

ЦИРКАДИАННАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ТТГ У ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ГИПОТИРЕОЗА

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

ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

М.А. Свиридонова — аспирантка ФГУ “ЭНЦ”; В.В. Фадеев — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГУ “ЭНЦ”; А.В. Ильин — заведующий гормональной лабораторией ФГУ “ЭНЦ”

В ходе работы предстояло дать оценку клинической значимости циркадианной и индивидуальной вариабельности уровня тиреотропного гормона на фоне заместительной терапии гипотиреоза. В исследование были включены 22 пациента, получающие препараты L-T₄ с заместительной целью в возрасте 18–60 лет. Исследование уровня тиреотропного гормона проводилось в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 ч одного дня, а также в 8.00–9.00 ч через 4–6 нед. Медиана уровня тиреотропного гормона в утренние часы составила 3,3 мЕд/л, в дневные часы — 2,2 мЕд/л. Диапазон суточных колебаний в процентном отношении достигал 65% (медиана -31,2%). В соответствии с действующим референсным интервалом недостаточная компенсация гипотиреоза (ТТГ > 4 мЕд/л) в утренние часы определялась у 45,5% включенных в исследование лиц, а в дневные — у 9%. В соответствии с предлагаемым целевым интервалом 0,4–2,5 мЕд/л в утренние часы недостаточная компенсация гипотиреоза (ТТГ > 2,5 мЕд/л) определялась у 54,5% лиц, а в дневные — у 40%. Уровни тиреотропного гормона через 4–6 нед отличались от исходных на (-95)–95%. В соответствии с референсным диапазоном 0,4–4,0 мЕд/л через 4–6 нед недостаточная компенсация гипотиреоза определялось у 21,4%, а в соответствии с предлагаемым целевым интервалом 0,4–2,5 мЕд/л — у 35,7%. Основное внимание в оценке адекватности заместительной терапии гипотиреоза уделяется определению утреннего уровня тиреотропного гормона. Очевидные сложности поддержания концентраций тиреотропного гормона существуют как в пределах интервала 0,4–4,0 мЕд/л, так и в предлагаемом целевом диапазоне.

Ключевые слова: ТТГ, св. Т₄, св. Т₃, референсный интервал, гипотиреоз, вариабельность, заместительная терапия L-T₄.

Circadian and individual variability of TSH level in patients received replacement therapy for primary hypothyroidism

M.A. Sviridonova, A.V. Ilyin, V.V. Fadeyev

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

Objective: to investigate circadian and individual variability of TSH level in patients taking LT₄-replacement therapy for primary hypothyroidism. Methods. 22 patients taking LT₄-replacement 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 and at 8.00–9.00 h in 4–6 weeks. Results. The median of TSH concentrations in the morning was 3.3 mU/l, at the daytime — 2.2 mU/l ($p < 0.05$). The amplitude of TSH circadian variability reached 65% (Me-31.2%). According to the current TSH target ranges (0.4–4.0 mU/l) replacement therapy of 45.5% participants in the morning and 9% participants at the daytime has appeared inadequate. According to the proposed TSH target ranges (0.4–2.5 mU/l) 54.5% participants in the morning and 40% participants at the daytime had no hypothyroidism compensation. TSH levels in 4–6 weeks differed from initial on (-95)–95%. In 4–6 weeks replacement therapy has appeared inadequate in 21.4% participants according to the current TSH target ranges and in 35.7% participants according to the proposed TSH target ranges. Conclusion. The leading role in an estimation of adequacy of LT₄ replacement therapy is played by morning TSH level. Difficulties of maintenance of TSH concentration exist both within current and proposed target range.

Key words: TSH, variability, reference interval, primary hypothyroidism, replacement therapy.

Введение

Гипотиреоз занимает одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии [8]. При манифестном гипотиреозе показано назначение заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Маркером адекватности дозировок является уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Однако, несмотря на очевидную простоту как самой терапии, так и методов ее контроля, значительная доля пациентов находится в состоянии декомпенсации заболевания (до 62%) [2].

Наряду с неверными рекомендациями специалистов, низкой комплаентностью и особенностями психологического состояния пациентов, фактором, определяющим сложность подбора дозы L-тироксина (L-T₄), вероятно, является вариабельность уровня ТТГ. Установлено, что его циркадианная вариабельность на фоне заместительной терапии L-T₄ аналогична таковой при нормальной функции ЩЖ [5, 7].

В последнее время в литературе активно обсуждается вопрос о целевом уровне ТТГ на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Предпосылками этому послужили результаты популяционных исследований, показавших, что у большинства здоровых людей уровень ТТГ находится в пределах от 0,5 до 2,0 мЕд/л [3]. Однако лишь единичные проспективные работы выявили преимущества поддержания низконормального уровня ТТГ [1, 6]. Кроме того, в случае сужения целевого диапазона для уровня ТТГ следует ожидать закономерного повышения клинической значимости его вариабельности и, как следствие, роста распространенности декомпенсаций гипотиреоза.

Цель исследования — оценить клиническую значимость циркадианной и индивидуальной вариабельности ТТГ на фоне заместительной терапии гипотиреоза.

Материал и методы

В исследование были включены 22 пациента, получающих L-T₄ с заместительной целью. Возраст исследуемых составил 18–60 лет. Критериями исключения явились диффузный/узловой зоб ЩЖ, гипоталамо-гипофизарные заболевания и радиационное облучение гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе, гиперкортицизм, сахарный диабет (СД) и другие тяжелые соматические заболевания, психические заболевания, «ночной» график работы, прием агонистов дофамина, препаратов глюкокортикоидов (ГК), анаболических стероидов, соматостатина, гонадотропинов, агонистов/антагонистов гонадолиберина, психотропных препаратов.

Для изучения циркадианной вариабельности ТТГ исследование сыворотки крови проводилось

в 8.00–9.00 и 14.00–16.00 ч в течение одного дня. Для изучения индивидуальной вариабельности исследование уровня ТТГ проводилось в 8.00–9.00 ч через 4–6 нед (без изменения доз и режима приема L-T₄).

Исследование уровня ТТГ в сыворотке крови выполнялось методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (фирма Abbott Diagnostics, Лос-Анджелес, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., версия 6.0, 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 использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (в независимых группах) и Макнемара (в зависимых группах). Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Для коэффициента корреляции рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты исследования циркадианной вариабельности

У всех 22 лиц, включенных в данную группу, уровни ТТГ при определении в дневные часы оказались ниже утренних. Медиана концентраций ТТГ в утренние часы составила 3,27 мЕд/л, крайним квартилям соответствовали 1,42 и 5,15 мЕд/л. Медиана уровней ТТГ в дневные часы оказалась ниже — 2,18 мЕд/л, крайние квартили составили 1,03 и 3,37 мЕд/л (табл. 1, рис. 1). Различия между группами по критерию Вилкоксона явились статистически значимыми ($p = 0,00004$). Диапазон колебаний составил (-9,87)–(-0,02) мЕд/л (медиана — (-0,82) мЕд/л) (рис. 2). В процентном отношении от уровней ТТГ в утренние часы его концентрации в дневное время снизились на 31,2% [-64,7; 1,8].

Кроме того, между величинами колебаний уровней ТТГ и их утренними концентрациями была выявлена сильная положительная корреляция (коэффициент корреляции Спирмена — $r = 0,86$; $p = 0,000$; 95% ДИ 0,66–0,94), а их дневными уровнями — умеренная корреляция (коэффициент корреляции

Таблица 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы, мЕд/л

Время, ч	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
8.00–9.00	22	3,27	0,33	15,25	1,42	5,15
14.00–16.00	22	2,18	0,25	5,80	1,03	3,37

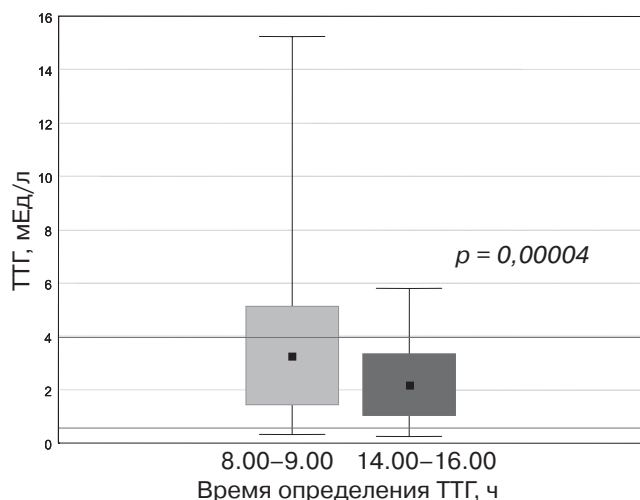


Рис. 1. Уровни ТТГ в утренние и дневные часы (Ме [25; 75] min-max).

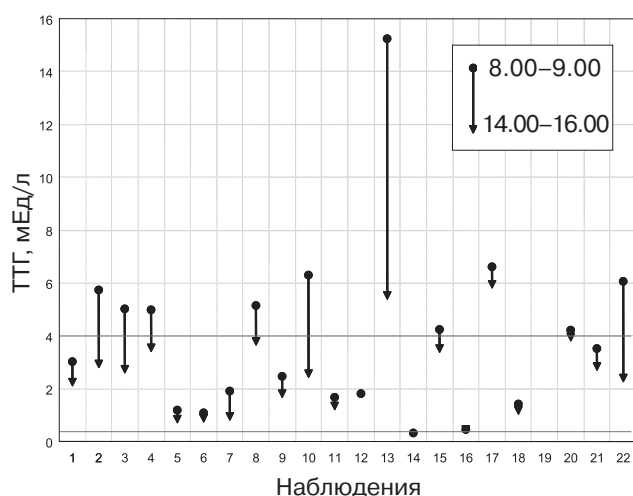


Рис. 2. Диапазон колебаний уровня ТТГ в течение дня.

Спирмена — $r = 0,6$, $p = 0,0034$; 95% ДИ 0,2–0,82) (рис. 3, 4).

В связи с актуальностью вопроса о целесообразности снижения верхнего норматива уровня ТТГ нами был дополнительно рассмотрен диапазон его концентраций 0,4–2,5 мЕд/л.

В соответствии с действующим референсным интервалом 0,4–4 мЕд/л в утренние часы у 10 включенных в исследование лиц (45,5%) определялась недостаточная компенсация гипотиреоза (ТТГ > 4 мЕд/л), а в дневные — у 2 (9%) (рис. 5). В соответствии с предлагаемым целевым интервалом 0,4–2,5 мЕд/л в утренние часы недостаточная компенсация гипотиреоза (ТТГ > 2,5 мЕд/л) определялась у 12 лиц (54,5%), а в дневные — у 9 (40%) (рис. 6).

Передозировка препаратов L-T₄ (ТТГ < 0,4 мЕд/л) была выявлена у одного пациента (4,5%) в утренние часы и двух пациентов (9%) в дневное время.

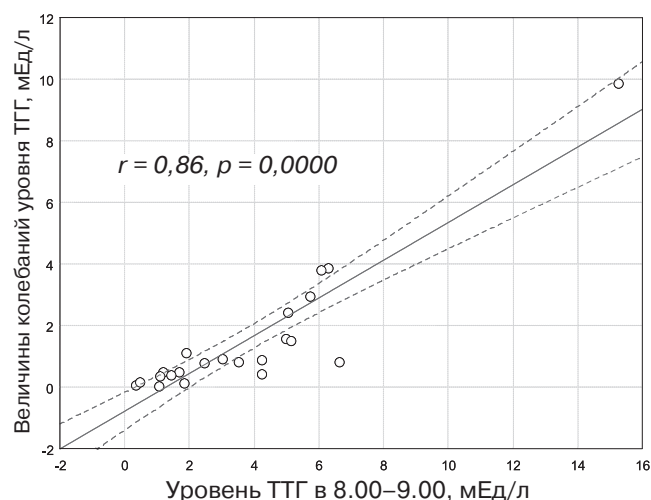


Рис. 3. Зависимость величин колебаний уровня ТТГ в течение дня от его утреннего уровня.

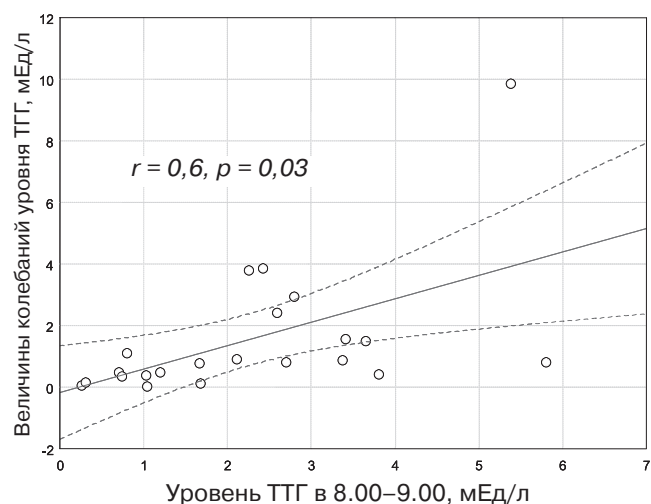


Рис. 4. Зависимость величин колебаний уровня ТТГ в течение дня от его дневного уровня.

По распространенности недостаточной компенсации гипотиреоза в утренние и дневные часы при использовании действующего референсного интервала были выявлены статистически значимые различия (Макнемара $\chi^2 = 5,8$; $p = 0,016$; $\chi^2 = 6,2$, $p = 0,013$). Различия при использовании референсного диапазона 0,4–2,5 мЕд/л в утренние и дневные часы явились статистически незначимыми (Макнемара $\chi^2 = 1,33$, $p = 0,25$; $\chi^2 = 0,00$, $p = 1,00$). Статистически достоверные различия по распространенности недостаточной компенсации гипотиреоза были получены при использовании разных референсных интервалов в утренние часы (χ^2 с поправкой Йетса — 12,1; $p = 0,0005$). Однако в дневные часы различия оказались статистически не достоверными (χ^2 с поправкой Йетса — 1,06; $p = 0,3$). Кроме того, не было получено статистически значимых различий по распространенности недостаточной компенсации

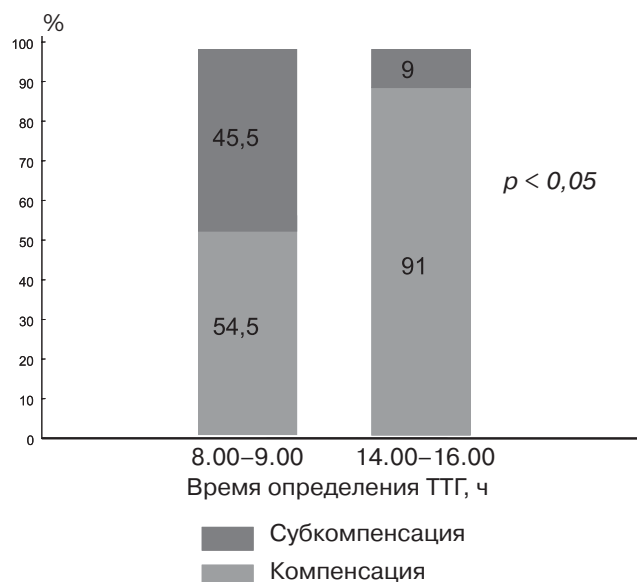


Рис. 5. Распространенность недостаточной компенсации гипотиреоза в разные часы при использовании референсного интервала 0,4–4 мЕд/л.

гипотиреоза в утренние часы в соответствии с референсным диапазоном 0,4–4 мЕд/л и в дневные часы в соответствии с интервалом 0,4–2,5 мЕд/л (Макнемара $\chi^2 = 0,21$, $p = 0,65$; $\chi^2 = 0,00$, $p = 1,00$).

Результаты исследования индивидуальной variability

Характеристики выборок, полученных при сравнении уровней ТТГ, определенных в утренние часы с интервалами 4–6 нед, представлены в табл. 2.

При проведении парных сравнений по критерию Вилкоксона различия между группами явились статистически не значимыми ($p = 0,36$). Уровни ТТГ через 4–6 нед оказались ниже исходных у 7 лиц, выше также у 7 лиц. Диапазон колебаний составил (-14,6)–1,6 мЕд/л (медиана – (-0,01) мЕд/л) (рис. 7). В процентном отношении от исходных уровней ТТГ его концентрации через 4–6 нед отличались на (-96)–95% (медиана – (-0,96)).

Между величинами колебаний уровней ТТГ и их исходными концентрациями была выявлена умеренная положительная корреляция (коэффициент корреляции Спирмена – $r = 0,68$; $p = 0,008$; 95% ДИ 0,17–0,9).

Таблица 2. Уровни ТТГ исходно и через 4–6 нед (мЕд/л)

Время, ч	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Исходно	22	3,27	0,33	15,24	1,42	5,15
Через 4–6 нед	14	1,87	0,38	5,85	1,73	3,27

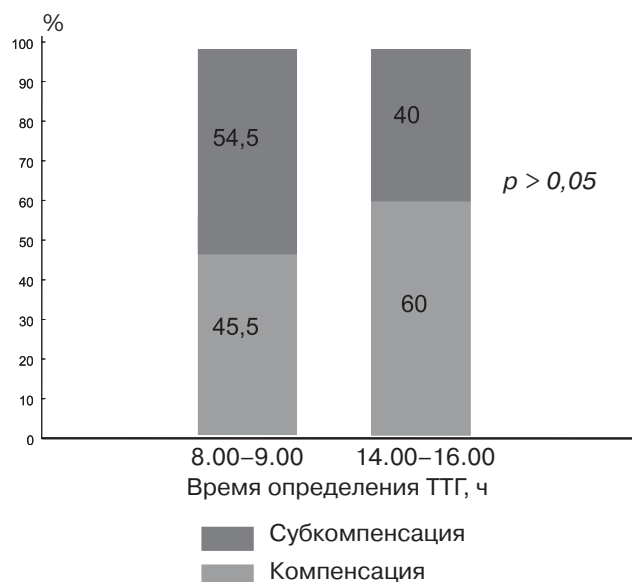


Рис. 6. Распространенность недостаточной компенсации гипотиреоза в разные часы при использовании целевого интервала 0,4–2,5 мЕд/л.

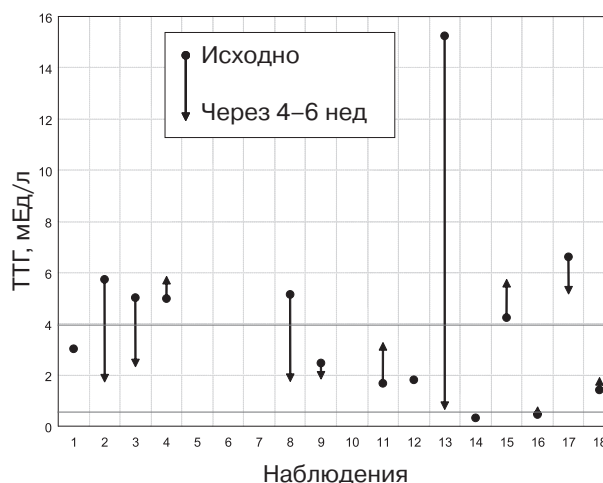


Рис. 7. Диапазон колебаний уровня ТТГ в течение 4–6 нед.

В соответствии с референсным диапазоном 0,4–4 мЕд/л из 14 оставшихся в исследовании лиц через 4–6 нед недостаточная компенсация гипотиреоза определялась лишь у 3 лиц (21,4%), а в соответствии с предлагаемым целевым интервалом 0,4–2,5 мЕд/л – у 5 пациентов (35,7%) (рис. 8, 9).

Однако статистически значимых различий по распространенности недостаточной компенсации гипотиреоза через 4–6 нед при использовании разных целевых интервалов получено не было (χ^2 с поправкой Йетса – 3,77; $p = 0,052$). При сравнении групп исходно и через 4–6 нед при использовании обоих референсных диапазонов по критерию Макнемара статистически значимых различий между группами получено не было ($p > 0,05$).

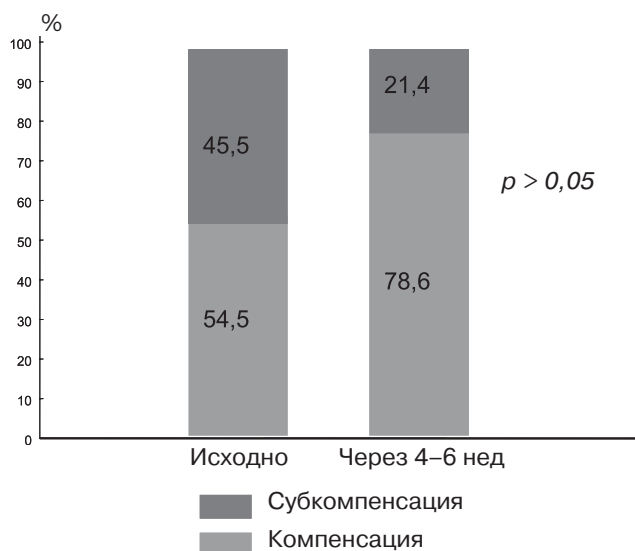


Рис. 8. Распространенность недостаточной компенсации гипотиреоза исходно и через 4–6 нед при использовании референсного интервала для уровня ТТГ 0,4–4 мЕд/л.

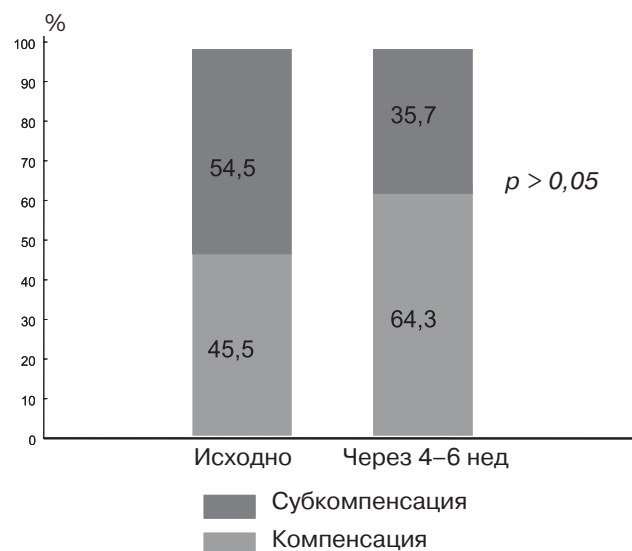


Рис. 9. Распространенность недостаточной компенсации гипотиреоза исходно и через 4–6 нед при использовании целевого интервала для уровня ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л.

Обсуждение результатов

По данным литературы, доля пациентов с неадекватно компенсированным гипотиреозом составляет 32,5–62% [2]. В нашем исследовании в утренние часы доля пациентов с уровнем ТТГ > 4 мЕд/л составила 45,5%, а с уровнем ТТГ $< 0,4$ мЕд/л – 4,5%. Необходимо отметить, что в течение дня указанное распределение претерпело существенные изменения: распространенность недостаточной компенсации гипотиреоза снизилась до 9%, а частота передозировок возросла до 9%. В основе указанных наблюдений лежит сохранение циркадианных колебаний уровня ТТГ, диапазон которых среди включенных в исследование пациентов достигал 64% (медиана – 31,2%).

Обращает на себя внимание выраженная корреляция между диапазоном циркадианных колебаний и утренним уровнем ТТГ, а также умеренная взаимосвязь с дневными концентрациями ТТГ. Закономерно предположить ведущую роль утреннего уровня ТТГ в оценке адекватности заместительной терапии гипотиреоза.

Отсутствие статистически значимых различий в распространенности недостаточной компенсации гипотиреоза в утренние часы в соответствии с референсным диапазоном 0,4–4 мЕд/л и в дневные часы в соответствии с интервалом 0,4–2,5 мЕд/л может свидетельствовать в пользу сужения целевого интервала для уровня ТТГ в дневное время.

Несмотря на отсутствие изменений в дозах и режиме приема L-T₄ вариабельность уровня ТТГ при определении через 4–6 нед приближалась

к 100%. Отдельного внимания заслуживают оставшиеся в исследовании пациенты с исходным уровнем ТТГ, превышающим 4 мЕд/л ($n = 7$). У 4 (57%) из них уровень ТТГ через 4–6 нед оказались в интервале 0,4–2,5 мЕд/л, что указывает на сложности поддержания концентраций ТТГ как в пределах 0,4–4 мЕд/л, так и в предлагаемом целевом интервале.

Более того, в случае сужения целевого интервала для уровня ТТГ и закономерного стремления специалистов к повышению доз L-T₄ (препарата с узким терапевтическим диапазоном [4]) следует ожидать повышения распространенности ятрогенного гипертиреоза.

В заключение хотелось бы отметить, что возможные последствия сужения целевого интервала для уровня ТТГ противоречивы, а при отсутствии достоверных доказательных данных о патологическом значении уровня ТТГ в интервале 2,5–4 мЕд/л предложение по изменению границ целевого диапазона кажется неоправданным.

Список литературы

1. Мануйлова Ю.А. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации: Авторефер. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Моргунова Т., Мануйлова Ю., Фадеев В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации // Клин.-экспер. тиреоидол. 2007. №3. С. 12–25.
3. 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.
4. *Hennessey J.V.* Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 2(9). P. 474–475.
 5. *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.
 6. *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.
 7. *Weeke J., Laurberg P.* Diurnal TSH variations in hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1996. V. 43. P. 32–37.
 8. *Vanderpump M., Tunbridge W., French J.* et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Whickham survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 43(1). P. 55–68.