -0,6) - vidutinė;

- nuo 0,7 iki 1,0 (nuo -0,7 iki -1,0) – stipri [76].

Skirtumai tarp grupių vertinami kaip statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ .

#### 4. TYRIMO REZULTATAI

Sergančiųjų skydliaukės ligomis diagnostikai ir jų laboratorinių rodiklių analizei atlikti, VšĮ Rokiškio rajono ligoninės laboratorijoje buvo nustatyta skydliaukės hormono  $LT_4$  ir adenohipofizės hormono TTH koncentracija kraujo serume 157 pacientams. Rezultatų palyginimui buvo sudaryta kontrolinė sveikų asmenų grupė ( $n=100$ ).

##### 4.1. Tirtų pacientų $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčiai

Nustačius  $LT_4$  ir TTH koncentraciją tiriamųjų pacientų kraujo serume, rasta, kad  $LT_4$  koncentracija sergančiųjų grupėje viršija rekomenduojamos reikšmės ribas ir yra statistiškai reikšmingai didesnė ( $p < 0,05$ ) nei kontrolinėje grupėje. TTH koncentracija buvo nustatyta rekomenduojamos reikšmės ribose, bet statistiškai reikšmingai didesnė sergančiųjų nei kontrolinėje grupėje ( $p < 0,05$ ). Kontrolinės grupės abu tirti rodikliai buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Rezultatai pateikti 3 lentelėje. Iš 3 lentelės matyti, kad  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume statistiškai reikšmingai mažesnė kontrolinėje grupėje ( $p < 0,01$ ).

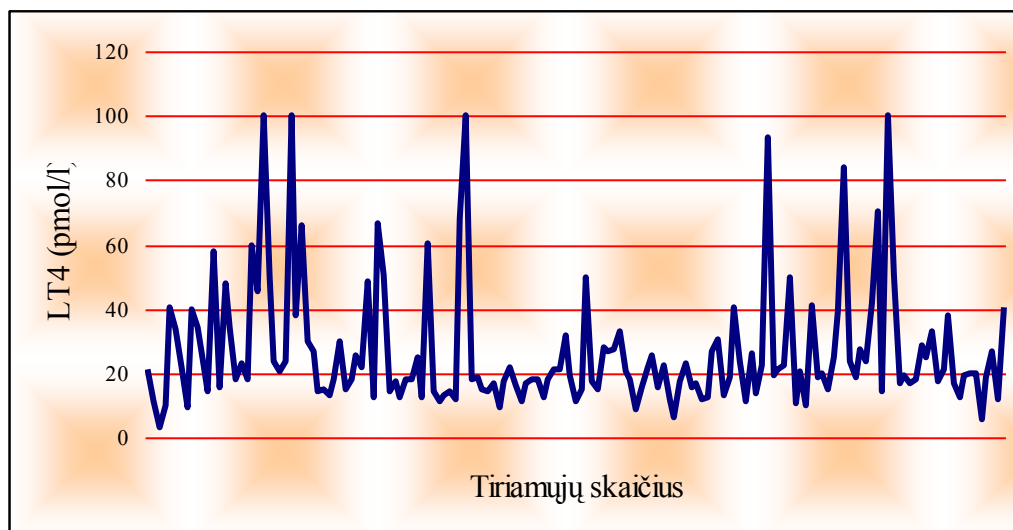
3 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija tiriamųjų kraujo serume

Rodiklis	Sergančiųjų grupė ( $n=157$ )		Kontrolinė grupė ( $n=100$ )		R. r.*
	Vidurkis	( $\pm$ ) std. nuokrypis	Vidurkis	( $\pm$ ) std. nuokrypis	
$LT_4$ (pmol/l)	26,42	19,24	16,24	2,43	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	3,14	8,31	1,55	0,71	0,27-4,20

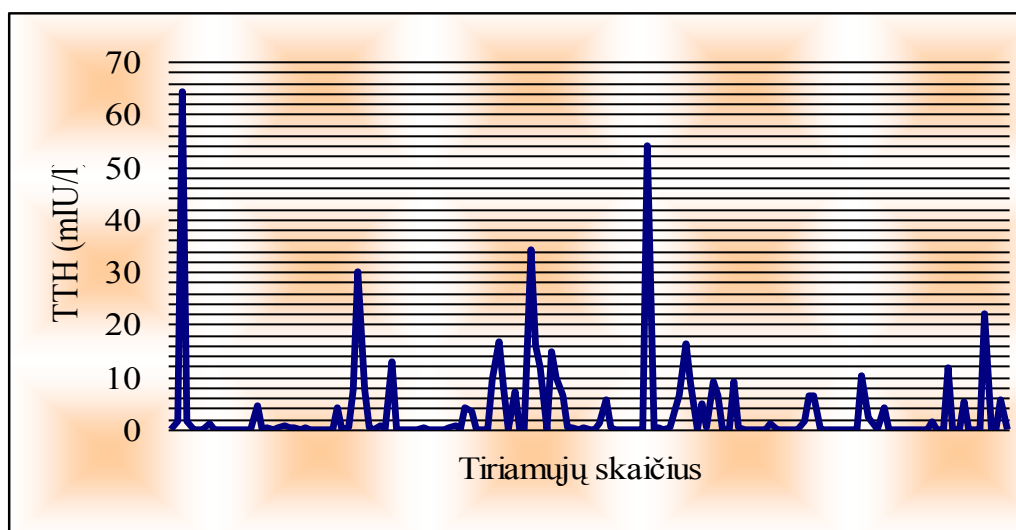
\*Rekomenduojama reikšmė

Apskaičiuodami Pirson'o koreliacijos koeficientus, sergančiųjų skydliaukės ligomis kraujo serume, įvertinome skydliaukės veiklos rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos koreliaciją. Tarp  $LT_4$  ir TTH koncentracijos nustatėme silpną neigiamą statistiškai reikšmingą koreliaciją ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ).

$LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pasiskirstymas tiriamųjų grupėje pavaizduotas 3-4 paveiksluose.



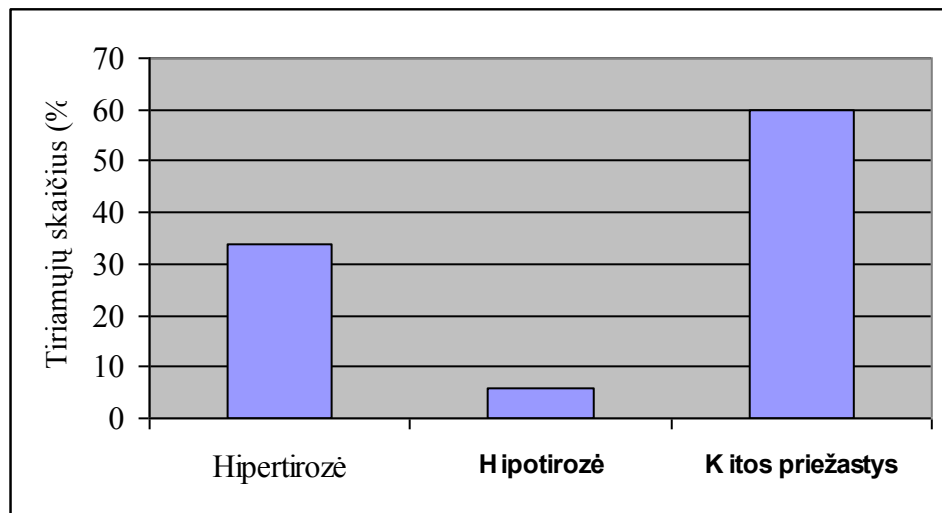
3 pav.  $LT_4$  koncentracijos pasiskirstymas tiriamųjų grupėje (n=157)



4 pav. TTH koncentracijos pasiskirstymas tiriamųjų grupėje (n=157)

Diagnozuojant skydliaukės veiklos patologiją, remiamasi  $LT_4$  ir TTH rodiklių koncentracijos parodymais. Nustačius būdingą hormono  $LT_4$  koncentracijos padidėjimą, o TTH sumažėjimą - diagnozuojama hipertirozė; nustačius  $LT_4$  koncentracijos sumažėjimą, o TTH padidėjimą - diagnozuojama hipotirozė.

Iš 5 paveikslo matyti, kad hipertirozė nustatyta 34% tiriamųjų, hipotirozė – 6% tiriamųjų, o 60% tiriamųjų buvo nustatyti vieno iš skydliaukės rodiklių  $LT_4$  ar TTH koncentracijos pokyčiai kraujo serume, kuriuos galėjo įtakoti kitos priežastys. Kontrolinės grupės tiriamųjų kraujo serume šių hormonų koncentracijos pokyčių nustatyta nebuvo.



5 pav. Tiriamųjų pagal skydliaukės patologiją pasiskirstymas (n=157)

Pacientų, sergančių hipertiroze ir hipotiroze bei kontrolinės grupės  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume vidurkių palyginimas pateikiamas 4 lentelėje.

4 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija sergančiųjų kraujo serume

	Hipertirozė (n=54)	Hipotirozė (n=10)	Kontrolinė grupė (n=100)	
Rodiklis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	R.r.*
$LT_4$ (pmol/l)	42,50±21,17	9,04±3,05	16,24±2,43	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	0,04±0,05	20,79±21,11	1,55±0,70	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė

Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir hipotiroze grupių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos rodiklius gavome, kad koncentracija tarp sergančiųjų hipertiroze ir hipotiroze kraujo serume skiriasi patikimai ( $p<0,01$ ).

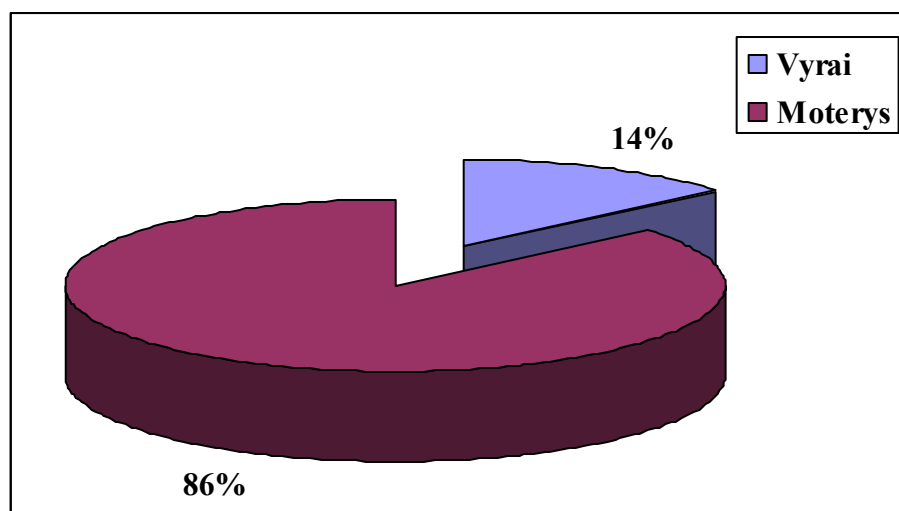
Palyginus sergančiųjų hipertiroze  $LT_4$  koncentraciją su kontrolinės grupės  $LT_4$  koncentracija, matome, kad sergančiųjų hipertiroze grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei kontrolinėje ( $t=8,98$ ,  $df=9$ ,  $p<0,01$ ). Palyginus sergančiųjų hipertiroze TTH koncentraciją su TTH koncentracija kontrolinėje grupėje, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė TTH koncentracija sergančiųjų grupėje ( $t=-3,11$ ,  $df=9$ ,  $p<0,01$ ) nei kontrolinėje. Palyginus sergančiųjų hipotiroze  $LT_4$  koncentraciją su kontrolinės grupės  $LT_4$  koncentracija, radome, kad sergančiųjų hipotiroze grupėje  $LT_4$  koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė ( $t=-5,89$ ,  $df=9$ ,  $p<0,01$ ) nei kontrolinėje. Palyginus sergančiųjų hipotiroze TTH koncentraciją su kontrolinės grupės TTH koncentracija, nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė sergančiųjų grupės TTH koncentracija ( $t=2,87$ ,  $df=9$ ,  $p<0,02$ ) nei kontrolinės grupės TTH koncentracija.



Sergančiųjų hipertiroze ir hipotiroze grupėse nustatėme rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijų koreliacijos koeficientus. Sergančiųjų hipertiroze grupėje tarp rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos buvo nustatyta statistiškai reikšminga silpna neigiama koreliacija ( $p < 0,05$ ). Sergančiųjų hipotiroze grupėje tarp  $LT_4$  ir TTH rodiklių koncentracijos buvo nustatyta statistiškai reikšmingai stipri neigiama koreliacija ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčiai priklausomai nuo tirtų pacientų lyties.

Sergančiųjų skydliaukės ligomis pasiskirstymas pagal lytį parodytas 6 paveiksle. Iš 6 paveikslą matyti, kad pagrindinę tiriamųjų dalį sudaro moterys ( $n=135$ ), vyrų skaičius tiriamojame grupėje yra mažas ( $n=22$ ).



6 pav. Tiriamosios pacientų grupės pasiskirstymas pagal lytį (%).

Laboratorinių skydliaukės rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos vidurkiai moterų ir vyrų grupėse parodyti 5 lentelėje.

5 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija moterų ir vyrų kraujo serume

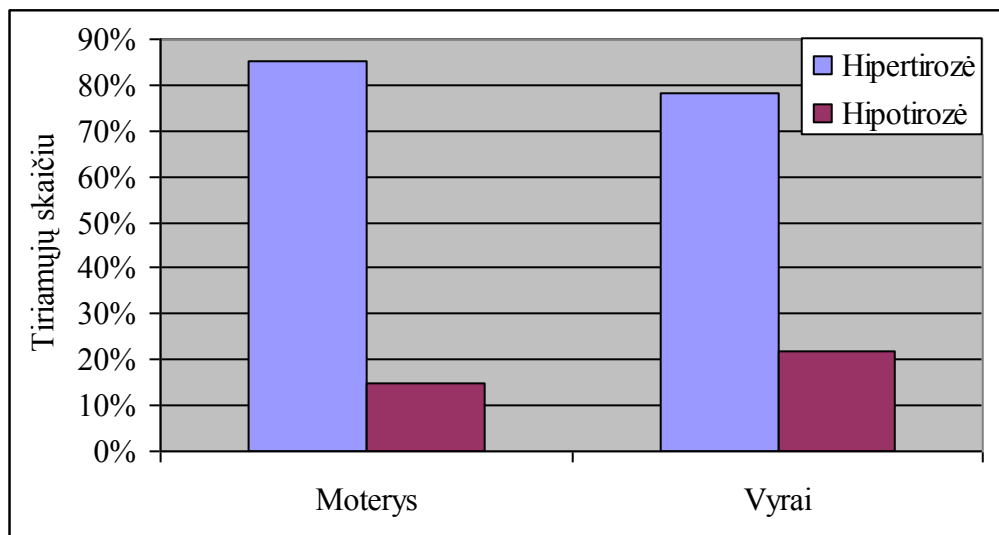
Rodiklis	Moterys ( $n=135$ ) Vidurkis± std. nuokrypis	Vyrų ( $n=22$ ) Vidurkis± std. nuokrypis	R.r.*
$LT_4$ (pmol/l)	26,46±19,28	26,15±19,41	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	3,31±8,70	2,13±5,33	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

Iš 5 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad tirtų moterų ir vyrų grupėse  $LT_4$  koncentracija kraujo serume buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų. TTH koncentracija tiek

moterų, tiek vyrų kraujo serume buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Lyginant tirtų rodiklių vidurkius tarp moterų ir vyrų grupių, statistiškai reikšmingų vidurkių skirtumų nenustatėme ( $p>0,05$ ).

Sergančiųjų skydliaukės ligomis  $LT_4$  ir TTH tyrimų skaičiaus pasiskirstymas kraujo serume priklausomai nuo tirtų pacientų lyties parodytas 7 paveiksle.



7 pav. Tiriamųjų pagal skydliaukės patologiją pasiskirstymas moterų ir vyrų grupėse (%)

7 paveiksle pateikti duomenys rodo, kad pagal sergančiųjų skydliaukės ligomis laboratorinių rodiklių tyrimus ( $n=157$ ) grupėje tiek moterų (85%), tiek vyrų (78%) grupėse daugiau buvo nustatyta hipertirozės atvejų. Hipotirozės atvejų nustatyta moterų grupėje 15%, vyrų grupėje 22%.

Sergančiųjų hipertiroze  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume tirtų moterų ir vyrų grupėse pavaizduota 6 lentelėje.

6 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija moterų ir vyrų kraujo serume esant hipertirozei

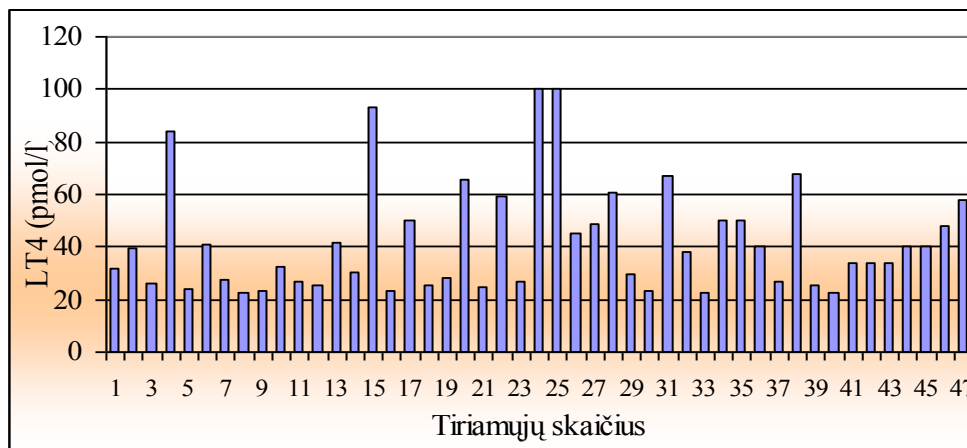
Rodiklis	Hipertirozė ( $n=54$ )		R.r*
	Vidurkis $\pm$ std.nuokrypis		
	Moterys ( $n=47$ )	Vyrų ( $n=7$ )	
$LT_4$ (pmol/l)	42,09 $\pm$ 20,75	45,26 $\pm$ 25,43	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	0,04 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,02	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

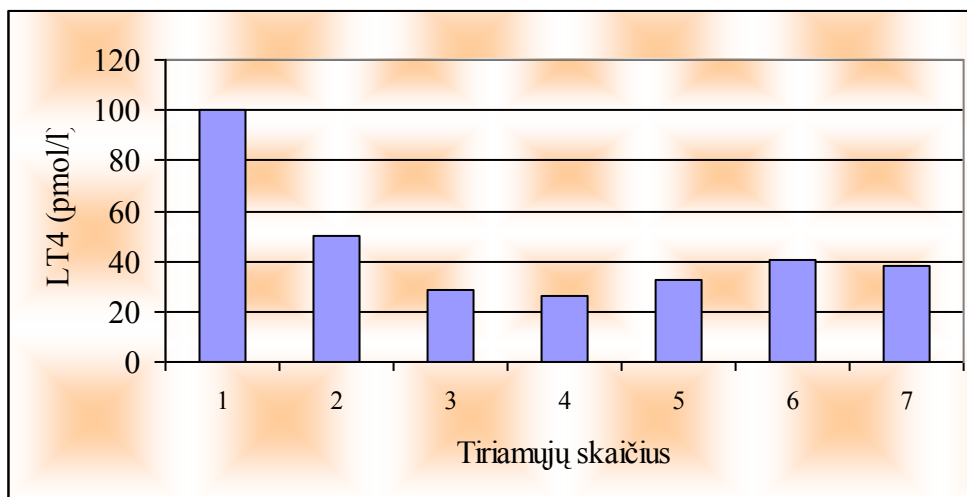
Hipertirozė diagnozuojama pagal būdingus laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos pokyčius: rodiklio  $LT_4$  koncentracijos padidėjimas virš rekomenduojamos reikšmės ribų ir TTH rodiklio sumažėjimas žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų. Duomenys

pateikti 6 lentelėje rodo, kad  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume sergančiųjų hipertiroze tiriamųjų grupėje buvo nustatyta moterų - 47, vyrų – 7.  $LT_4$  koncentracija tiek moterų tiek vyrų grupėse buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų, o TTH koncentracija abiejose grupėse buvo žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų. Palyginus  $LT_4$  ir TTH koncentraciją moterų ir vyrų grupėse, statistiškai reikšmingų koncentracijos skirtumų nenustatėme ( $p>0,05$ ).

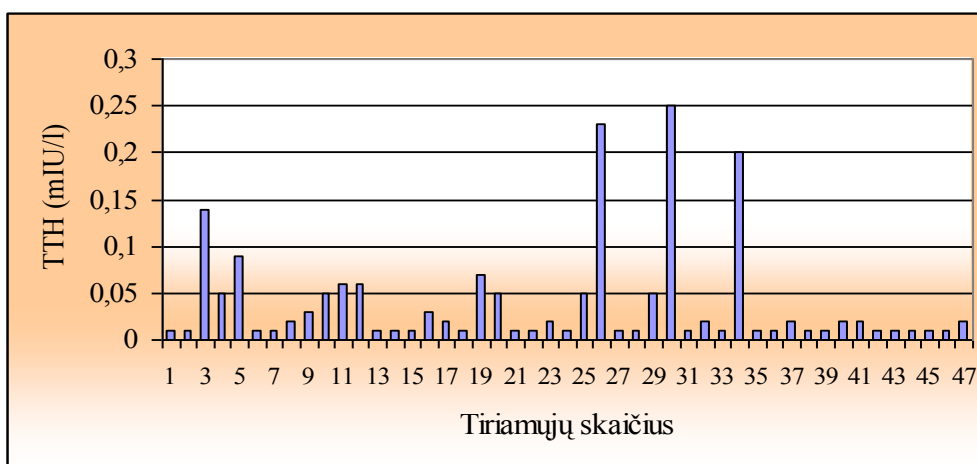
Sergančiųjų hipertiroze laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pasiskirstymas moterų ir vyrų grupėse parodytas 8-11 paveiksluose.



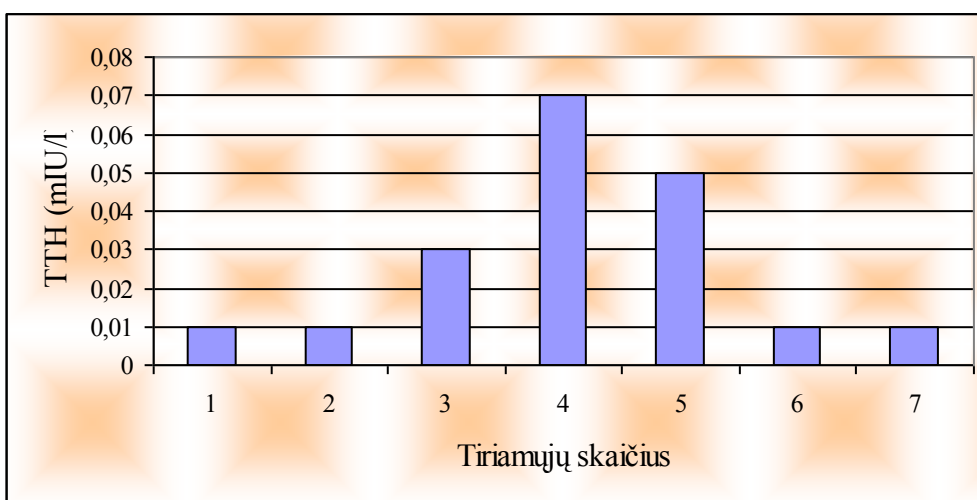
8 pav.  $LT_4$  koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipertiroze moterų kraujo serume



9 pav.  $LT_4$  koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipertiroze vyrų kraujo serume



10 pav. TTH koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipertiroze moterų kraujo serume



11 pav. TTH koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipertiroze vyrų kraujo serume

Sergančiųjų hipotiroze  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume tirtų moterų ir vyrų grupėse pavaizduota 7 lentelėje.

7 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija moterų ir vyrų kraujo serume esant hipotirozei

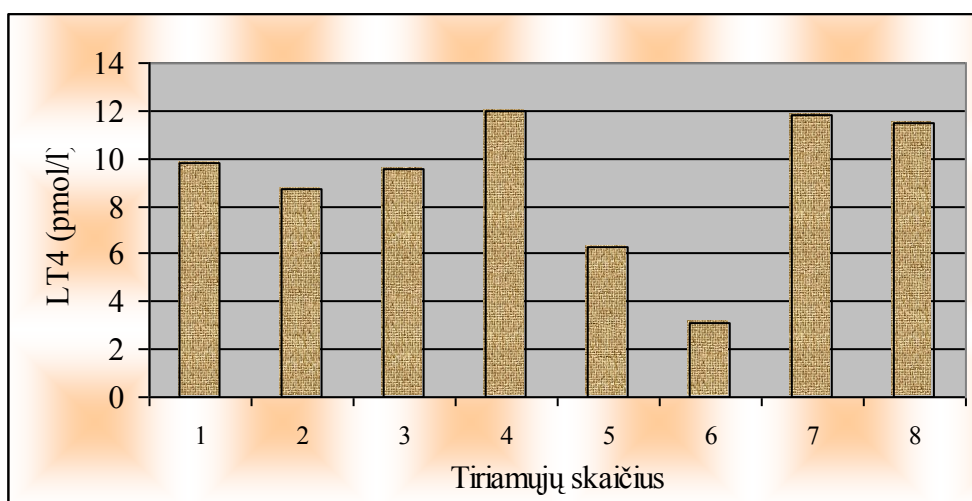
Rodiklis	Hipotirozė (n=10)		R.r*
	Vidurkis±std.nuokrypis		
	Moterys (n=8)	Vyrai (n=2)	
$LT_4$ (pmol/l)	9,10±3,07	8,81±4,15	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	22,50±23,18	13,98±11,54	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

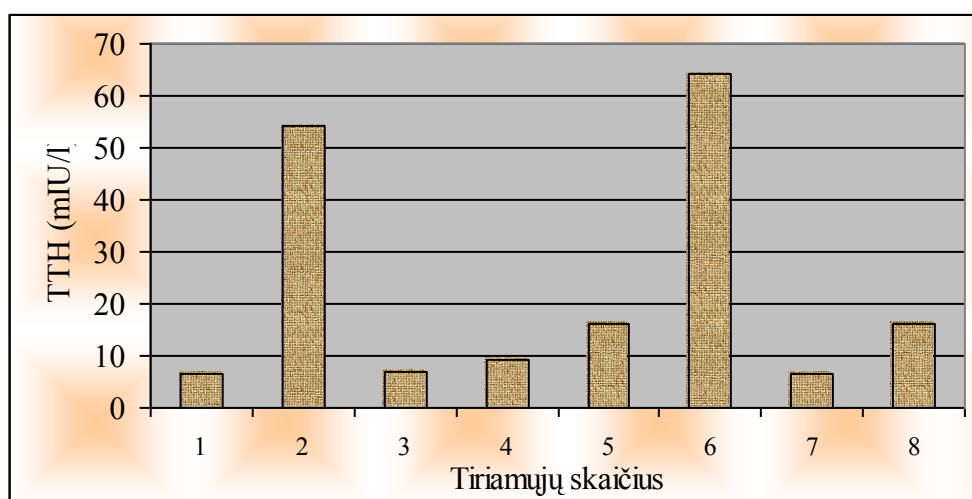
Diagnozuojant hipotirozę pagrindinis skydliaukės rodiklis kraujo serume buvo  $LT_4$  ir jo koncentracija žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų bei rodiklio TTH koncentracijos padidėjimas virš rekomenduojamos reikšmės ribų. Pagal pateiktus 7 lentelėje duomenis, matome,

kad tyrimo metu sergančiųjų hipotiroze grupėje  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume nustatyta moterų – 8, vyrų - 2. Hipotirozės atveju  $LT_4$  koncentracijos vidurkiai ir moterų ir vyrų grupėse buvo žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų. TTH koncentracija abiejose grupėse buvo nustatyta virš rekomenduojamos reikšmės ribų. Lyginant tirtų rodiklių koncentracijos vidurkių statistinį reikšmingumą esant hipotirozei, statistiškai reikšmingų vidurkių skirtumų tarp moterų ir vyrų grupių nenustatėme ( $p>0,05$ ).

Mažas tirtų vyrų skaičius ( $n=2$ ), sergančiųjų hipotiroze grupėje, riboja detalesnę ir išsamesnę atliktų tyrimų duomenų analizę. Sergančiųjų hipotiroze moterų laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pasiskirstymas parodytas 12-13 paveiksluose.



12 pav.  $LT_4$  koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipotiroze moterų kraujo serume



13 pav. TTH koncentracijos pasiskirstymas sergančiųjų hipotiroze moterų kraujo serume

Sergančiųjų skydliaukės ligomis tirtų laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos vidurkiai moterų ir vyrų grupėse buvo palyginti su kontrolinės grupės laboratorinių rodiklių koncentracijos vidurkiais. Kontrolinės grupės laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos vidurkių palyginimas pagal lytį pavaizduotas 8 lentelėje.

8 lentelė. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kontrolinės grupės tiriamųjų kraujo serume

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n=100)		R.r*
	Vidurkis±std.nuokrypis		
	Moterys (n=85)	Vyrai (n=15)	
LT <sub>4</sub> (pmol/l)	16,20±2,39	16,42±2,71	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	1,52±0,79	1,72±0,81	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

Iš 8 lentelėje pateiktų duomenų matome, kad kontrolinės grupės abu tirti rodikliai tiek moterų (n=85), tiek vyrų (n=15) grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Lyginant vyrų ir moterų grupėse tirtų rodiklių koncentracijos vidurkius, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta ( $p>0,05$ ).

Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės moterų LT<sub>4</sub> koncentraciją, buvo nustatyta, kad sergančiųjų hipertiroze moterų grupėje LT<sub>4</sub> koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė nei kontrolinėje ( $t=8,36$ ,  $df=46$ ,  $p<0,01$ ). Analogiškai palyginus sergančiųjų hipertiroze moterų TTH koncentracijos vidurkį su kontrolinės grupės TTH koncentracija, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė TTH koncentracija sergančiųjų grupėje ( $t=-12,03$ ,  $df=46$ ,  $p<0,01$ ), nei kontrolinėje.

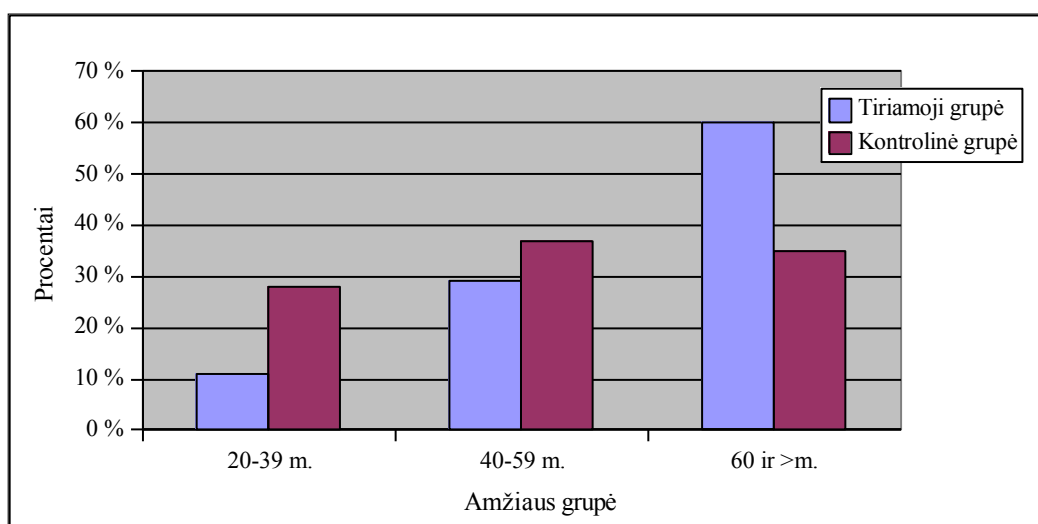
Sergančiųjų hipertiroze vyrų grupės LT<sub>4</sub> koncentraciją palyginus su kontrolinės grupės vyrų LT<sub>4</sub> koncentracija, nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė LT<sub>4</sub> koncentracija sergančiųjų grupėje nei kontrolinėje grupėje ( $t=2,97$ ,  $df=6$ ,  $p<0,01$ ). Palyginus TTH rodiklių koncentraciją šiose vyrų grupėse taip pat nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė TTH koncentracija sergančiųjų grupėje ( $t=-12,03$ ,  $df=46$ ,  $p<0,01$ ), nei kontrolinėje.

Hipotiroze sergančiųjų moterų LT<sub>4</sub> vidurkio koncentraciją palyginus su kontrolinės grupės moterų LT<sub>4</sub> vidurkio koncentracija, nustatyta reikšmingai mažesnė LT<sub>4</sub> vidurkio koncentracija hipotiroze sergančių moterų grupėje nei kontrolinėje grupėje ( $t=-5,67$ ,  $df=9$ ,  $p<0,02$ ). Šiose grupėse palyginus rodiklio TTH koncentracijų vidurkius, nustatyta reikšmingai didesnė TTH koncentracija sergančiųjų hipotiroze moterų grupėje ( $t=2,94$ ,  $df=9$ ,  $p<0,01$ ), nei kontrolinėje grupėje.

Tarp sergančiųjų hipotiroze vyrų grupės LT<sub>4</sub> ( $t=12,99$ ,  $df=1$ ,  $p>0,05$ ) ir TTH ( $t=-1,42$ ,  $df=1$ ,  $p>0,05$ ) rodiklių vidurkių koncentracijos, lyginant su kontrolinės grupės vyrų grupe, statistiškai reikšmingų vidurkių koncentracijos skirtumų nenustatyta.

### 4.3. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčiai priklausomai nuo pacientų amžiaus

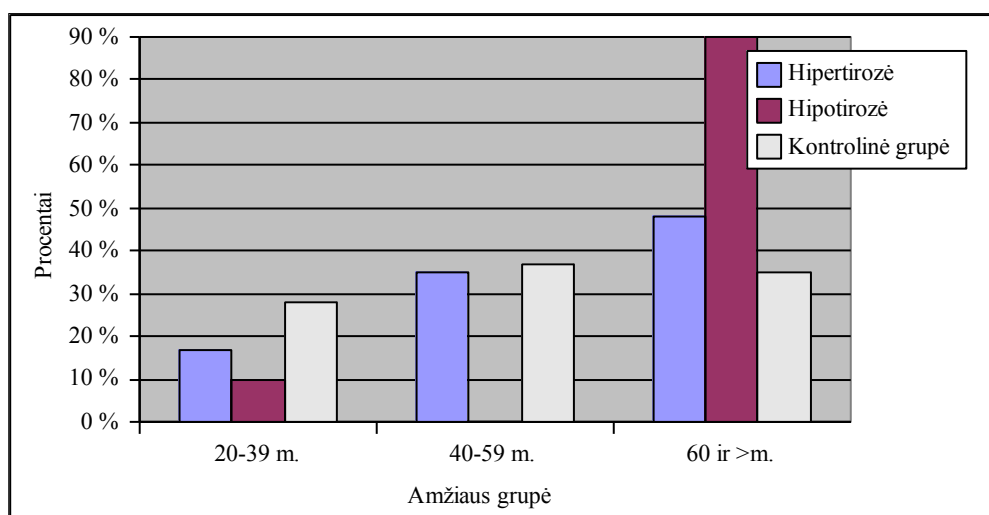
Sergančiųjų skydliaukės ligomis tiriamųjų (n=157) grupėje amžiaus vidurkis buvo 62±16,55 m., sergančiųjų hipertiroze 58±18,57 m., sergančiųjų hipotiroze 68±15,99 m., kontrolinės grupės tiriamųjų amžiaus grupės vidurkis buvo 52±18,31 m. Analizuojant ir lyginant sergančiųjų skydliaukės ligomis laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčius priklausomai nuo pacientų amžiaus, tiriamieji, pagal PSO kriterijus buvo suskirstyti į tris amžiaus grupes: I amžiaus grupė: 20-39 m.; II amžiaus grupė: 40-59 m.; III amžiaus grupė: 60 metų ir daugiau. Tiriamosios pacientų grupės pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pavaizduotas 14 paveiksle.



14 pav. Tiriamosios pacientų grupės pasiskirstymas pagal amžių (%)

Tyrimo rezultatai, pateikti 14 paveiksle rodo, kad daugiausia tyrimų buvo atlikta III amžiaus grupėje (60%), kur pacientų amžius 60 metų ir daugiau. I ir II amžiaus grupėse atitinkamai 11% ir 29%. Iš paveikslo matyti, kad kontrolinėje tiriamųjų grupėje skydliaukės laboratorinių rodiklių tyrimų atlikta panašiai visose amžiaus grupėse, tačiau kiek daugiau LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos tyrimų atlikta II amžiaus pacientų grupėje (37%), o I ir III atitinkamai 28% ir 35%.

Buvo įvertintas sergančiųjų skydliaukės ligomis tyrimų pasiskirstymas pagal tiriamųjų amžiaus grupes, o gauti rezultatai buvo palyginti su kontrolinės grupės rezultatais. Sergančiųjų skydliaukės ligomis laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH tyrimų pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse pavaizduotas 15 paveiksle.



15 pav. Sergančiųjų skydliaukės ligomis pacientų pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse (%)

Iš 15 paveikslo matyti, kad daugiausiai skydliaukės patologijos atvejų nustatyta III amžiaus grupėje, kur tiriamųjų amžius nuo 60 ir daugiau metų. Daugiausia šioje amžiaus grupėje nustatyta hipotirozės susirgimų (90%), kiek mažiau už hipotirozę, bet daugiausia, lyginant su kitomis, šioje grupėje nustatyta ir hipertirozės atvejų (48%). II amžiaus grupėje, kur tiriamųjų amžius nuo 40-59 m. nustatyta 35% hipertirozės atvejų, hipotirozės atvejų šioje grupėje nenustatyta. I amžiaus grupėje hipertirozės tyrimų atlikta 17% pacientų, hipotirozės 10%.

Sergančiųjų skydliaukės ligomis laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracija įvairaus amžiaus grupėse parodyta 9 lentelėje.

9 lentelė.  $LT_4$  ir TTH koncentracija sergančiųjų kraujo serume įvairiose amžiaus grupėse

Rodiklis	Sergančiųjų grupė (n=157)			R.r*
	I grupė (n=17)	II grupė (n=46)	III grupė (n=94)	
	Vidurkis±std.nuokrypis	Vidurkis±std.nuokrypis	Vidurkis±std.nuokrypis	
$LT_4$ (pmol/l)	30,42±23,41	32,32±24,70	22,81±14,07	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	4,04±15,57	1,75±4,99	3,66±7,78	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

Pateikti 9 lentelėje duomenys rodo, kad sergančiųjų skydliaukės ligomis grupėje  $LT_4$  koncentracija visose amžiaus grupėse buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų. TTH koncentracija sergančiųjų kraujo serume visose amžiaus grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.



10 lentelė. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kontrolinės grupės kraujo serume įvairiose amžiaus grupėse

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n=100)			R.r*
	I grupė (n=28)	II grupė (n=37)	III grupė (n=35)	
	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	
LT <sub>4</sub> (pmol/l)	16,92±2,87	16,17±1,91	15,76±2,48	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	1,70±,089	1,60±0,80	1,38±0,69	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

Iš 10 lentelės matome, kad abiejų rodiklių koncentracija kontrolinės grupės kraujo serume tirtose amžiaus grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Sergančiųjų hipertiroze laboratorinių rodiklių koncentracijos pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse parodytas 11 lentelėje.

11 lentelė. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija sergančiųjų hipertiroze kraujo serume įvairiose amžiaus grupėse

Rodiklis	Hipertirozė (n=54)			R.r*
	I grupė (20-39 m.) (n=9)	II grupė (40-59 m.) (n=19)	III grupė (60 ir >m.) (n=26)	
	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	
LT <sub>4</sub> (pmol/l)	45,58±22,65	50,30±23,39	17,17±35,74	12,00-22,00
TTH (mIU/l)	0,01±0,01	0,05±0,08	0,03±0,03	0,27-4,20

\*Rekomenduojama reikšmė.

Analizuojant sergančiųjų hipertiroze laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos pasiskirstymą įvairiose amžiaus grupėse, palyginome tarpusavyje I amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkį su II amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkiu, I amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkį su III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkiu, II amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkį su III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkiu. Tarp I ir II amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkių statistiškai reikšmingo koncentracijos skirtumo nenustatėme (p>0,05), abiejose amžiaus grupėse LT<sub>4</sub> koncentracija buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų. Palyginus I amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkį su III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkiu, II amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkį su III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracijos vidurkiu, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LT<sub>4</sub> koncentracijos skirtumas (p<0,05). III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracija buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Rodiklio TTH koncentracija visose sergančiųjų hipertiroze amžiaus grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) ir buvo žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų.

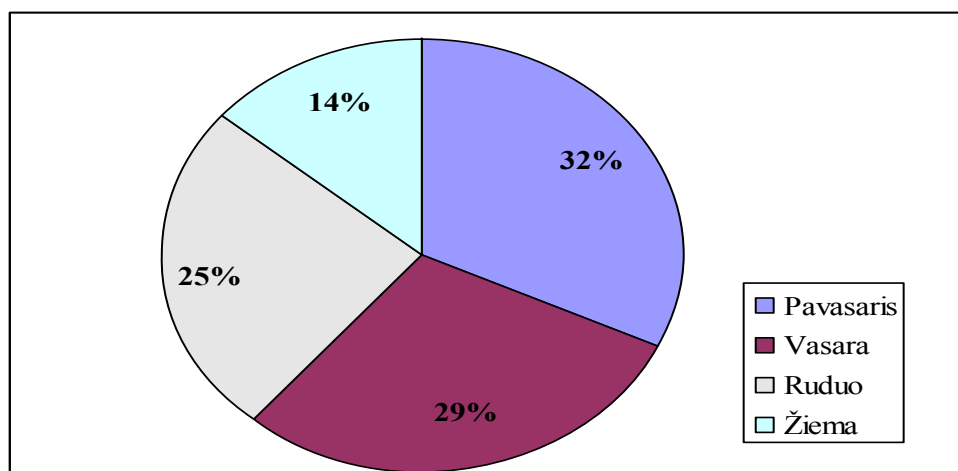
Mažas sergančiųjų hipertiroze tiriamųjų skaičiaus pasiskirstymas riboja detalesnį ištyrimą įvairiose amžiaus grupėse.

Buvo atliktas laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos palyginimas tarp sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės tiriamųjų atitinkamose amžiaus grupėse. Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės  $LT_4$  koncentraciją I-oje amžiaus grupėje ( $t=6,55$ ,  $df=7$ ,  $p < 0,01$ ), sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės II amžiaus grupės  $LT_4$  koncentraciją ( $t=-6,08$ ,  $df=17$ ,  $p < 0,01$ ), sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės III amžiaus grupės  $LT_4$  koncentraciją ( $t=-5,74$ ,  $df=27$ ,  $p < 0,01$ ), buvo nustatyta, kad I ir II sergančiųjų hipertiroze amžiaus grupėse  $LT_4$  koncentracijos vidurkis statistiškai patikimai skiriasi nuo  $LT_4$  koncentracijos vidurkio tose pačiose grupėse kontrolinėje grupėje ( $p < 0,05$ ). Statistiškai reikšmingas  $LT_4$  koncentracijos skirtumas nebuvo nustatytas tarp III amžiaus grupės sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės III amžiaus grupės tiriamųjų ( $p > 0,05$ ),  $LT_4$  koncentracija abiejose grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės rodiklio TTH koncentracijos pokyčius tiriamųjų kraujo serume įvairiose amžiaus grupėse, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė TTH koncentracija ( $p < 0,05$ ) visose sergančiųjų hipertiroze grupėse nei atitinkamose kontrolinėse amžiaus grupėse. Sergančiųjų hipertiroze TTH koncentracija visose amžiaus grupėse buvo žemiau rekomenduojamos reikšmės ribų, tuo tarpu kontrolinės grupės TTH koncentracija buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

#### **4.4. $LT_4$ ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčių priklausomybė nuo sezono**

Analizuojant turimus skydliaukės laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume duomenis pagal atliktų tyrimų sezoniškumą, nustatyta, kad daugiausia tyrimų buvo atlikta pavasarį ( $n=50$ ), o žiemą ištirta mažiausiai ( $n=23$ ). Vasarą ( $n=45$ ) ir rudenį ( $n=39$ ) atliktų tyrimų skaičius pasiskirstęs panašiai. Atliktų skydliaukės laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH kraujo serume tyrimų skaičiaus pasiskirstymas pagal sezoniškumą pavaizduotas 16 paveiksle.



16 pav. LT<sub>4</sub> ir TTH tyrimų skaičiaus pasiskirstymas pagal sezoniškumą (%)

Tirtų asmenų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija kraujo serume įvairiu metų laiku pavaizduota 12 lentelėje.

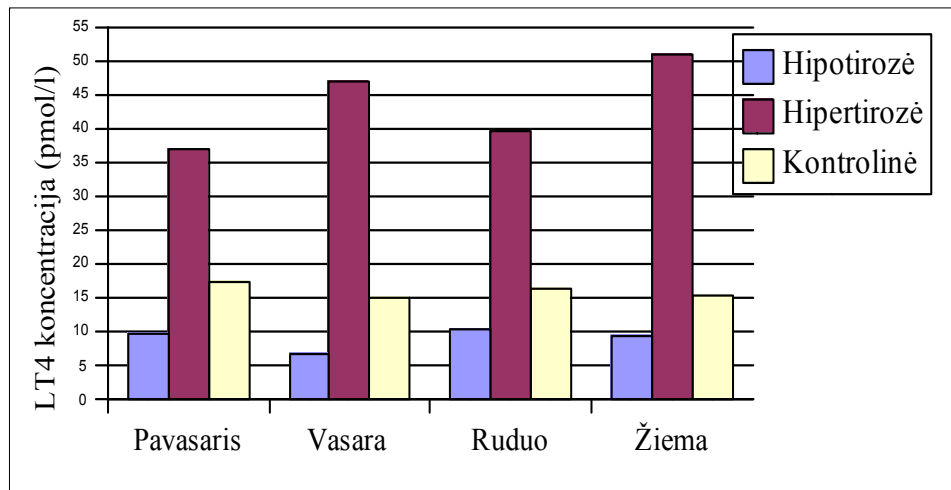
12 lentelė. LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracija tirtų asmenų kraujo serume įvairiu metų laiku

Rodiklis	Pavasaris (n=50)	Vasara (n=45)	Ruduo (n=39)	Žiema (n=23)	R.r.*
	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	Vidurkis± std.nuokrypis	
LT <sub>4</sub> (pmol/l)	21,52±12,78	29,10±22,58	30,06±18,77	25,66±23,22	12,0-22,0
TTH (mIU/l)	4,88±11,21	2,47±4,79	2,33±8,33	2,06±4,28	0,27-4,20

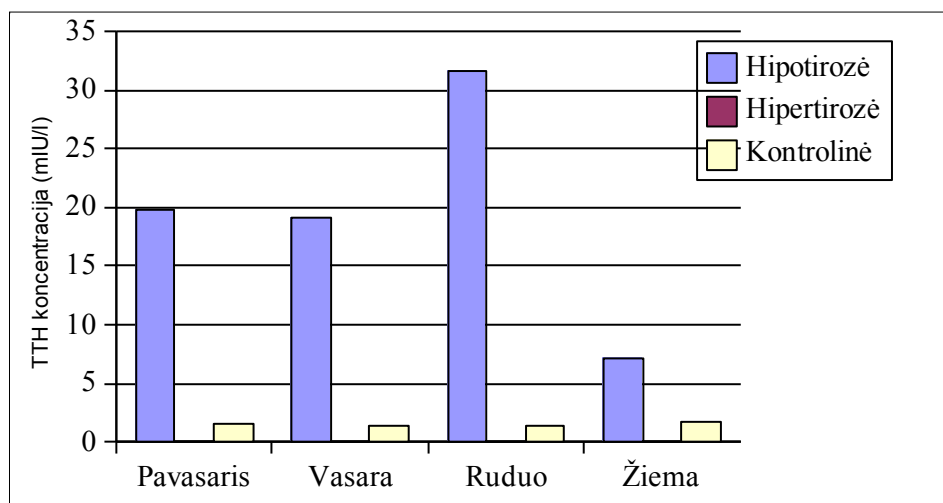
\*Rekomenduojama reikšmė.

Pateiktus 12 lentelėje tirtų pacientų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos vidurkius pavasarį palyginome su LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos vidurkais vasarą, LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos vidurkius pavasarį su vidurkais rudenį, LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos vidurkius pavasarį su vidurkais žiemą ir nustatėme, kad LT<sub>4</sub> koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi pavasarį-vasarą ( $t=-2,61$ ,  $df=44$ ,  $p<0,05$ ) ir pavasarį-rudenį ( $t=-3,71$ ,  $df=38$ ,  $p<0,01$ ). Tarp kitų palygintų sezonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos vidurkių statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta nebuvo ( $p>0,05$ ).

LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume sergančiųjų hipotiroze (n=10), sergančiųjų hipertiroze (n=54) ir kontrolinėje (n=100) grupėse pasiskirstymas pagal sezoniškumą pavaizduotas 17-18 paveiksluose. Iš 17 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad nepriklausomai nuo mažiausio tiriamųjų skaičiaus (n=23), didžiausia sergančiųjų hipertiroze grupėje LT<sub>4</sub> koncentracija buvo nustatyta žiemą 50,92 pmol/l, vasarą 47,02 pmol/l (n=45), rudenį 30,06 pmol/l (n=39), pavasarį 36,94 pmol/l (n=50).



17 pav.  $LT_4$  koncentracija kraujo serume įvairiu metu laiku



18 pav. TTH koncentracija kraujo serume įvairiu metu laiku

TTH koncentracija kraujo serume įvairiu metu laiku parodyta 18 paveiksle. Pavaizduoti paveiksle duomenys rodo, kad didžiausia TTH koncentracija buvo nustatyta rudens periodu 31,62 mIU/l (n=39), kiek mažesnė pavasarį 19,85 mIU/l (n=50), vasarą 19,21 mIU/l (n=45) ir mažiausia žiemą 7,07 mIU/l (n=23), sergančiųjų skydliaukės ligomis grupėse. Dėl ypač mažos TTH koncentracijos (0,03 mIU/l) sergančiųjų hipertiroze kraujo serume, šio skydliaukės patologijos rodiklio koncentracija paveiksle nebuvo pavaizduota.

Dėl mažos sergančiųjų hipotiroze imties, šios grupės rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume nebuvo palyginta su sergančiųjų hipertiroze. Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės tiriamųjų  $LT_4$  ir TTH koncentraciją nustatėme, kad sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės  $LT_4$  koncentracija pavasarį ( $p < 0,03$ ), vasarą ( $p < 0,01$ ) ir rudenį ( $p < 0,01$ ) statistiškai reikšmingai skiriasi. Statistiškai nereikšmingas skirtumas nustatytas žiemą, nors  $LT_4$  koncentracija sergančiųjų grupėje akivaizdžiai viršija rekomenduojamos reikšmės ribas ir yra žymiai didesnė už  $LT_4$  koncentraciją kontrolinėje grupėje. Pastarosios grupės rodiklio  $LT_4$  koncentracija visais metų laikais buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Tarp sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės TTH koncentracijos visais metų laikais buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ( $p < 0,01$ ). Rodiklio TTH koncentracija patikimai mažesnė už rekomenduojamos reikšmės ribas sergančiųjų hipertiroze grupėje, kontrolinės grupės TTH rodiklio koncentracija įvairiu metu laiku buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

## 5. REZULTATŲ APITARIMAS

Apžvelgus pastarųjų metų literatūros šaltinių duomenis, nustatyta, kad sergamumas skydliaukės ligomis yra gana plačiai paplitęs šių dienų gyventojų populiacijoje. Šių ligų manifestaciją lemia įgimtas imuninės sistemos nepakankamumas bei kiti genetiniai ir aplinkos veiksniai. Ligai užsitęsus, komplikacijos gali negrįžtamai pakenkti žmogaus sveikatai, nes skydliaukės funkcijos pakitimai glaudžiai susiję su protinės būklės pakitimais, apimančiais tiek emocinę, tiek kognityvinę sferas. Daugelis skydliaukės ligų yra lydimos skydliaukės išdidėjimo ar atskirų jos pokyčių, kurie neretai būna kaip atskiri dariniai, turintys patologinius morfologinius, neretai navikinius pokyčius. Todėl būtina savalaikė ir tiksli šių ligų diagnostika.

Skydliaukės patologija dažniausiai aptinkama atsitiktinai, dėl bendrų klinikinių simptomų, ieškant kitos patologijos (širdies ir kraujagyslių disfunkcijos, neurologinių ir kt.). Tiriant sveikų žmonių populiaciją, skydliaukės rodikliai  $LT_4$  ir TTH gali būti kaip atrankiniai tyrimai, diagnozuojant skydliaukės veiklos patologiją. Kliniškai įvertinant bendrą tiriamųjų būklę apžiūrint ar čiupiant jų skydliaukes, tiriant ultragarsu, atliekant voliometriją, įvertinant skydliaukės mazginius pakitimus, remiamasi laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos parodymais kraujo serume (rekomenduojamos reikšmių ribos:  $LT_4$  12,00-22,00 pmol/l; TTH 0,27-4,20 mIU/l). Skydliaukės ligos klasifikuojamos pagal liaukos hipofunkciją ar hiperfunkciją ir su šios funkcijos pakitimais susijusiomis ligomis. Nustačius būdingą hormono  $LT_4$  koncentracijos padidėjimą, o TTH sumažėjimą - diagnozuojama hipertirozė; nustačius  $LT_4$  koncentracijos sumažėjimą, o TTH padidėjimą - diagnozuojama hipotirozė [15]. Esant tipiškai ligos eigai tarp laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos sergančiųjų kraujo serume stebima atvirkščiai proporcinga koreliacija [13].

VšĮ Rokiškio rajono ligoninės laboratorijoje ištirtų pacientų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume tyrimas parodė, kad skydliaukės patologija buvo nustatyta 40% (n=64) visų tirtų pacientų (n=157). Kitą dalį tiriamųjų sudarė pacientai, kuriems buvo įtarta skydliaukės patologija, bet galutinei diagnozei patvirtinti pritrūko duomenų ar diagnozė toliau tikslinama. Tyrimo metu gauti duomenys patvirtino literatūroje skelbiamus duomenis, kad skydliaukės ligų paplitimas gyventojų tarpe yra gana dažnas reiškinys. KMUK Endokrinologijos instituto Skydliaukės laboratorijos duomenimis, nustatyta, kad pakitusios skydliaukės bendroje Lietuvos gyventojų populiacijoje sudaro 25,8% [7]. Mūsų tyrimo duomenimis, iš visų tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta skydliaukės funkcijos patologija, hipertirozė buvo nustatyta 34% (n=54), hipotirozė – 6% (n=10) tiriamųjų, o 60% (n=93) tiriamųjų skydliaukės rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos pokyčius kraujo serume galėjo įtakoti kitos priežastys (pvz., uždegiminiai procesai, vyresnis pacientų amžius, aplinkos veiksniai ir kt.). Mūsų atlikto tyrimo duomenimis,

sergančiųjų skydliaukės ligomis pacientų kraujo serume, tarp  $LT_4$  ir TTH koncentracijos buvo nustatyta statistiškai reikšminga silpna neigiama koreliacija ( $p < 0,05$ ).

Tiek sergančiųjų hipertiroze, tiek sergančiųjų hipotiroze grupėse buvo nustatyti būdingi šioms skydliaukės ligoms,  $LT_4$  ir TTH koncentracijos pokyčiai [15].  $LT_4$  ir TTH koncentracija šiose grupėse statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo gautos koncentracijos kontrolinėje grupėje ( $p < 0,01$ ).

Analizuojant duomenis pagal lytį, nustatytas reikšmingas skydliaukės pakitimų dažnio didėjimas moterims [11], tai rodo ir mūsų atlikto tyrimo rezultatai:  $LT_4$  ir TTH koncentracija kraujo serume bendroje tiriamųjų grupėje ( $n=157$ ) moterims iširta - 135, vyrams - 22. Kontrolinėje grupėje ( $n=100$ ) šiuos rodiklius nustatėme 85 moterims ir 15 vyrų.  $LT_4$  ir TTH koncentracija, tirtų moterų ir vyrų kraujo serume statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Gauti duomenys rodo, kad pagal sergančiųjų skydliaukės ligomis laboratorinių rodiklių koncentraciją kraujo serume ( $n=157$ ) tiek moterų (85%), tiek vyrų (78%) grupėse daugiau buvo nustatyta hipertirozės atvejų nei hipotirozės (atitinkamai moterų 15%, vyrų 22%).

Sergančiųjų hipertiroze  $LT_4$  koncentracija tiek moterų ( $p < 0,05$ ), tiek vyrų ( $p < 0,05$ ) kraujo serume buvo nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė nei kontrolinėje, TTH koncentracija abiejose grupėse buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei kontrolinėje grupėje ( $p < 0,01$ ). Hipotiroze sergančiųjų moterų  $LT_4$  koncentracija kraujo serume buvo nustatyta reikšmingai mažesnė ( $p < 0,02$ ), TTH koncentracija reikšmingai didesnė ( $p < 0,01$ ) už kontrolinės grupės moterų TTH koncentraciją kraujo serume. Tarp sergančiųjų hipotiroze vyrų grupės  $LT_4$  ir TTH koncentracijos ir kontrolinės grupės vyrų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos, statistiškai reikšmingų koncentracijos skirtumų nenustatėme ( $p > 0,05$ ).

Įvairių epidemiologinių tyrimų duomenimis, skydliaukės ligų paplitimas tarp įvairių amžiaus grupių jaunėja, tuo pačiu didėja ir gydančiųjų gydytojų dėmesys šioms ligoms. Literatūros šaltinių duomenimis Lietuvoje 64,3% gyventojų yra 18-64 metų amžiaus ir yra sveikiausia populiacijos dalis. 2008 metais atliktų tyrimų duomenimis, nustatyta, kad tikėtina moterų amžiaus trukmė Lietuvoje 77,5 m., vyrų - 66,3 m. (kai ES valtybėse moterų - 82,1 m., vyrų - 76 m.) [75, 77]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys rodo, kad sergančiųjų skydliaukės ligomis tiriamųjų ( $n=157$ ) grupėje amžiaus vidurkis buvo  $62 \pm 16,55$  m., sergančiųjų hipertiroze  $58 \pm 18,57$  m., sergančiųjų hipotiroze  $68 \pm 15,99$  m., kontrolinės grupės tiriamųjų amžiaus grupės vidurkis buvo  $52 \pm 18,31$  m.

Tačiau 2007 m. atlikti tyrimų rezultatai rodo, kad 18-64 metų asmenims dažniausiai buvo diagnozuojami šie susirgimai: piktybiniai navikai, endokrininės kilmės ligos, nervų sistemos, kraujotakos, virškinimo, jungiamojo audinio, skeleto ir raumenų sistemos ligos. Skydliaukės piktybinių navikų, endokrininių susirgimų (kaip ir kitų ligų) gydymo sėkmę lemia ankstyvos

ligos nustatymas. Skydliaukės piktybinių navikų Lietuvos gyventojams kasmet nustatoma 6,1% moterų ir 4,2% vyrų [77]. Susumavus visus skydliaukės rodiklių pakitimus, nustatyta, kad su amžiumi skydliaukės pakitimų daugėja nuo 20,7% (18-30 m.) iki 84,6% (>80 m.) [77].

Mūsų tyrimo metu tiriamieji, pagal PSO kriterijus buvo suskirstyti į tris amžiaus grupes: I amžiaus grupė: 20-39 m.; II amžiaus grupė: 40-59 m.; III amžiaus grupė: 60 metų ir daugiau. Vertinant skydliaukės laboratorinių rodiklių koncentracijos pasiskirstymą įvairiose amžiaus grupėse, daugiausia skydliaukės funkcijos veiklos pakitimų buvo nustatyta 60 metų ir daugiau tirtų pacientų amžiaus grupėje (60%), I ir II amžiaus grupėse atitinkamai 11% ir 29%. Didesnis vyresnio amžiaus ligonių aktyvumas, galėjo įtakoti patologijos dažnio padidėjimą tiriamoje grupėje. Daugiausia šioje amžiaus grupėje nustatyta hipotirozės susirgimų (90%). Tačiau daugiausia, lyginant su kitomis, šioje grupėje nustatyta ir hipertirozės atvejų (48%), I ir II amžiaus grupėse atitinkamai 17% ir 35%. Sergančiųjų skydliaukės ligomis (n=157) LT<sub>4</sub> koncentracija visose amžiaus grupėse buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų, TTH koncentracija sergančiųjų kraujo serume visose amžiaus grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose.

Kontrolinės grupės kraujo serume abiejų rodiklių koncentracija tirtose amžiaus grupėse buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Analizuojant sergančiųjų hipertiroze (n=54) laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos pasiskirstymą įvairiose amžiaus grupėse, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas LT<sub>4</sub> koncentracijos skirtumas tarp I ir III bei tarp II ir III amžiaus grupių (p<0,05). Nustatyta III amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracija, skirtingai nei kitose, buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Gauti tyrimo rezultatai atitinka literatūroje skelbiamus teiginius, kad pagyvenusiams asmenims, dėl nykstančio skydliaukės audinio, nustatoma sumažėjusi LT<sub>4</sub> koncentracija. Be to asmenims virš 80 metų, viršutinė TTH riba yra 10 mIU/l [13]. Atlikus LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos palyginimą tarp sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės tiriamųjų atitinkamose amžiaus grupėse, nustatyta, kad I ir II sergančiųjų hipertiroze amžiaus grupės LT<sub>4</sub> koncentracija kraujo serume statistiškai patikimai skiriasi nuo LT<sub>4</sub> koncentracijos tose pačiose amžiaus grupėse kontrolinėje grupėje (p<0,05). III amžiaus grupėje statistiškai reikšmingo LT<sub>4</sub> koncentracijos skirtumo šiose grupėse nenustatyta (p>0,05).

Analizuojant mūsų gautus skydliaukės laboratorinių rodiklių LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume duomenis pagal atliktų tyrimų sezoniškumą, nustatyta, kad daugiausia tyrimų buvo atlikta pavasarį (n=50), o žiemą ištirta mažiausiai (n=23). Palyginus LT<sub>4</sub> ir TTH koncentraciją kraujo serume įvairiu metų laiku, nustatėme, kad LT<sub>4</sub> koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi pavasarį-vasarą ir pavasarį-rudenį (p<0,05). Tarp kitų palygintų sezonų LT<sub>4</sub> ir TTH koncentracijos kraujo serume statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta (p>0,05). Gauti tyrimo duomenys rodo, kad nepriklausomai nuo mažiausio tiriamųjų skaičiaus (n=23),



didžiausia sergančiųjų hipertiroze grupėje  $LT_4$  koncentracija buvo nustatyta žiemą. Literatūros šaltinių teigimu, šaltis skatina  $LT_4$  sekreciją per pogumburį [19, 28].

Palyginus sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės tiriamųjų  $LT_4$  ir TTH koncentraciją nustatėme, kad sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės  $LT_4$  koncentracija pavasarį, vasarą ir rudenį statistiškai reikšmingai skirėsi ( $p < 0,03$ ). Statistiškai nereikšmingas skirtumas nustatytas žiemą, nors  $LT_4$  koncentracija sergančiųjų grupėje akivaizdžiai buvo virš rekomenduojamos reikšmės ribų ir buvo žymiai didesnė už  $LT_4$  koncentraciją kontrolinėje grupėje. Pastarosios grupės  $LT_4$  koncentracija tiriamųjų kraujo serume visais metų laikais buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. TTH koncentracija tarp sergančiųjų hipertiroze ir kontrolinės grupės tiriamųjų visais metų laikais statistiškai reikšmingai skirėsi ( $p < 0,01$ ). Rodiklio TTH koncentracija patikimai mažesnė už rekomenduojamos reikšmės ribas sergančiųjų hipertiroze grupėje, tuo tarpu kontrolinės grupės TTH rodiklio koncentracija įvairiu metu laiku buvo rekomenduojamos reikšmės ribose. Nustatyta, kad laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos pasiskirstymas neturi aiškios sezoninės dinamikos.

## 6. IŠVADOS

1. Įvertinus tirtų pacientų laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos kraujo serume pokyčius nustatėme, kad skydliaukės patologija buvo diagnozuota 40% visų tirtų pacientų ( $n=157$ ). Sergančiųjų skydliaukės ligomis pacientų grupėje dažniau buvo diagnozuota hipertirozė 34% nei hipotirozė – 6%.
2. Statistiškai reikšmingų  $LT_4$  ir TTH koncentracijos skirtumų tirtų moterų ir vyrų kraujo serume nenustatėme.
3. Nustatyta, kad skydliaukės patologijos dažnesnės tirtų pacientų 60 metų ir daugiau amžiaus grupėje (60%), o  $LT_4$  koncentracija sergančiųjų kraujo serume su amžiumi mažėja.
4.  $LT_4$  koncentracija sergančiųjų kraujo serume statistiškai reikšmingai mažesnė nustatyta pavasarį.

## **PASIŪLYMAI**

Įvertinus laboratorinių rodiklių  $LT_4$  ir TTH koncentracijos nustatymo svarbą diagnozuojant skydliaukės funkcijos pakitimus, aiškinantis kitų ligų priežastis bei ankstyvos ligos diagnozavimo ir gydymo sėkmei užtikrinti, reikėtų skydliaukės laboratorinių rodiklių tyrimus įtraukti į pirminės profilaktinės atrankinės gyventojų patikros programas.

## SUMMARY

**Ramunė Godeliauskienė**

### **Analysis of indicators of thyroid pathology in a district hospital**

Since the number of people suffering from thyroid pathology is increasing and thyroid dysfunction is being diagnosed at an increasingly younger age, the determination of  $LT_4$  and TSH concentration in blood serum is meaningful for the diagnosis of such diseases.

**Study objective.** To evaluate changes in  $LT_4$  and TSH concentrations in blood serum in patients with thyroid pathology in a district hospital.

**Study goals.** To evaluate changes in thyroid indicators and their significance for the evaluation of changes in  $LT_4$  and TSH hormone blood serum concentrations in patients, depending on the gender and age of the patients and the season.

**Material and methods.**  $LT_4$  and TSH blood serum concentrations of 257 patients were tested in the laboratory of Rokiškis District Hospital. The study group involved 157 patients and the control group included 100 patients. Tests were performed with an *Elecsys 1010* immunological analyser. Immunoenzyme assay of hormone blood serum concentration is designed to measure the level of free thyroxin ( $LT_4$ ) and thyrotropin (TSH) in human blood serum and plasma *in vivo*. These test methods are based on electrochemoluminescent immunological analysis. Free thyroxin is detected by concurrent assay, with specific anti- $T_4$  antibody labelled with ruthenium complex. The test to detect TSH is based on the principle of a two-sided layered structure, using two specific monoclonal antibodies against human TSH.

**Results and conclusions.** Results of the tests have revealed thyroid pathology in 40% of all tested patients. Hypothyrosis was more commonly diagnosed in the group of patients with thyroid diseases (34%). Statistically significant differences in  $LT_4$  and TSH levels between females and males were not discovered. Significantly higher incidence of thyroid pathology was observed in the group of tested patients aged 60 years and more (60%), and there was a decrease in  $LT_4$  concentration with age in the blood serum of ill people. A statistically significant decrease in blood serum  $LT_4$  concentration in ill people was found in spring. We established that the evaluation of  $LT_4$  and TSH concentration in blood serum is meaningful for the diagnosis of thyroid pathology.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dai G, Levy O, and Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 379: 458-460, 1996.
2. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, and Jhiang SM. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 226: 339-345, 1996.
3. WHO – Technical Consultation: *Daily value of iodine intake*, WHO, Geneva, 2005.  
BAUER M. WHYBROW PC: Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biot Psychiatry* 2: 59-69, 2001.
4. Murakami M, Araki O, Hosoi Y, et al. Expression and regulation of type II iodothyronine deiodinase in human thyroid gland. *Endocrinology* 2001;142:2961-7.
5. Kučinskienė AZ. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilniaus universiteto leidykla, 2008; 330-38.
6. Bėrontienė R., Šidlauskas V., Žalinkevičius R., Girdenienė R., Balnienė R., Pužas A., Bulaukienė A., Bourdoux P. Jodo apykaitos tyrimai Lietuvoje: naujagimių ir jų motinų skydliaukės veiklos duomenys // Lietuvos endokrinologija. 2005, T. 13, Nr. 1, 2. p. 52-57.
7. Kauno medicinos universiteto mokslinių tyrimų programa “Endokrinologija”. Kaunas, 2003: KMUK, p.76.- prisijungta: 2008-03-02.  
[http://www.kmu.lt/doc/institutai/end\\_inst/AT%20KMU%20MTP%20ENDOKRINOL.doc](http://www.kmu.lt/doc/institutai/end_inst/AT%20KMU%20MTP%20ENDOKRINOL.doc)
8. Refetoff S, Dumitrescu A.M.: Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone; gene defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 21, 277-305.
9. Eskelinen S, Suominen P, Vahlberg T, et al. The effect of thyroid antibody positivity on reference intervals for thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) in an aged population. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(12):1380-5.
10. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489-96.
11. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1342-5.
12. Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:491-2.
13. Zaleskis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. Vilnius: Vaistų žinios, 2002, 548 p.

14. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
15. Jurkevičienė J. Skydliaukės ligų laboratoriniai tyrimai//Laboratorinė medicina 2003;3:.
16. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160:985-91.
17. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772-9.
18. Vos XG, Smit N, Endert E, Brosschot JF, Tijssen JG, Wiersinga WM. Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160:193-9.
19. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006, 86:435-64.
20. Tata JR, and Widnell CC. Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones. *Biochem J* 98: 604-629, 1966.
21. Mosekilde L, Eriksen EF, and Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 19: 35-63, 1990.
22. Lazar MA. Nuclear hormone receptors: from molecules to diseases. *J Invest Med* 47: 364-368, 1999.
23. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 14: 348-399, 1993.
24. Schueler PA, Schwartz HL, Strait KA, Mariash CN, and Oppenheimer JH. Binding of 3,5,3'-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and its analogs to the in vitro translation products of *c-erba* protooncogenes: differences in the affinity of the a and b forms of the acetic acid analog and failure of the human testis and kidney products to bind T<sub>3</sub>. *Mol Endocrinol* 4: 227-234, 1990.
25. Boelen A, Maas MA, Lowik CW, Platvoet MC, Wiersinga WM. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology*. 1996, 137:5250-4.
26. Falcone M, Miyamoto T, Fierro-Renoy F, Macchia E, and DeGroot LJ. Antipeptide polyclonal antibodies specifically recognize each human thyroid hormone receptor isoform. *Endocrinology* 131: 2419-2429, 1992.

27. Bradley DJ, Towle HC, and Young WS. Spatial and temporal expression of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thyroid hormone receptor mRNAs, including the  $\beta$ 2-subtype, in the developing mammalian system. *J Neurosci* 12: 2288-2302, 1992.
28. Bradley DJ, Towle HC, and Young WS. Alpha and beta thyroid hormone receptor (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 439-443, 1994.
29. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
30. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1815-9.
31. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:423-7.
32. Monden T, Wondisford FE, and Hollenberg AN. Isolation and characterization of a novel ligand-dependent thyroid hormone receptor-coactivating protein. *J Biol Chem* 272: 29834-29841, 1997.
33. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:466-72.
34. Greenspan SL, and Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 130: 750-758, 1999.
35. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, and Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 58: 529-534, 1976.
36. Huang BK, Golden LA, Tarjan G, Madison LD, and Stern PH. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 15: 188-197, 2000.
37. Abu EO, Horner A, Teti A, Chatterjee VK, and Compston JE. The localization of thyroid hormone receptor mRNAs in human bone. *Thyroid* 10: 287-293, 2000.
38. Ishikawa Y, Genge BR, Wuthier RE, and Wu LN. Thyroid hormone inhibits growth and stimulates terminal differentiation of epiphyseal growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res* 13: 1398-1411, 1998.
39. Abe T, Kakyo M, Tokui T, Nakagomi R, Nishio T, Nakai D, Nomura H, Unno M, Suzuki M, Naitoh T, Matsuno S, and Yawo H. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J Biol Chem* 274: 17159-17163, 1999.

40. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, and Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134: 169-176, 1994.
41. Hagen K, Bjoro T, Zwart JA, Svebak S, Bovim G, Stovner LJ. Do high TSH values protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Pain* 2005;113:416-21.
42. Klaushofer K, Varga F, Glantschnig H, Fratzl-Zelman N, Czerwenka E, Leis HJ, Koller K, and Peterlik M. The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation. *J Nutr* 125: 1996S-2003S, 1995.
43. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, and Stern PH. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 78-81, 1997.
44. Dillmann WH. Thyroid hormone action and cardiac contractility a complex affair. *Endocrinology* 137: 799-801, 1996.
45. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 87: 1451-1450, 1993.
46. Ladenson PW, Sherman IS, Baughman KL, Ray PE, and Feldman AM. Reversible alterations in the myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5251-5255, 1992.
47. Boekholdt MS, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x.
48. Rohrer DK, and Dillmann WH. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in the rat heart. *J Biol Chem* 263: 6941-6944, 1988.
49. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
50. Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR, and Besch HR Jr. Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 252: 2787-2789, 1977.
51. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M et al. The Influence of Age on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008.



52. Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, Kim CS, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Hong KS. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol/ EJE-08-0808 [Pii] 10.1530/EJEJ 2009[doi]*
53. Blennemann B, Leahy P, Kim TS, and Freake HC. Tissue-specific regulation of lipogenic mRNAs by thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol* 110: 1-8, 1995.
54. Blennemann B, Leahy P, Kim TS, and Freake HC. Tissue-specific regulation of lipogenic mRNAs by thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol* 110: 1-8, 1995.
55. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, and Thompson MP. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. *J Clin Invest* 87: 125-132, 1991.
56. Totonoz P, Hu E, and Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid activation transcription factor. *Cell* 79: 1147-1156, 1994.
57. Silva JE, and Larsen PR. Potential of brown adipose tissue type II thyroxine 5' deiodinase as a local and systemic source of triiodothyronine in rats. *J Clin Invest* 76: 2296-2305, 1985.
58. Kinlaw WB, Church JL, Harmon J, and Mariash CN. Direct evidence for a role of the "spot 14" protein in the regulation of lipid synthesis. *J Biol Chem* 270: 16615-16618, 1995.
59. Tan KC, Shiu SW, and Kung AW. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2921-2924, 1998.
60. Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P, and Catapano AL. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis* 59: 329-333, 1986.
61. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, and Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 14: 947-955, 2000.
62. Rabie A, Favre C, Clavel MC, and Legrand J. Effects of thyroid dysfunction on the development of the rat cerebellum, with special reference to cell death within the internal granular layer. *Brain Res* 120: 521-531, 1977.
63. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, and Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50: 149-155, 1999.

64. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3879-84.
65. Mekel M, Stephen AE, Gaz RD, Perry ZH, Hodin RA, Parangi S. Thyroid surgery in octogenarians is associated with higher complication rates. *Surgery* 2009;146:913-21.
66. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:329-41.
67. Roberts C.G.R, Ladenson P.W.; *Hypothyroidism*. *Lancet*, 2004,363,793-803.
68. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Interval between tests and thyroxine estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1634-40.
69. *Hu YM, Liu W, Lu GH*. Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83(11): 940–2. (Chinese)
70. *Giovanella L, Ceriani L, Garancini S*. Evaluation of the 2nd generation radio-receptonal assay for anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in autoimmune thyroid diseases. Comparison with 1st generation and anti-thyroperoxidase antibodies (AbTPO). *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 115–9.
71. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2007;30:546-50.
72. Faber J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145: 391-396.
73. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyauchi A. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008;47:725-9.
74. Kubota S, Tamai H, Ohye H, Fukata S, Kuma K, Miyauchi A. Transient hyperthyroidism after withdrawal of antithyroid drugs in patients with Graves' disease. *Endocr J* 2004;51:213-7.
75. Barsienė L., Kazanavičius G. Skydliaukės ultragarsinių pokyčių charakteristika//Lietuvos endokrinologija. 2004, T. 12, Nr. 3, 4. p. 166-171.
76. Vaitkevičius R., Saudargienė A. Statistika su SPSS psichologiniuose tyrimuose. VDU leidykla, 2006; 124-47.

77. Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.

## **PUBLIKACIJOS**

Godeliauskienė R., Baublys V. Analysis of TSH and FT<sub>4</sub> human thyroid hormones concentration in Rokiskis region. The Vital Nature Sign. Kaunas, KTU, 2008.

**NUOŠIRDŽIAI DĒKOJU:** darbo vadovei doc. Jūratei Valiūnienei už sugaištą laiku, neišsenkančią kantrybę, išsaugotą vidinę ramybę, rekomendacijas ir pasidalijimą darbo patirtimi rašant darbą.