ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ УРОВНЯ ТТГ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Свиридонова, В.В. Фадеев

*ФГУ “Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий”
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов), г. Москва*

В обзоре обсуждается проблема циркадианной и индивидуальной динамики уровня ТТГ и тиреоидных гормонов и её клиническое значение. Кроме того, в этом контексте обсуждается проблема референсного диапазона для уровня ТТГ.

Ключевые слова: ТТГ, тироксин, трийодтиронин, циркадианный ритм, референсный интервал, гипотиреоз.

Clinical Significance of Thyrotropin Variability

M.A. Sviridonova, V.V. Fadeyev

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

The review of literature discussed the problem of circadian and individual dynamics of TSH and thyroid hormones levels and its importance for clinical practice. Therefore in this connection the problem of TSH reference interval is discussed.

Key words: TSH, thyroxin, triiodotironin, circadian rhythms, reference interval, hypothyroidism.

Введение

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) является наиболее чувствительным маркером уровня продукции тиреоидных гормонов и в комплексе с другими клинико-лабораторными показателями определяет лечебно-диагностическую тактику при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ). В общей популяции уровень ТТГ у 97% лиц составляет менее 5 мЕд/л. При исключении из выборки носителей антител к ЩЖ и лиц, имеющих зоб или ближайших родственников с тиреоидной патологией, лишь в 8% случаев уровень ТТГ превышает 2,5–3 мЕд/л [50].

Национальная академия клинической биохимии (НАКБ) США в 2003 г., при участии всех тиреоидных ассоциаций мира, опубликовала данные о том, что уровень ТТГ, превышающий 2,5 мЕд/л, может являться предиктором развития гипотиреоза. При этом были даны рекомендации по более активному наблюдению лиц с “высоконормальным” уровнем ТТГ [9]. В то же время в литературе появилась информация о целесообразности снижения верхней границы референсных значений ТТГ [15, 102]. Интервал 0,4–2,5 мЕд/л рядом авторов стал рассмат-

риваться как целевой при заместительной терапии тироксином (L-T4) [71]. Однако эти положения пока еще не подкреплены результатами проспективных исследований и потенциально могут привести к неоправданным финансовым затратам (за счет значительного увеличения числа пациентов с гипотиреозом) и клиническим решениям, а также к сложностям при проведении заместительной терапии гипотиреоза. Одним из факторов, который необходимо принимать во внимание при обсуждении этой проблемы являются физиологические колебания уровней ТТГ и тиреоидных гормонов. Помимо циркадианных ритмов секреции, определенное клиническое значение может иметь индивидуальная вариабельность лабораторных показателей [32], которая отчасти может быть обусловлена использованием различных тест-систем, приемом лекарственных препаратов и сопутствующими заболеваниями [9].

Регуляция и ритмы секреции ТТГ

Тиреотропный гормон представляет собой синтезируемый гипофизом гликопротеид. На его биосинтез и секрецию основное стимулирующее воздействие оказывает гипоталамический тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ), а супрессивный эффект – гормоны ЩЖ. Выработку тиролиберина, в свою очередь,

Адрес для корреспонденции: Фадееву В.В. Эндокринологический научный центр. 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

также определяют тиреоидные гормоны. Между продукцией ТТГ и св. Т4 существует логарифмическая зависимость, согласно которой даже небольшое снижение уровня св.Т4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ [1]. По современным представлениям уровень ТТГ и гормонов ЩЖ генетически запрограммирован. При изучении 284 однояйцовых и 406 двуяйцовых близнецов было показано, что уровни ТТГ и св. Т3 детерминированы на 64%, а уровень св.Т4 – на 65%. При этом наследственных корреляций между уровнями ТТГ и тиреоидных гормонов выявлено не было [44, 45].

В норме секреция ТТГ происходит в пульсирующем режиме. Частота и амплитуда пульсации увеличиваются в ночное время, что соответствует циркадианным изменениям уровня ТТГ в сыворотке крови. Пиковый уровень приходится на 2–4 ч ночи, минимальный – на послеполуденное время [82]. Диапазон суточных колебаний ТТГ может достигать 1–3 мЕд/л [26]. Пульсирующий ритм секреции ТТГ обусловлен тиролиберинем. У лиц с деструкцией гипоталамуса после хирургического удаления краниофарингиомы продукция ТТГ происходит в монотонном режиме. Введение 25 мкг тиролиберина каждые 2 ч способствует восстановлению физиологического ритма секреции ТТГ у таких пациентов [17].

Однако колебания уровня ТТГ определяются не только ТРГ. Показано, что блокада допаминергического тонуса приводит к усилению продукции ТТГ, а постоянный прием агонистов дофамина снижает ее уровень [25, 109]. Предполагается взаимосвязь ритма секреции ТТГ с суточными колебаниями уровня мелатонина [70]. Роль соматостатина в регуляции уровня ТТГ обнаружена в исследованиях с экспериментальным голоданием. У человека длительное голодание приводит к снижению базальной концентрации ТТГ в сыворотке крови, уменьшению амплитуды пульсовой секреции гормона и пика его концентрации в ночное время [87]. Прием пищи восстанавливает ритм секреции ТТГ. Однако уровень ТТГ еще некоторое время остается ниже того, который отмечался в соответствующие часы до экспериментального голодания [52]. Установлено, что на фоне лишения сна амплитуда волн секреции ТТГ в ночное время увеличивается [18], а пик секреции ТТГ у лиц, работающих ночью, смещается на утренние часы [107].

Во время беременности циркадианные колебания ТТГ, несмотря на возможные изменения тиреоидной функции, не изменяются [81]. Возраст сказывается на уровне ТТГ в сыворотке крови незначительно: циркадность секреции ТТГ сохраняется и в пожилом возрасте, однако пик концентрации гормона в ночное время менее выражен, чем в других возрастных группах [67].

Ритмы секреции ТТГ при нетиреоидной патологии

Было показано, что любые поражения гипоталамо-гипофизарной области сказываются на суточном ритме секреции ТТГ. Облучение по поводу опухолей головного мозга приводит к снижению базальной и стимулированной тиролиберинем продукцией ТТГ, а также к исчезновению “ночного” пика его секреции [26]. Отсутствие циркадианной варибельности уровня ТТГ является характерным для лиц с центральным гипотиреозом [22]. Ритм секреции ТТГ нарушается при синдроме Кушинга: среднесуточный уровень гормона и амплитуда его пульсовых колебаний снижается [3].

Гипергликемия также ассоциирована с утратой пика секреции ТТГ в ночные часы [10]. Любопытные данные получены при обследовании пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: восстановление суточной варибельности ТТГ происходит при компенсации углеводного обмена лишь на фоне сохраненной резидуальной секреции инсулина [23].

Механизмы дисрегуляции в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе при соматических заболеваниях изучены лишь частично. Доказательством непосредственного участия ТРГ-секретирующих нейронов в этом процессе у человека стал выявленный низкий уровень мРНК тиротропин-релизинг гормона в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса пациентов, умерших от тяжелой соматической патологии [34]. Еще одним потенциальным механизмом супрессии уровня ТТГ при нетиреоидных заболеваниях являются провоспалительные цитокины. Показано, что интерлейкин-2b (IL-2b), фактор некроза опухоли – α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6) оказывают ингибирующее влияние на синтез и секрецию ТРГ и ТТГ у экспериментальных животных [46, 103].

При некоторых психических заболеваниях также изменяется секреция ТТГ. Отсутствие ее циркадианных колебаний является чувствительным маркером поражения гипоталамо-гипофизарной функции у лиц с депрессивными расстройствами. При этом изменения в стимулированной тиролиберинем секреции ТТГ происходят не всегда [12]. Некоторую роль в указанных нарушениях может играть снижение уровня эндогенных опиоидов, способных стимулировать выработку ТРГ и ТТГ [43].

Считается, что нарушение ритма секреции тиротропин-релизинг гормона приводит к снижению активности ингибитора кортиколиберина. Уменьшение соотношения ТТГ/АКТГ в ночные часы является характерным для пациентов с депрессией [83]. Утрата суточных колебаний ТТГ в ряде случаев приводит к снижению тиреоидной функции при депрессивных расстройствах и расценивается некоторыми

исследователями как центральный гипотиреоз [12]. Нарушение ритма секреции ТТГ отмечено и у лиц с шизофренией. При этом терапия нейролептиками не способствует его восстановлению [85].

Ритмы секреции тиреоидных гормонов

Суточная динамика секреции тиреоидных гормонов изучена в меньшей степени, чем циркадианная вариабельность уровня ТТГ. По данным некоторых исследователей, максимальные концентрации тироксина и трийодтиронина приходятся на утренние часы [65, 105]. В большинстве работ суточных колебаний уровней гормонов ЩЖ выявлено не было [7, 8]. Предполагалось, что в основе отсутствия вариабельности тиреоидных гормонов лежит сниженная биоактивностью секретируемого ночью ТТГ [82]. Тем не менее не так давно при суточном мониторинге уровней тиреоидных гормонов у 33 лиц без патологии ЩЖ была выявлена динамика уровня св.Т3, напоминающая колебания секреции ТТГ, относительно которых изменения уровня Т3 смещены во времени на 0,5–2,5 ч [91].

Индивидуальная вариабельность уровня ТТГ и тиреоидных гормонов

При двукратном определении ТТГ и св. Т4 у лиц без нарушения функции ЩЖ с недельным промежутком времени отмечено, что вариабельность этих показателей достигает 19,3 и 3,5% соответственно. При увеличении интервала между определением уровней гормонов до 1,5 мес вариабельность уровня ТТГ возрастала до 20,6%, а Т4 – до 5,3% [19, 20, 33, 35].

Существует множество факторов, определяющих колебания ТТГ и тиреоидных гормонов на фоне стабильной функции ЩЖ. Выявлены незначительные сезонные колебания уровней ТТГ и трийодтиронина. При ежемесячном обследовании лиц без патологии ЩЖ в течение одного года наименьшие концентрации ТТГ и общего Т3 в сыворотке крови были отмечены в весенне-летний период. При этом их минимальные значения отличались от среднего на 29% для ТТГ и 8% для общего Т3 [66].

Повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина при беременности [38, 39, 40] определяет более высокие концентрации общих Т4, Т3 [77, 104], а эффекты хорионического гонадотропина (ХГ) – снижение уровня ТТГ. Причем у 20% беременных отмечаются субнормальные значения ТТГ [38, 40, 80]. Высокий уровень обладающего тиреостимулирующим эффектом ХГ [54, 76, 100] порой определяет повышенные концентрации св. Т4 в первом триместре беременности [38, 40, 80].

На фоне тяжелых соматических заболеваний зачастую выявляются сниженные уровни общих Т4 и Т3 [84, 93], а также субнормальные или повышенные фракции свободных тиреоидных гормонов [72, 75]. Уровень ТТГ в большинстве случаев остается в пределах референсного интервала [27, 97], однако в критическом состоянии может снижаться до 0,02–0,20 мЕд/л. Период выздоровления в таких случаях ассоциируется с немного повышенной концентрацией ТТГ [42].

Прием ряда лекарственных препаратов также сказывается на уровнях ТТГ и тиреоидных гормонов. На фоне терапии эстрогенами повышаются концентрации тироксинсвязывающего глобулина и, как следствие, значения общего Т4 [55, 99]. Большие дозы глюкокортикоидов порой определяют сниженные уровни Т3 и ТТГ [16, 92]. Допамин ингибирует секрецию ТТГ [56]. Пропранолол блокирует конверсию Т4 в Т3 и может обуславливать некоторое повышение уровня ТТГ [36]. Йодсодержащие медикаменты и препараты лития могут провоцировать как гипо-, так и гиперфункцию ЩЖ (особенно у носителей антител к ЩЖ), что соответствующим образом сказывается на уровне ТТГ и тиреоидных гормонов [60, 62, 69, 73].

Отдельно следует рассмотреть воспроизводимость результатов лабораторного определения ТТГ и тиреоидных гормонов. В настоящее время наиболее чувствительной признана их иммунометрическая оценка, основанная на применении моноклональных антител [9].

Установлено, что присутствие в сыворотке крови гетерофильных антител (в частности, вследствие перенесенного инфекционного процесса) и ревматоидного фактора [24, 68, 78] может искажать результаты исследования и зачастую определяет завышение показателей при определении ТТГ и гормонов ЩЖ [14, 59, 61, 96]. Носительство антител к Т4 и Т3 ассоциируется как с завышением, так и с занижением истинного уровня тиреоидных гормонов [86].

Присутствие в сыворотке крови гепарина также искажает результат оценки ТТГ, несколько занижая его концентрации [61, 96]. Свободные жирные кислоты, образовавшиеся вследствие активации гепарином липопротеинлипазы в образце крови, способны вытеснять Т4 из связи с тироксинсвязывающим глобулином и определяют более высокий показатель св. Т4, чем его действительный уровень в сыворотке крови [64, 72].

Вышеуказанные факторы объясняют вариабельность при оценке концентраций ТТГ и тиреоидных гормонов с помощью одной и той же, а также разных тест-систем. Различия уровней ТТГ при использовании одного анализатора могут достигать 0,5 мЕд/л,

а значений общего Т4 – 50 нмоль/л. При оценке уровня ТТГ разными лабораторными методами вариабельность его уровня при концентрациях, приближающихся к верхней границе референсного интервала, составляет 12%, а при определении его субнормальных значений – 65% [9].

Клинические аспекты, определяющие значение вариабельности уровней ТТГ и тиреоидных гормонов

Одной из наиболее обсуждаемых проблем клинической тиреологии в настоящее время является вопрос референсных значений уровня ТТГ, как указывалось, что ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется лишь у 5% популяции, причем с повышенной распространенностью носительства АТ к ЩЖ [50]. Было высказано предположение, что лица с уровнем ТТГ, превышающим 2,5–3 мЕд/л, находятся на ранней стадии развития гипотиреоза, а НАКБ (США) в таких случаях рекомендована повторная оценка уровня ТТГ через 3 нед и/или определение уровня АТ-ТПО [9]. Кроме того, в пользу снижения верхней границы референсных значений ТТГ свидетельствуют результаты 20-летнего исследования, определившего возрастающий риск развития гипотиреоза при уровне ТТГ, превышающем 2 мЕд/л [108].

В недавнем популяционном исследовании была показана отрицательная корреляция между уровнями атерогенных фракций холестерина и концентрациями ТТГ, находящимися в пределах референсного диапазона [6]. Ранее у пациентов с гиперхолестеринемией был выявлен более высокий уровень ТТГ, чем среди лиц без нарушения липидного обмена [79]. Также отмечено, что у лиц с уровнем ТТГ в интервале 0,4–2,0 мЕд/л показатели эндотелиальной вазодилатации почти в 2 раза превышают ($11,8 \pm 2,7\%$) таковые при ТТГ в интервал 2,1–4,0 ($6,8 \pm 2,9$) [63].

Однако проспективные клинические исследования, выявившие отличия по показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от уровня ТТГ в пределах принятых в настоящее время референсных значений, в настоящее время отсутствуют. Кроме того, в исследовании V. Fatourech и соавт. было продемонстрировано почти пятикратное потенциальное увеличение распространенности гипотиреоза в популяции (с 4,6 до 20%), которое может произойти вследствие снижения верхней границы нормы ТТГ до 3,0 мЕд/л [31].

Представить размер финансовых затрат для мониторинга лиц с “высоконормальным” уровнем ТТГ можно исходя из расчета стоимости однократно-

го определения ТТГ 5% населения Российской Федерации, которая составит около 30 млн долл. США [2].

Еще одним аргументом против сужения границ референсных значений может служить рассмотренная выше вариабельность уровня ТТГ. Недавно были опубликованы результаты крупного проспективного исследования, подтверждающего ее клиническую значимость. В исследование было включено 422 242 человек без диагностированных ранее заболеваний ЩЖ, не получающих терапию L-T4 и другими препаратами, влияющими на уровень тиреоидных гормонов. Первоначально определенный уровень ТТГ в 95% случаев был нормальным (0,35–5,5 мЕд/л), в 1,2% – сниженным (менее 0,35 мЕд/л), в 3,0% – умеренно повышенным (5,5–10 мЕд/л) и в 0,7% – высоким (более 10 мЕд/л). При повторных оценках уровня ТТГ на протяжении 5 лет у более 50% лиц с первоначально повышенным или сниженным уровнем ТТГ отмечена нормализация показателей [74].

Клиническая значимость циркадианной вариабельности ТТГ была продемонстрирована в других проспективных исследованиях. У 100 амбулаторных пациентов проводилось определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов ранним утром и в полдень. Было отмечено, что у 97% пациентов концентрации ТТГ во втором образце крови были существенно ниже (в среднем на 26,4%). При этом 6% лиц по результатам первого теста имели субклинический гипотиреоз, не диагностирующийся при определении уровня ТТГ в дневные часы того же дня [95].

В другом исследовании на примере 20 пациентов без тиреоидной патологии было показано, что уровень ТТГ в 15.00 ч составляет около 30% его концентрации в 8.00–9.00 ч. С целью оценки клинических последствий сужения интервала референсных значений ТТГ было определено, что его уровень, превышающий 2,5 мЕд/л, определяется у 16% здоровых лиц в утренние часы и у 4,5% – в дневные. Исходя из полученных результатов, авторами были предложены различные референсные интервалы для ТТГ при определении в 8–9.00 и 15.00 ч – 0,58–4,1 и 0,41–2,8 мЕд/л соответственно [53].

Следует отметить, что в настоящее время единого мнения о целесообразности назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (ТТГ более 4 мЕд/л) не существует. Абсолютным, практически общепринятым, показанием к ней является лишь беременность [39]. Многочисленные исследования свидетельствуют о связи субклинического гипотиреоза с дислипидемией, атеросклерозом аорты, риском инфаркта миокарда [37]. Однако проспективных работ, демонстрирующих снижение показателей сердечно-сосудистой заболеваемости

или смертности при проведении заместительной терапии у лиц с субклиническим гипотиреозом, в литературе не найдено. Тем не менее назначение L-T4 при подтверждении стойкого характера субклинического гипотиреоза в настоящее время достаточно распространенный подход. Определение стабильности субклинических нарушений функции ЩЖ также напрямую связано с проблемой вариабельности уровня ТТГ.

Выполнено несколько исследований, демонстрирующих сохранение ритма секреции ТТГ у лиц с субклиническим гипотиреозом [4, 5]. Уровень ТТГ определялся каждые 10 мин в течение 24 ч у 10 пациентов с манифестным и у 6 пациентов с субклиническим гипотиреозом. У 8 пациентов с манифестным гипотиреозом циркадианных колебаний секреции ТТГ выявлено не было, а у всех пациентов с субклиническим гипотиреозом суточная динамика ТТГ не отличалась от наблюдаемой в группе контроля [5]. При этом средняя амплитуда пульсовой секреции ТТГ у пациентов с гипотиреозом была выше, чем у лиц с эутиреозом, а средняя частота – одинаковой [4].

Обратимость субклинического гипотиреоза была определена в 6-летнем проспективном исследовании. Нормализация уровня ТТГ отмечена в 40 из 107 случаев. При этом время, за которое произошла регрессия субклинического гипотиреоза, положительно коррелировало с первоначальным уровнем ТТГ [29].

Недавно были получены интересные данные об индивидуальной вариабельности уровней ТТГ и тиреоидных гормонов у лиц с субклиническим гипотиреозом. В исследование были включены лица с уровнем ТТГ в интервале 5–12 мЕд/л и св. Т4 в пределах референсных значений. При ежемесячном определении этих показателей в течение года отмечено, что наличие субклинического гипотиреоза подтвердилось в 74% наблюдений, манифестный гипотиреоз отмечен в 22%, а нормальные показатели – в 4% проб. Показана отрицательная корреляция между вероятностью подтверждения диагноза субклинического гипотиреоза через год наблюдения и частотой оценки уровней ТТГ и св. Т4. Результаты исследования продемонстрировали клиническую значимость вариабельности уровня св. Т4 [57, 58].

Ранее было установлено, что манифестный гипотиреоз развивается с течением времени у пациентов с субклинической недостаточностью ЩЖ в зависимости от первоначального уровня ТТГ. В течение 10 лет у лиц с ТТГ более 12 мЕд/л гипотиреоз манифестировал в 77% случаев, с ТТГ в интервале 6–12 мЕд/л у 43% пациентов и оставался субклиническим у всех с ТТГ менее 6 мЕд/л [51].

Возвращаясь к получившим столь заслуженный резонанс рекомендациям НАКБ (США), следует рассмотреть предложение использовать уровень ТТГ в интервале 0,4–2,0 мЕд/л в качестве целевого при проведении заместительной терапии [9]. Найдены немногочисленные одномоментные исследования, определившие более низкие уровни С-пептида и гомоцистеина при значениях ТТГ в указанном диапазоне [41]. Результаты единственного двойного слепого контролируемого исследования, оценивающего психоэмоциональное состояние пациентов с гипотиреозом на фоне разных доз L-T4, свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ поддержания “низконормального” уровня ТТГ в отношении показателей качества жизни, симптомов гипотиреоза и когнитивных функций [101].

Необходимо отметить, что принятие рекомендаций о сужении целевого диапазона уровня ТТГ может повысить распространенность передозировок L-T4. Препараты L-T4 обладают достаточно узким терапевтическим диапазоном [49]. Даже при использовании референсного интервала 0,4–4,0 мЕд/л передозировка определяется почти у 20% лиц, получающих заместительную терапию [21].

Вероятно, одним из факторов, определяющих сложность подбора дозы L-T4, также является вариабельность уровня ТТГ. Как было отмечено выше, на фоне некомпенсированного манифестного гипотиреоза суточная динамика уровня ТТГ утрачивается [4], однако на фоне заместительной терапии L-T4 циркадианные ритмы секреции ТТГ восстанавливаются [82, 106]. Показано, что через месяц терапии L-T4 в дозе 0,9 мкг/кг/сут в группе пациентов с гипотиреозом отмечаются колебания уровня ТТГ аналогичные лицам без заболеваний ЩЖ [82]. Кроме того, было установлено, что прием L-T4 в вечерние часы, вопреки общепринятому мнению о лучшей абсорбции препарата по утрам, не приводит к изменениям в циркадианной вариабельности уровня ТТГ и, возможно, облегчает компенсацию гипотиреоза [13].

Еще одним обсуждаемым аспектом терапии недостаточной функции ЩЖ являются вопросы комбинированной терапии Т3/Т4. Одним из ее недостатков считаются резкие колебания уровня Т3 [94]. Возможным решением этой проблемы может стать использование форм с его замедленным высвобождением [48]. В связи с этим клиническое значение могут приобрести описанные выше циркадианные колебания св. Т3 [91].

Особое внимание следует уделить изменениям циркадианной вариабельности уровня ТТГ в диагностике центрального гипотиреоза. Ранее общепринятыми методами его диагностики были определение уровней ТТГ, тиреоидных гормонов и в ряде слу-

чаев – проведение пробы с тиролиберинем. Отмечено, что при поражении гипоталамо-гипофизарных структур вследствие радиотерапии по поводу опухолей головного мозга уровень ТТГ может быть нормальным или даже умеренно повышенным (до 15 мЕд/л) [27, 88], а секреторный ответ ТТГ на введение ТРГ неизменным или несколько отсроченным во времени [90]. В подобных ситуациях единственным указанием на наличие минимального центрального гипотиреоза может быть отсутствие циркадианных колебаний уровня ТТГ [89]. Нарушение суточного ритма секреции ТТГ является наиболее чувствительным маркером вторичной недостаточности функции ЩЖ [88].

Особое клиническое значение может иметь вариабельность уровня ТТГ на фоне ТТГ-супрессивной терапии. Как известно, поддержание ТТГ на уровне менее 0,1 мЕд/л является обязательным условием лечения высокодифференцированного рака ЩЖ [47]. Найдены единичные работы по изучению вариабельности уровня ТТГ на фоне гипертиреоза. В одном из исследований было отмечено, что некоторые пациенты с болезнью Грейвса и узловым токсическим зобом демонстрируют аналогичный лицам с эутиреозом циркадианный ритм секреции ТТГ [30]. Пациенты, включенные в другое исследование, получали ТТГ-супрессивную по поводу дифференцированного рака ЩЖ более полугодом. Уровень ТТГ при суточном мониторинге у 28 пациентов из 30 был ниже минимального, определяемого РИА-методом [11].

Заключение

Вариабельность уровня ТТГ отмечена исследователями достаточно давно и продолжает изучаться до сих пор. В настоящее время на практике не принято учитывать циркадианные колебания секреции ТТГ. В то же время сохранение суточной и индивидуальной вариабельности уровня ТТГ и тиреоидных гормонов при субклинических нарушениях функции ЩЖ на фоне заместительной и супрессивной терапии L-T₄, а также отсутствие циркадианного ритма секреции ТТГ при центральном гипотиреозе требует более пристального внимания. Определение клинической значимости вышеуказанных колебаний приобретает наибольшую актуальность в аспекте проблемы референсного и рекомендуемого для поддержания на фоне заместительной терапии интервалов значений ТТГ.

Список литературы

1. Фадеев В.В. Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения? // Клиническая тиреология. 2004. № 3. С. 5–9.
2. Фадеев В.В. Верхний референсный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения: Отклик на статью Л. Н. Самсоновой и Э. П. Касаткиной “Нормативы уровня ТТГ: современное состояние проблемы” // Пробл. эндокринологии. 2008. № 1. С. 46–50.
3. Adriaanse R., Brabant G., Endert E., Wiersinga W.M. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Cushing’s syndrome // Metabolism. 1994. V. 43(6). P. 782–786.
4. Adriaanse R., Brabant G., Prank K. et al. Circadian changes in pulsatile TSH release in primary hypothyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992. V. 37. P. 504–510.
5. Adriaanse R., Romijn J.A., Endert E., Wiersinga W.M. The nocturnal TSH surge is absent in overt but present in mild primary hypothyroidism and equivocal in central hypothyroidism // Acta Endocrinol. (Copenh). 1992. P. 126206–126212.
6. Asvold B., Vatten L., Nilsen T., Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study // Eur. J. Endocrinol. 2007. V. 156. P. 181–186.
7. Azukizawa M., Mori S., Ohta H. et al. Effect of a single dose of glucocorticoid on the diurnal variations of TSH, thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine and cortisol in normal men // Endocrinol. Jpn. 1979. V. 26. P. 719–723.
8. Azukizawa M., Pekary A.E., Hershman J.M., Parker D.C. Plasma thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine relationships in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976. V. 43. P. 533–542.
9. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. P. 3–126.
10. Bartalena L., Martino E. et al. Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. V. 76 (4). P. 983–987.
11. Bartalena L., Martino E., Falcone M. et al. Evaluation of the nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge, as assessed by TSH ultrasensitive assay, in patients receiving long term L-thyroxine suppression therapy and in patients with various thyroid disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. V. 65(6). P. 1265–1271.
12. Bartalena L., Placidi G.F., Martino E. et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 71(3). P. 650–655.
13. Bolk N., Visser T.J., Kalsbeek A. et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients // Clin. Endocrinol. 2007. V. 66. P. 43–48.
14. Boscato L.M., Stuart M.C. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays // Clin. Chem. 1988. V. 34. P. 27–33.
15. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 633–637.
16. Brabant A., Brabant G., Schuermeyer T. et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin // Acta Endocrinol. 1989. V. 121. P. 95–100.
17. Brabant G., Prank K., Hoang-Vu. C. et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. V. 72. P. 145–150.

18. *Brabant G., Prank K., Ranft U. et al.* Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 70. P. 403–409.
19. *Browning M.C.* Analytical goals for quantities used to assess thyrometabolic status // *Ann. Clin. Biochem.* 1989. V. 26. P. 1–12.
20. *Browning M.C., Ford R.P., Callaghan S.J. et al.* Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results // *Clin. Chem.* 1986. V. 32. P. 962.
21. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. V. 160(4). P. 526–534.
22. *Caron P.J., Nieman L.K., Rose S.R., Nisula B.C.* Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. V. 62. P. 960–964.
23. *Coiro V., Volpi R., Marchesi C. et al.* Influence of residual C-peptide secretion on nocturnal serum TSH peak in well-controlled diabetic patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997. V. 47(3). P. 305–310.
24. *Covinsky M., Laterza O., Pfeifer J.D. et al.* Lamda antibody to *Escherichia coli* produces false-positive results in multiple immunometric assays // *Clin. Chem.* 2000. V. 46. P. 1157–1161.
25. *Custro N., Scafidi V., Notarbartolo A.* Pituitary resistance to thyroid hormone action with preserved circadian rhythm of thyrotropin in a postmenopausal woman // *J. Endocrinol. Invest.* 1992. V. 15(2). P. 121–126.
26. *Darzy K.H., Shalet S.M.* Circadian and stimulated thyrotropin secretion in cranially irradiated adult cancer survivors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 6490–6497.
27. *DeGroot L.J.* Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. P. 151–164.
28. *DeGroot L.J., Mayor G.* Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital // *Am. J. Med.* 1992. V. 93. P. 558–564.
29. *Diez J.J., Iglesias P., Burman K.D.* Spontaneous Normalization of Thyrotropin Concentrations in Patients with Subclinical Hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90(7). P. 4124–4127.
30. *Evans P.J., Weeks I., Jones M.K. et al.* The circadian variation of thyrotrophin in patients with primary thyroidal disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1986. V. 24(4). P. 343–348.
31. *Fatourehchi V., Klee G.G., Grebe S.K. et al.* Effects of Reducing the Upper Limit of Normal TSH Values // *JAMA.* 2003. V. 290(24). P. 3195–3196.
32. *Fisher D.A.* Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations // *Clin. C'hemistij.* 1996. V. 42. P. 135–139.
33. *Feldt-Rasmussen U., Petersen P.H., Blaabjerg O. et al.* Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1980. V. 95. P. 328–334.
34. *Fliers E., Guldenaar S.E., Wiersinga W.M., Swaab D.F.* Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82(12). P. 4032–4036.
35. *Fraser C.G., Petersen P.H., Ricos C. et al.* Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry // *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 1992. V. 30. P. 311.
36. *Geffner D.L., Hershman J.M.* Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism // *Am. J. Med.* 1992. V. 93. P. 61–68.
37. *Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J. et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // *Endocr. Pract.* 2004. V. 10(6). P. 497–501.
38. *Glinoe D.* The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // *Endocrinol. Rev.* 1997. V. 18. P. 404–433.
39. *Glinoe D.* The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy // *Trends Endocrinol. Metab.* 1998. V. 9. N 10. P. 403–411. [RTF bookmark start: BM43][RTF bookmark end: BM43]
40. *Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P. et al.* Regulation of maternal thyroid function during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 71. P. 276.
41. *Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S.* Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. V. 60. P. 655–659.
42. *Hamblin P.S., Dyer S.A., Mohr V.S. et al.* Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. V. 62. P. 717–722.
43. *Hangaard J., Andersen M., Grodum E. et al.* The Effects of Endogenous Opioids and Cortisol on Thyrotropin and Prolactin Secretion in Patients with Addison's Disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84(5). P. 1595–1601.
44. *Hansen P.S., Brix T.H., Iachine I.* Genetic and environmental interrelations between measurements of thyroid function in a healthy Danish twin population // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 292. E765–E770.
45. *Hansen P.S., Brix T.H., Sorensen T.I.A. et al.* Major Genetic Influence on the Regulation of the Pituitary-Thyroid Axis: A Study of Healthy Danish Twins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 1181–1187.
46. *Harel G., Shamoun D.S., Kane J.P. et al.* Prolonged effects of tumor necrosis factor-alpha on anterior pituitary hormone release // *Peptides.* 1995. V. 16(4). P. 641–645.
47. *Harris P.E.* The management of thyroid cancer in adults: a review of new guidelines // *Clin. Med.* 2002. V. 2(2). P. 144–146.
48. *Hennemann G., Docter R., Visser T.J. et al.* Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle // *Thyroid.* 2004. V. 14. P. 271–275.
49. *Hennessey J.V.* Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 2(9). P. 474–475.
50. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 489–499.

51. Huber G., Staub J., Meier C. et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve and Thyroid Antibodies. // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. V. 87(7). P. 3221–3226.
52. Hugues J.N., Burger A.G., Pekary A.E., Hershman J.M. Rapid adaptations of serum thyrotrophin, triiodothyronine and reverse triiodothyronine levels to short-term starvation and refeeding // Acta Endocrinol (Copenh). 1984. V.105(2). P.194–199.
53. Jensen E.A., Petersen P.H., Blaabjerg O., Hegedus L. Consequences of National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) proposal for serum Thyrotrophin (TSH) reference intervals // Abstract Book of 32nd Ann. Meet. Eur. Thyroid Assoc. 2007. P. 44.
54. Jordan V., Grebe S.K., Cooke R.R. et al. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic // Clin. Endocrinol. 1999. V. 50. P. 619–627.
55. Kailajarvi M., Takala T., Gronroos P. et al. Reminders of drug effects on laboratory test results // Clin. Chem. 2000. V. 46. P. 1395–1400.
56. Kaptein E.M., Spencer C.A., Kamiel M.B. et al. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. V. 51. P. 387–393.
57. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2008. V. 18(3). P. 303–308.
58. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Interval between tests and T4 estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrin. Metab. 2008. V. 93. P. 1634–1640.
59. Kricka L.J. Human anti-animal antibody interference in immunological assays // Clin. Chem. 1999. V. 45. P. 942–956.
60. Kusalic M., Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function // J. Psych. Neurosci. 1999. V. 24. P. 227–233.
61. Laurberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays // Thyroid. 1993. V. 3. P. 279–283.
62. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone // Thyroid. 1998. V. 8. P. 909–913.
63. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values // Thyroid. 1997. V. 7(3). P. 411–414.
64. Liewendahl K., Tikanoja S., Mahonen H. et al. Concentrations of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses: role of free fatty acids // Clin. Chem. 1987. V. 33. P. 1382–1386.
65. Lucke C., Hehrmann R. et al. Studies on circadian variations of plasma TSH, thyroxine and triiodothyronine in man // Acta Endocrinol. 1977. V. 86. P. 81–88.
66. Maes M., Mommen K., Hendrickx D. et al. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997. V. 46(5). P. 587–598.
67. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid // Endocr. Rev. 1995. V. 16. P. 686–715.
68. Martel J., Despres N., Ahnadi C.E. et al. Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference // Clin. Chem. Lab. Med. 2000. V. 38. P. 785–793.
69. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F. et al. The effects of Amiodarone on the Thyroid // Endoc. Rev. 2001. V. 22. P. 240–254.
70. Mazzoccoli G., Giuliani A., Carughi S. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature // Neuro Endocrinol. Lett. 2004. V. 25(5). P. 368–372.
71. McDermott M.T., Haugen B.R., Lezotte D.C. et al. Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients // Thyroid. 2001. V.11. P. 757–764.
72. Mendel C.M., Frost P.H., Kunitake S.T. et al. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. V. 65. P. 1259–1265.
73. Meurisse M., Gollogly M.M., Degauque C. et al. Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology, and principles of treatment—review of the literature // World J. Surg. 2000. V. 24. P. 1377–1385.
74. Meyerovitch J., Rotman-Pikielny P., Sherf M. et al. Serum Thyrotropin Measurements in the Community Five-Year Follow-up in a Large Network of Primary Care Physicians // Arch. Intern. Med. 2007. V. 167(14). P. 1533–1538.
75. Nelson J.C., Weiss R.M. The effects of serum dilution on free thyroxine (T4) concentration in the low T4 syndrome of nonthyroidal illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. V. 61. P. 239–46.
76. Nissim M., Giorda G., Ballabio M. et al. Maternal thyroid function in early and late pregnancy // Horm. Res. 1991. V. 36. P. 196–202.
77. Nohr S.B., Jorgensen A., Pedersen K.M. et al. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant TPOAb-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency- is iodine supplementation safe? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. P. 3191–3198.
78. Norden A.G.M., Jackson R.A., Norden L.E. et al. Misleading results for immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor // Clin. Chem. 1997. V. 43. P. 957–962.
79. Pallas D., Koutras D.A., Adamopoulos P. et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? // J. Endocrinol. Invest. 1991. V. 14(9). P. 743–746.
80. Panesar N.S., Li C.Y., Rogers M.S. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women // Ann. Clin. Biochem. 2001. V. 38. P. 329–332.
81. Pekonen F., Alfthan H., Stenman U.H., Ylikorkala O. Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. V. 66. P. 853–856.
82. Persani L., Terzolo M., Asteria C. et al. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. V. 80. P. 2722–2728.
83. Peteranderl C., Antonijevic I.A., Steiger A. et al. Nocturnal secretion of TSH and ACTH in male patients with depression and healthy controls // J. Psychiatr. Res. 2002. V. 36(3). P. 189–96.

84. *Piketty M.L., D'Herbomez M., Le Guillouzic D. et al.* Clinical comparison of three labeled-antibody immunoassays of free triiodothyronine // *Clin. Chem.* 1996. V. 42. P. 933–941.
85. *Rao M.L., Gross G., Strelb B. et al.* Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 1994. V. 35(3). P. 151–163.
86. *Ritter D., Stott R., Grant N., Nahm M.H.* Endogenous antibodies that interfere with Thyroxine fluorescence polarization assay but not with radioimmunoassay or EMIT // *Clin. Chem.* 1993. V. 39. P. 508–11.
87. *Romijn J.A., Adriaanse R., Brabant G.* Pulsatile secretion of thyrotropin during fasting: a decrease of thyrotropin pulse amplitude // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 70. P. 1631–1636.
88. *Rose S.R.* Cranial irradiation and central hypothyroidism. // *TRENDS Endocrinol. Metab.* 2001. V. 12. N 3. P. 97–104.
89. *Rose S.R. et al.* Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. P. 4472–4479.
90. *Rose S.R.* Isolated central hypothyroidism in short stature // *Pediatr. Res.* 1995. V. 38. P. 967–973.
91. *Russell W., Harrison R.F., Smith N. et al.* Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008. V. 93(6). P. 2300–2306.
92. *Samuels M.H., McDaniel P.A.* Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. P. 3700–3704.
93. *Sapin R., Schliener J.L., Kaltenbach G. et al.* Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with non-thyroidal illness and in patients treated with amiodarone // *Ann. Clin. Biochem.* 1995. V. 32. P. 314–324.
94. *Saravanan P., Siddique H. et al.* Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2007. V. 115(4). P. 261–267.
95. *Scobbo R.R., VonDohlen T.W., Hassan M., Islam S.* Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection // *W. V. Med. J.* 2004. V. 100(4). P. 138–42.
96. *Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyan M.* Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays // *Clin. Chem.* 1996. V. 42. P. 141–145.
97. *Stockigt J.R.* Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness // *Clin. Chem.* 1996. V. 42. P. 188.
98. *Surks M., Goswami G., Daniels G.* The Thyrotropin Reference Range Should Remain Unchanged // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90(9). P. 5489–5496.
99. *Surks M., Sievert R.* Drugs and thyroid function. // *NEJM.* 1995. V. 333. P. 1688–1694.
100. *Talbot J.A., Lambert A., Anobile C.J. et al.* The nature of human chorionic gonadotropin glycoforms in gestational thyrotoxicosis // *Clin. Endocrinol.* 2001. V. 55. P. 33–39.
101. *Walsh J.P., Ward L.C., Burke V. et al.* Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91(7). P. 2624–2630.
102. *Wartofsky L. and Dickey R.A.* The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5483–5488.
103. *Wassen F., Moerings E., Van Toor H. et al.* Effects of Interleukin-1P on Thyrotropin Secretion and Thyroid Hormone Uptake in Cultured Rat Anterior Pituitary Cells // *Endocrinol.* 1996. V. 137(5). P. 1591–1598.
104. *Weeke J., Dybkjaer L., Granlie K. et al.* A longitudinal study of serum TSH and total and free iodothyronines during normal pregnancy // *Acta Endocrinol.* 1982. V. 101. P. 531–537.
105. *Weeke J., Gundersen H.J.* Circadian and 30 minutes variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects // *Acta Endocrinol.* 1978. V. 89. P. 659–672.
106. *Weeke J., Laurberg P.* Diurnal TSH variations in hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 43. P. 32–37.
107. *Weibel L., Brandenberger G., Goichot B., Spiegel K., Ehrhart J., Follenius M.* The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers // *Neurosci Lett.* 1995. V. 187. P. 83–86.
108. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 43. N 1. P. 55–68.
109. *Zimmermann R.C., Krahn L.E., Klee G.G. et al.* Prolonged inhibition of presynaptic catecholamine synthesis with alpha-methyl-para-tyrosine attenuates the circadian rhythm of human TSH secretion // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2001. V. 8(3). P. 174–178.