

ЦИРКАДИАНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ТТГ НА ФОНЕ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ

М.А. Свиридонова, А.В. Ильин, В.В. Фадеев

ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

М.А. Свиридонова – аспирантка ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; В.В. Фадеев – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; Ильин А.В. – заведующий гормональной лабораторией ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

В ходе исследования предстояло изучить суточный ритм секреции ТТГ на фоне супрессивной терапии левотиroxинoм. В исследование было включено 17 пациентов, получающих ТТГ-супрессивную терапию препаратами левотиroxина по поводу ДРЩЖ. Возраст исследуемых составил 18–60 лет. Исследование уровней ТТГ проводилось в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 ч одного дня. Медиана уровня ТТГ в утренние часы составила 0,016 мЕд/л, в дневные – 0,015 мЕд/л. Диапазон суточных колебаний в процентном отношении достигал 200% (Ме – 19%). При пограничных значениях ТТГ стабильность адекватной супрессии нарушается. Уточняющим мероприятием в подобных ситуациях может служить исследование уровня ТТГ в другие часы.

Ключевые слова: ТТГ, супрессивная терапия, вариабельность.

Circadian rhythm of TSH secretion during TSH-suppression therapy

М.А. Sviridonova, A.V. Ilyin, V.V. Fadeyev

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

To investigate circadian rhythm of TSH secretion during TSH-suppression therapy. 17 patients taking TSH-suppression therapy, at the age of 18–60 years have been included. Measurements of serum TSH were performed at 8.00–9.00 h and 14.00–16.00 during the day. The median of TSH concentrations in the morning was 0,016 mU/l, at the daytime – 0.015 mU/l. The amplitude of TSH circadian variability reached 200% (Me – 19%). At boundary TSH value stability of TSH-suppression can be broken. As specifying action research in similar situations can be measurement of serum TSH in other time.

Key words: TSH, circadian variability, TSH-suppression therapy.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей эндокринных органов [1]. В алгоритм лечения ДРЩЖ входит супрессивная терапия левотиroxинoм (L-T₄), направленная на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление возможного ТТГ-зависимого роста резидуальных опухолевых клеток. Для большинства пациентов показано достижение уровня ТТГ ≤ 0,1 мЕд/л [3].

В норме секреция тиреотропного гормона (ТТГ) происходит в пульсирующем режиме. Частота и амплитуда пульсации увеличиваются в ночное время. Пиковый уровень приходится на 2–4 ч ночи, минимальный – на послеполуденное время [4].

Найдены единичные работы по изучению вариабельности уровня ТТГ на фоне гипертиреоза.

В одном из исследований было отмечено, что у некоторых пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и узловым токсическим зобом определяется аналогичный лицам с эутиреозом циркадианный ритм секреции ТТГ [2]. Особое клиническое значение может иметь вариабельность уровня ТТГ на фоне ТТГ-супрессивной терапии. Однако современных исследований на эту тему не найдено.

Цель исследования – изучение суточного ритма секреции ТТГ на фоне супрессивной терапии L-T₄.

Материал и методы

В исследование было включено 17 пациентов, получающих ТТГ-супрессивную терапию препаратами L-T₄ по поводу ДРЩЖ. Возраст исследуемых составил 18–60 лет. Критериями исключения явились: гипоталамо-гипофизарные заболевания и ра-

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”.

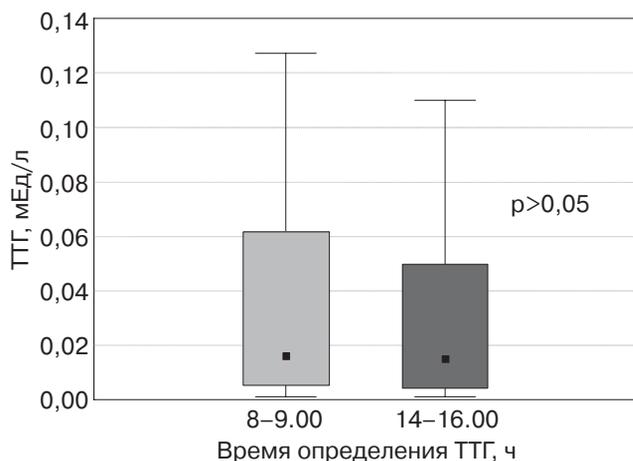


Рис. 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы (Me [25; 75] non-outlier range).

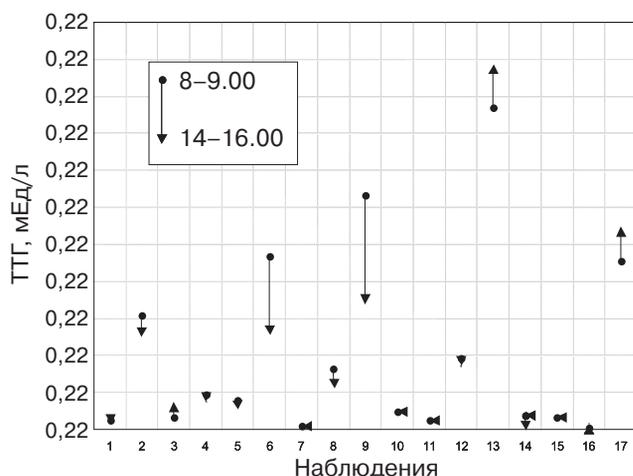


Рис. 2. Диапазон колебаний уровня ТТГ в течение дня.

Таблица. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы, мЕд/л

Время, ч	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
8.00–9.00	17	0,016	0,001	0,174	0,005	0,062
14.00–16.00	17	0,015	0,001	0,198	0,004	0,050

диационное облучение гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе, гиперкортицизм, сахарный диабет и другие тяжелые соматические заболевания, психические заболевания, “ночной” график работы, прием агонистов дофамина, препаратов глюкокортикоидов, анаболических стероидов, соматостатина, гонадотропинов, агонистов/антагонистов гонадолиберина, психотропных препаратов.

Изучение циркадианной вариабельности уровня ТТГ проводилось путем исследования сыворотки крови в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 ч одного и того же дня. Исследование уровня ТТГ выполнялось в лаборатории гормонального анализа ФГУ “ЭНЦ” мето-

дом усиленной хемилюминисценции на автоматическом анализаторе Architect (фирма Abbott Diagnostics, Лос-Анджелес, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [25, 75] и диапазон min-max. Для сравнения зависимых выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона (W). Для оценки значимости различий частот в зависимых группах использовался критерий Макнемара. Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты исследования циркадианной вариабельности уровня ТТГ

У 10 пациентов (58,8%) уровни ТТГ при определении в дневные часы оказались ниже утренних, у 5 пациентов (29,4%) – выше, у 2 (11,8%) остались неизменными. Медиана концентраций ТТГ в утренние часы составила 0,016 мЕд/л, крайним квартилям соответствовали 0,005 и 0,062 мЕд/л. Медиана уровней ТТГ в дневные часы оказалась немного ниже – 0,015 мЕд/л, крайние квартили составили 0,004 и 0,05 мЕд/л (табл., рис. 1). Различия между группами по критерию Вилкоксона оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Диапазон колебаний составил (-0,06)-(0,02) мЕд/л (Me – (-0,001) мЕд/л) (рис. 2). В процентном отношении от уровней ТТГ в утренние часы его концентрации в дневное время отличались на (-50) – 200% (Me – (-19%).

Корреляций между величинами колебаний уровней ТТГ и их утренними и дневными концентрациями выявлено не было ($p > 0,05$).

В одном случае уровень ТТГ в утренние часы превышал пороговое значение 0,1 мЕд/л, а в дневные – оказался ниже 0,1 мЕд/л. Еще в одном случае уровень ТТГ в утренние часы, удовлетворяющий требованиям супрессивной терапии, в дневные часы превышал 0,1 мЕд/л. Статистически значимых различий по распространенности неудовлетворительной ТТГ-супрессии в разные часы выявлено не было (критерий Макнемара $\chi^2 = 9,6$, $p = 0,002$, $\chi^2 = 0,5$, $p = 0,48$).

Обсуждение

Как известно, поддержание ТТГ на уровне менее 0,1 мЕд/л является обязательным условием лече-

ния высокодифференцированного РЩЖ у большинства пациентов [2]. Результаты нашего исследования демонстрируют достаточно выраженную циркадианную вариабельность уровня ТТГ на фоне супрессивной терапии левотироксина, достигающую 200%. Несмотря на это, достоверных различий по распространенности неудовлетворительного подавления уровня ТТГ в утренние и дневные часы выявлено не было. В то же время нельзя не отметить пациентов, уровень ТТГ которых в одни часы превосходил пороговый уровень 0,1 мЕд/л, а в другие — удовлетворял требованиям супрессивной терапии. Подобные наблюдения свидетельствуют о том, что при пограничных значениях ТТГ стабильность супрессии нарушается. Уточняющим мероприятием

в подобных ситуациях может служить исследование уровня ТТГ в другие часы.

Список литературы

1. *Coleman P.M., Babb P., Damielky P.* et al. Cancer Survival Trends in England and Wales 1971–1995 // *Deprivat. NHSReg. Ser. SMPS.* 1999. N61. P. 471–478.
2. *Evans P.J., Weeks I., Jones M.K.* et al. The circadian variation of thyrotrophin in patients with primary thyroidal disease // *Clin. Endocrinol.* 1986. V. 24(4). P. 343–348.
3. *Harris P.E.* The management of thyroid cancer in adults: a review of new guidelines // *Clin. Med.* 2002. V. 2(2). P. 144–146.
4. *Persani L., Terzolo M., Asteria C.* et al. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1995. V. 80. P. 2722–2728.