УДК: 616.441-008.64-092-08

ПРИРОДНА КЛАСИФІКАЦІЯ ТИРОЇДНОГО СТАТУСУ ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, КОТРІ ПРИБУВАЮТЬ НА КУРОРТ ТРУСКАВЕЦЬ

А.Я. БУЛЬБА[1], Т.В. ФЕДУН[1], В.М. ФІЛЬ[2], О.Р. ЯНЧІЙ[3], Р.Ю. РОМАНСЬКИЙ[4], О.Р. ЗАВ'ЯЛОВА[5]

[1]ТОВ "Діагностичний центр Алли Бульби", Дрогобич; Тел. +38 067 6608908
[2]Державний педагогічний університет ім. І.Я. Франка МОН України, Дрогобич;
[3]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОН України, Київ;
[4]ЗАТ "Трускавецькурорт", Трускавець;
[5]Національний медичний університет ім. Данила Галицького МОН України, Львів

У 145 женщин репродуктивного возраста с гиперплазией щитовидной железы , поступавших на курорт Трускавець, методами иммуноферментного анализа и эхоскопии регистрировали параметры тироидного статуса, на основании которых методом кластерного анализа были созданы четыре однородные группы, существенно отличающиеся друг от друга. Этим самым осуществлена природная классификация данного контингента. Главными кластерообразующими параметрами оказались титр антител против тироглобулина (ТАТ) и уровень ТТГ, значительно меньшие, но существенные взносы делают эхогенность железы, уровни общего и свободного тироксина и общего, но не свободного триодтиронина и не объем железы. 50 женщин наибольшего кластера характеризуются нормальными параметрами тироидного статуса на фоне минимальной гиперплазии и эхонегативности железы. У 49 лиц другого кластера характерной чертой является слегка повышенный ТАТ при нормальной эхогенности. Особенностями 30 женщин следующего кластера являются 9-кратное повышение ТАТ, умеренное повышение ТТГ и эхонегативность железы с более выраженной ее гиперплазией. Наименьший кластер составили 16 женщин с очень высокими ТАТ и ТТГ, позитивной эхогенностью на фоне нижнепограничных уровней тироидных гормонов.

Ключевые слова: *тироидный статус, женщины, природная классификация.*

***

UDC: 616.441-008.64-092-08

NATURAL CLASSIFICATION OF THYROID STATUS OF WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLAND, WHICH ARRIVE ON SPA TRUSKAVETS'

AYa BUL'BA[1], TV FEDUN[1], VM FIL'[2], OR YANCHIY[3], RYu ROMANS'KYI[4], OR ZAVYALOVA[5]

[1]Ltd "Alla Bul'ba Diagnostic Center", Drohobych; ph. +38 067 6608908
[2]IYa Franko Pedagogycal University, Drohobych;
[3]OO Bogomoletz National Medical University, Kyiv;
[4]JSC "Truskavets'kurort", Truskavets';
[5]Danylo Halyts'kyi National Medical University, L'viv

For 145 women of reproductive age with hyperplasia of thyroid gland, arriving on spa Truskavets', the parameters of thyroid status, on the basis of which by the method of cluster analysis four homogeneous groups, substantially different from each other, were created, registered the methods ELISA and echoscopy. This same is carry out natural classification of this contingent. The title of antibodies against thyroglobulin (TAB) and level of TTH appeared main clustering parameters, considerably less, but substantial payments do echogenity gland, levels of common and free thyroxine and common, but not free triiodthyronin and not volume of gland. 50 women of most cluster are characterized by the normal parameters of thyroid status on a background minimum hyperplasia and echonegativity gland. At 49 persons of other cluster the personal touch is slightly enhanceable TAB at normal echogenity. Features 30 women of next cluster are 9-multiple increase of TAB, moderate increase of TTH and echonegativity gland with more expressed her hyperplasia. The least cluster was made by 16 women with very high TAB and TTH, positive echogenity on a background lowboarding levels of thyroid hormones.

Keywords: *thyroid status, women, natural classification.*

***

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тироїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

ВСТУП

Впродовж останніх років збільшується поширеність тиреоїдної недостатності, що зумовлено не лише дефіцитом йоду в їжі, а й забрудненням довкілля, підвищенням радіаційного фону, ростом використання лікарських препаратів з антитиреоїдною дією та поширеності автоімунних захворювань, в тому числі автоімунного тиреоїдиту [1,8,10,11]. Особливо часто зустрічається субклінічний гіпотиреоз – пограничний стан між нормою і клінічно явною формою первинного гіпотиреозу, який характеризується нормальним рівнем в крові загального і вільного (f) тироксину (T_4) і підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ). Однак таке трактування субклінічного гіпотиреозу зараз піддається ревізії, позаяк цей стан асоціюється із підвищенням базального рівня ТТГ лише у частини хворих, тоді як підвищення його у відповідь на введення тиролiберину реєструється у всіх хворих цього контингенту. Більше того, у дорослих мешканців теренів, забруднених солями свинцю, окисом вуглецю тощо чи ендемічних щодо вола рівень ТТГ може бути навіть нормальним попри наявність гіпотиреозу [11]. Отож, проблема діагностики субклінічного гіпотиреозу залишається актуальною. Актуальність цієї проблеми стосується і курорту Трускавець, позаяк його помітний контингент складають пацієнти з гіперплазією щитовидної залози, а вплив на їх тироїдний статус [1,2,9,12,13,15,16,18], як і на тироїдний статус здорових людей [6] і щурів [5], є одним із предметів дослідження трускавецької наукової школи бальнеології.

Метою даного дослідження є аналіз зв'язків між показниками тироїдного статусу у осіб з гіперплазією щитовидної залози та **природна**, а не штучна класифікація цього контингенту курорту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 145 жінок репродуктивного віку з гіперплазією щитовидної залози, верифікованою вимірюванням її об'єму методом ехоскопії (понад 18 $см^3$) [2,10]. Окрім об'єму залози, оцінювали її ехогенність (ехокамера "Acuson-128 XP/10", USA). Іншими компонентами тироїдного статусу були рівні в крові ТТГ, загального і вільного T_4 і трийодтироніну (T_3), а також титр антитіл проти тиреоглобуліну, визначені методом твердофазного імуноферментного аналізу (аналізатор "Tecan", Oesterreich, набори реактивів ЗАО "Алкор Био", РФ[3]). Референтні величини запозичені з наших попередніх досліджень [1,2]. Цифровий матеріал оброблено методами крос-кореляційного, регресивного, канонічного і кластерного аналізів з використанням пакету програм "Statistica 5.5".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передовсім, нами було створено кореляційну матрицю показників тироїдного статусу (табл. 1).

Таблиця 1. *Кореляційна матриця показників тироїдного статусу*

Для n=145 $_{0,05}|r|\geq 0,17$; $_{0,01}|r|\geq 0,22$; $_{0,001}|r|\geq 0,28$

Parameters	Code	TTH	T_3f	T_4f	Thyr	Echo	T_3	T_4
Тиротропний гормон	TTH	*						
Вільний трийодтиронін	T_3f	*-0,07*	*					
Вільний тироксин	T_4f	-0,20	*0,05*	*				
Об'єм щитовидної залози	Thyr	**0,24**	*-0,02*	*0,06*	*			
Ехогенність щитовидної залози	Echo	*0,16*	*0,01*	*-0,06*	*0,10*	*		
Загальний трийодтиронін	T_3	**-0,25**	*-0,12*	**0,24**	*0,09*	*-0,13*	*	
Загальний тироксин	T_4	**-0,30**	*0,07*	**0,38**	*-0,13*	*-0,12*	**0,61**	*
Титр антитіл до тироглобуліну	TAB	**0,95**	*-0,08*	-0,20	**0,24**	*0,16*	**-0,24**	**-0,30**

На другому етапі проаналізовано сумісний вплив на ТТГ загальних T_4 і T_3 (табл. 2).

Таблиця 2. *Regression Summary for Dependent Variable: TTH*

	β	St. Err. of β	B	St. Err. of B	$t_{(137)}$	p-level
Interception			5,542	0,609	9,10	0,000000
T3	-0,111	0,103	-0,592	0,549	-1,08	0,282717
T4	-0,230	0,103	-0,017	0,008	-2,23	0,027105

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тироїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

R=0,31; R^2=0,10; Adjusted R^2=0,08; $F_{(2,1)}$=7,3; $p<10^{-3}$; Std.Error of estimate: 2,4.

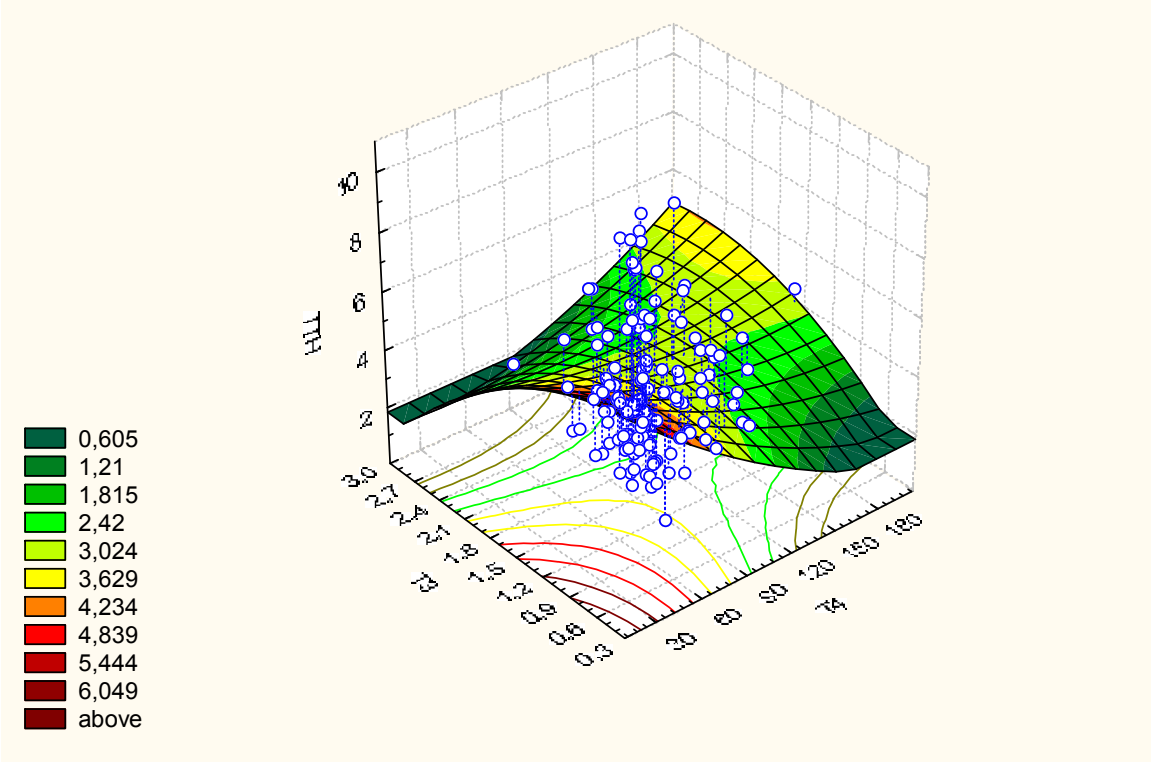

Рис. 1. *Залежність рівня ТТГ (вісь Z) від рівнів загального тироксину (вісь X) та загального трийодтироніну (вісь Y)*

Як бачимо (табл. 2, рис. 1), вплив на рівень ТТГ загальних тироїдних гормонів вельми слабкий, хоч і статистично значущий.

Ще слабшим виявився вплив на рівень ТТГ вільних тироїдних гормонів (табл. 3).

Таблиця 3. *Regression Summary for Dependent Variable: TTH*

R=0,21; R^2=0,04; Adjusted R^2=0,03; $F_{(2,1)}$=3,2; p=0,044; Std.Error of estimate: 2,5

	β	St. Err. of β	B	St. Err. of B	$t_{(137)}$	p-level
Interception			5,364	1,115	4,81	0,000004
T3F	-0,065	0,084	-0,126	0,162	-0,78	0,438031
T4F	-0,198	0,084	-0,086	0,036	-2,37	0,019367

Не набагато зростає коефіцієнт множинної кореляції при включенні у модель як загального, так і вільного рівнів тироїдних гормонів (табл. 4).

Таблиця 4. *Regression Summary for Dependent Variable: TTH*

R=0,33; R^2=0,11; Adjusted R^2=0,08; $F_{(4,1)}$=4,2; p=0,003; Std.Error of estimate:2,4

	β	St. Err. of β	B	St. Err. of B	$t_{(137)}$	p-level
Interception			6,801	1,224	5,55	0,000000
T4F	-0,101	0,088	-0,044	0,038	-1,15	0,252703
T4	-0,176	0,109	-0,013	0,008	-1,61	0,110807
T3F	-0,073	0,083	-0,141	0,161	-0,88	0,381629
T3	-0,129	0,105	-0,689	0,560	-1,23	0,220786

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тироїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

Ситуацію дещо поліпшує врахування об'єму щитовидної залози (табл. 5, рис. 2).

Таблиця 5. Regression *Summary for Dependent Variable: TTH*
R=0,39; R^2=0,16; Adjusted R^2=0,14; $F_{(3,1)}$=8,4; $\chi^2_{(3)}$=23,1; $p<10^{-4}$; Std.Error of estimate: 2,3

	β	St. Err. of β	B	St. Err. of B	$t_{(137)}$	p-level
Interception			3,376	0,957	3,53	0,0006
T4F	-0,161	0,081	-0,070	0,035	-1,99	0,0489
T3	-0,239	0,081	-1,276	0,434	-2,94	0,0038
THYR	0,268	0,079	0,106	0,031	3,39	0,0009

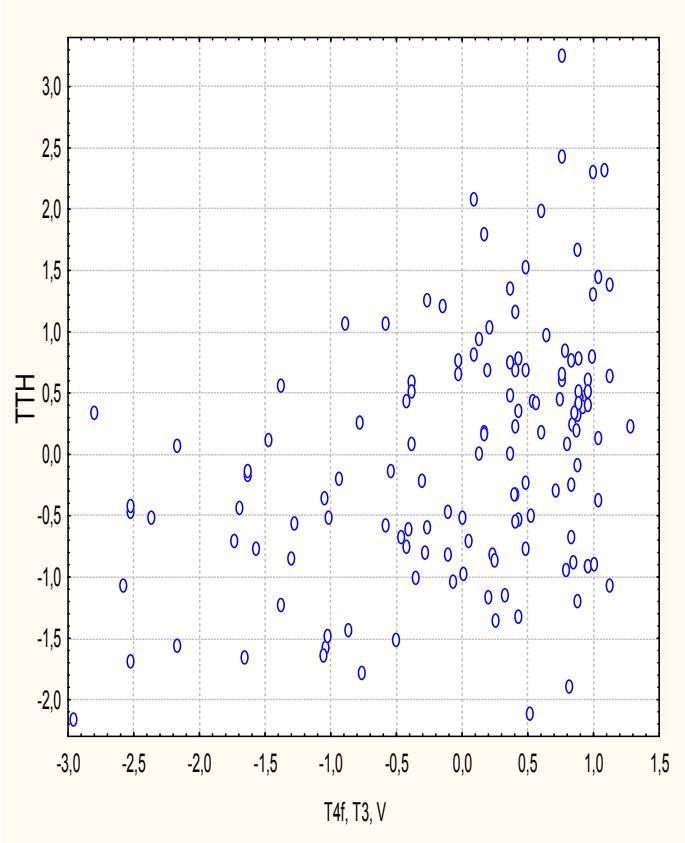

Рис. 2. *Канонічна кореляція між об'ємом щитовидної залози і рівнями вільного тироксину та загального трийодтироніну (вісь X) і рівнем ТТГ (вісь Y)*

Складається враження, що при гіперплазії щитовидної залози механізм негативного зворотного зв'язку [4,7,10,11] порушений.

З іншого боку, аналогічний за силою канонічний кореляційний зв'язок виявлено між трьома параметрами тиреоїдного статусу і титром антитіл до тироглобуліну (табл. 6, рис. 3).

Таблиця 6. *Regression Summary for Dependent Variable: TAB*
R=0,39; R^2=0,16; Adjusted R^2=0,14; $F_{(3,1)}$=8,3; $\chi^2_{(3)}$=23,0; $p<10^{-4}$; Std.Error of estimate: 159

	β	St. Err. of β	B	St. Err. of B	$t_{(137)}$	p-level
Interception			160,40	64,74	2,48	0,0144
T4F	-0,165	0,081	-4,86	2,39	-2,03	0,0439
T3	-0,230	0,081	-83,14	29,35	-2,83	0,0053
THYR	0,272	0,079	7,26	2,11	3,44	0,0008

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тиреоїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

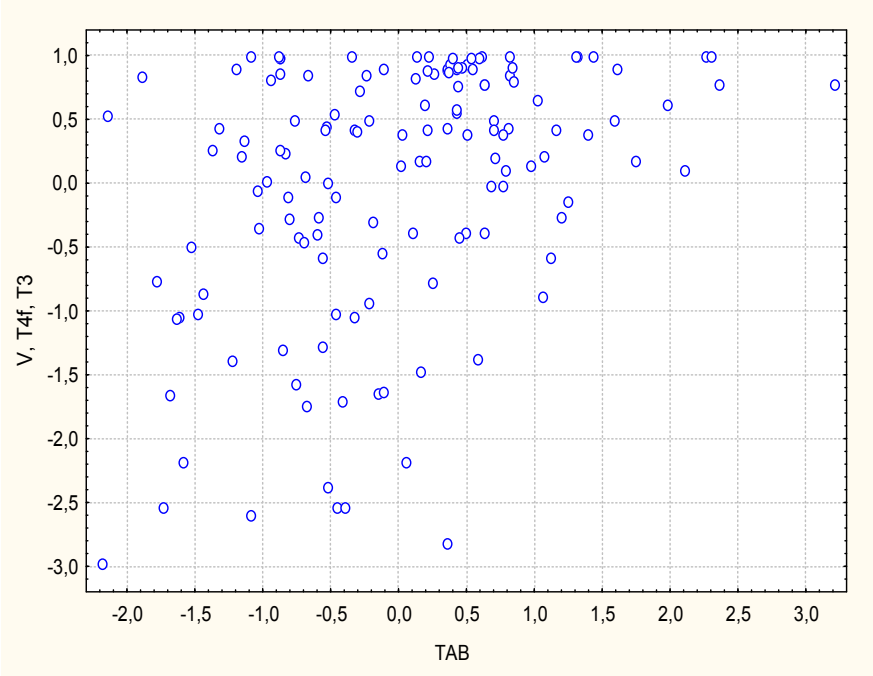

Рис. 3. *Канонічна кореляція між титром антитіл до тироглобуліну (вісь X) і об'ємом щитовидної залози та рівнями вільного тироксину і загального трийодтироніну (вісь Y)*

Наші дані, в принципі, вписуються у концепцію про автоімунний механізм гіпотиреозу і гіперплазії щитовидної залози [4,10,11].

На заключному етапі інформаційне поле показників тиреоїдного статусу було піддане кластерному аналізу (метод k-mean clustering [14]). Задавши оптимальну (хоч і з долею суб'єктивізму) кількість кластерів (чотири), ми розділили обстежений контингент на групи, члени яких мінімально відрізняються між собою і водночас максимально відрізняються від членів трьох інших груп. Цим досягнено **природної**, з врахуванням **всіх** показників, а не штучної, на основі наперед заданих критеріїв (ТТГ і T_4f [11]), класифікації контингенту щодо тиреоїдного статусу. Виявлено, що максимальний внесок у розподіл жінок на кластери дають титр антитіл до тироглобуліну і рівень ТТГ, кожен з котрих пояснює, судячи за критерієм η^2, понад 92% відмінностей між кластерами (міжкластерної дисперсії), тобто коефіцієнти кореляції між ними і кластерами перевищують 0,96 (табл. 7). Значно менші, але статистично значущі долі міжкластерної дисперсії поглинають загальний тироксин і трийодтиронін, ехогенність залози, а також вільний тироксин, але не трийодтиронін, як і не об'єм щитовидної залози.

Таблиця 7. *Дисперсійний аналіз (Analysis of Variance) відмінностей між чотирма кластерами тиреоїдного статусу*

Parameters	Between S^2	Within S^2	η^2	R=η	F	signif. p
Титр антитіл до тироглобуліну	3854853	305252	0,927	0,963	593,5	**$<10^{-6}$**
Тиротропний гормон	844	68,8	0,925	0,962	576,7	**$<10^{-6}$**
Загальний тироксин	21618	142495	0,132	0,362	7,130	**$<10^{-3}$**
Ехогенність щитовидної залози	31,1	299,4	0,094	0,307	4,882	**0,003**
Загальний трийодтиронін	2,7	29,1	0,085	0,291	4,305	**0,006**
Вільний тироксин	312	4489	0,065	0,255	3,269	**0,023**
Об'єм щитовидної залози	290	5461	0,050	0,224	2,494	0,062
Вільний трийодтиронін	7,4	234,4	0,031	0,174	1,475	*0,224*

За сукупністю перелічених показникі всі чотири кластери більшою чи меншою мірою відрізняються один від одного, що засвідчують віддалі Евкліда між ними (табл. 8).

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тиреоїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

Таблиця 8. *Euclidean Distances between Clusters. Distances below diagonal. Squared distances above diagonal*

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
No. 1	0	6311,	3295	8704
No. 2	79	0	18633,	29724
No. 3	57	137	0	1291
No. 4	93	172	36	0

Як видно з даних, приведених у табл. 9, характерними рисами 50 жінок найчисленнішого кластера №4 є цілком нормальні (а формально навіть знижені, якщо судити за середніми величинами) титр антитіл проти тироглобуліну і ТТГ, а також інші показники тиреоїдного статусу на тлі незначної ехонегативності щитовидної залози і мінімальної для контингенту її гіперплазії (+73% відносно середньонормального об'єму і +29% відносно верхньопограничного). Сумарний тиреоїдний індекс, розрахований нами з врахуванням того, що фізіологічна активність трийодтироніну в чотири рази перевищує таку тироксину, знаходиться у нижній зоні норми.

Таблиця 9. *Особливості показників тиреоїдного статусу у жінок різних кластерів*

Показник	Norm (30)	Cluster N4 (50)	Cluster N3 (49)	Cluster N1 (30)	Cluster N2 (16)
Титр антитіл до тироглобуліну	33±3 0÷65	17 ±2*	125 ±5*	295 ±11*	534 ±21*
Тиротропний гормон, мМО/л	1,90±0,15 0,3÷3,5	1,15 ±0,05*	2,80 ±0,08*	5,30 ±0,17*	8,79 ±0,31*
Загальний тироксин, нМ/л	110±4 65÷155	93 ±5*	85 ±5*	63 ±5*	66 ±5*
Ехогенність щитовидної залози, балів	0	-0,58 ±0,20*	+0,16 ±0,19	-0,61 ±0,28*	+0,69 ±0,43
Загальний трийодтиронін, нМ/л	2,10±0,09 1,1÷3,1	1,38 0,09*	1,23 ±0,05*	1,06 ±0,06*	1,03 ±0,06*
Об'єм щитовидної залози, $см^3$	13,5±0,4 9÷18	23,3 ±0,7*	23,6 ±1,0*	25,4 ±1,2*	27,7 ±1,6*
Вільний тироксин, пМ/л	18,0±0,7 10÷26	15,2 ±0,8*	13,5 ±0,9*	11,3 ±1,0*	12,4 ±1,0*
Вільний трийодтиронін, пМ/л	6,5±0,2 3,8÷9,2	6,1 ±0,2	6,4 ±0,2	6,2 ±0,2	5,7 ±0,2*
Сумарний тиреоїдний індекс ($T_4f/18+4•T_3f/6,5)/5$	1 0,8÷1,2	0,92 ±0,03*	0,94 ±0,03	0,88 ±0,03*	0,84 ±0,03*

Примітки:

1. В графі норма приведені середні величини, їх похибки і діапазони (min÷max) норми.
2. В інших графах приведені середні величини, їх похибки та достовірність* відмінностей від середньої норми.

Тиреоїдна активність залози у 49 жінок кластера №3 виявилась навіть ледь блищою до ідеальної норми (1), як і її ехогенність, попри дворазове перевищення верхньої межі норми титру антитіл проти тиреоглобуліну. Складається враження, що за такого титру антитіла **активують** вивільненя ТТГ, рівень якого піднімається да верхньої межі норми, одночасно **знижуючи** якимось чином зв'язування трийодтироніну з білком, підтримуючи цим оптимальний рівень фізіологічно активного **вільного** трийодтироніну на тлі зниження до нижньої зони рівня **загального** трийодтироніну. Отже, у 68% обстежених жінок може бути констатована евтиреоїдна гіперплазія щитовидної залози за відсутності автоімунного тиреоїдиту у половини з них чи тиростимулюючого підвищення титру антитіл у другої половини. Очевидно, вони не потребують корекції тиреоїдного статусу. Якщо ж титр антитіл перевищує середньонормальний у 9 разів, а верхньопограничний – у 4,5 рази, що має місце у 30 жінок кластера №1, то вивільнення обох тиреоїдних гормонів знижується до нижніх меж норми, проте рівень вільного трийодтироніну залишається все ж близьким до середньої норми, очевидно, внаслідок дальшого послаблення його зв'язування з білком, так що тиреоїдна активність залози знижується лише до 88%

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тиреоїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець

ідеальної норми. Це супроводжується підвищенням рівня ТТГ до 280% середньої норми, збільшенням об'єму залози до 188% середньої норми і зменшенням її ехогенності. Стосовно таких жінок варто поставити питання щодо корекції автоімунних порушень. І лише у 16 жінок кластера №2 можна констатувати автоімунне запалення гіперплазованої щитовидної залози з посиленням її ехогенності і помірним гіпотиреозом, що потребує серйозної корекції. Це тим більш важливо з врахуванням даних, що гіпотиреоз супроводжується пригніченням фагоцитозу [17].

ВИСНОВКИ

1. Здійснена природна класифікація тироїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець.

2. Виявлено, що даний контингент вельми неоднорідний. Гіперплазія у 2/3 жінок супроводжується евтиреозом, у 1/3 – легким гіпотиреозом. У 2/3 осіб констатовано різної вираженості підвищений титр антитіл до тиреоглобуліну.

3. Отримані результати свідчать про необхідність диференційованого підходу до корекції тироїдного статусу даного контингенту пацієнтів курорту.

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ СТАНДАРТАМ

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень. Під час проведення тестів від всіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників. У всіх авторів відсутній будь-який конфлікт інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бульба А.Я. Дисфункция нейро-эндокринной и иммунной систем, метаболизма и гемостаза, обусловленная неблагоприятными экологическими влияниями, и ее восстановление на курорте Трускавец.- Дис. … докт. мед. наук в форме научного доклада / Институт регенеративной биомедицины РАЕН.-М., 2009.-196 с.

2. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.

3. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов.- СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.

4. Кандор В.И. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов и механизмы их действия // Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб.: Питер, 2002.- С. 127-131.

5. Козявкіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх ліпідний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 115-122.

6. Козявкіна Н.В., Бариляк Л.Г., Янчій О.Р., Фучко О.Л. Тиреотропні ефекти води Нафтуся, їх вегетативний прояв і можливість прогнозування // Фізіол. журн.-2013.-59, №6.-С. 81-87.

7. Основы физиологии человека.- Т.І / Под. ред. Б.И. Ткаченко.- СПб.: 1994.-567 с.

8. Пономаренко В.М., Нагорная А.М., Щербатый А.И., Полищук В.Н. Чернобыль … Здоровье детей.-К.: Украинские Информационные Системы, 1996.-253 с.

9. Попович І.Л., Козявкіна Н.В. Метаболічний супровід тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.- 10, №4.- С. 114-138.

10. Стернюк Ю.М., Білинський Б.Т., Флорес Й. Сучасна діагностика захворювань щитовидної залози.-Львів-Відень: Фенікс, 1995.- 112 с.

11. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клиническая медицина.-2000.-9.-С. 8-13.

12. Фучко О.Л. Супутні зміни імунного статусу у жінок, хворих на хронічний холецистит, за різних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся та можливість їх прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №3.- С. 69-78.

13. Фучко О.Л., Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози та супутні зміни параметрів ліпідного і електролітного обмінів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 51-59.

14. Aldendelfer M.S., Blashfield R.K. Cluster Analysis (Second Printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.

15. Kozyavkina N.V., Popovych I.L., Zukow W. Metabolic accompaniment of thyrotropic effects of bioactive water Naftussya at the women with thyroid hyperplasia // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №5.-P. 409-424.

16. Kozyavkina O.V., Vis'tak H.I, Popovych I.L. Factor, canonical and discriminant analysis of vegetotropic effects and accompanying changes for thyroide, metabolic and haemodynamic parameters at the women, caused by bioactive water Naftussya // Медична гідрологія та реабілітація.- 2013.- 11, №3.- С. 4-28.

17. Liu W.K., Ng T.V. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on alveolar macrophages // Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.- 1991.-60,№1.- P. 21-26.

18. Vis'tak H.I., Kozyavkina O.V., Popovych I.L., Zukow W. Vegetotropic effects of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and their thyroide, metabolic and haemodynamic accompaniments at the women // Journal of Health Sciences.-2013.-3, №10.- P. 557-582.

Дата поступлення: 15.12.2013 р.

УДК: 616.441-008.64-092-08

А.Я. Бульба, Т.В. Федун, В.М. Філь, О.Р. Янчій, Р.Ю. Романський, О.Р. Зав'ялова

Природна класифікація тироїдного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець