

НОРМА И ПАТОЛОГИЯ В ТИРЕОИДОЛОГИИ: СИМПОЗИУМ КОМПАНИИ “БЕРЛИН-ХЕМИ” НА ВСЕРОССИЙСКОМ КОНГРЕССЕ “СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ”

Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, Е.А. Трошина

Всероссийский конгресс “Современные технологии в эндокринологии” (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия) состоялся в Москве 23–26 ноября 2009 г. На конгрессе обсуждались вопросы эпидемиологии, генетики, ранней диагностики, профилактики и современных методов лечения различных заболеваний эндокринной системы.

Открывая конгресс, главный эндокринолог Минздравсоцразвития РФ академик РАН и РАМН И.И. Дедов подчеркнул, что начатая в 2009 г. программа Минздравсоцразвития по формированию у населения приоритетов здорового образа жизни в первую очередь направлена на профилактику заболеваний. Эффективная профилактика многих эндокринопатий, как первичная, так и вторичная, — важнейшая составляющая клинической и фундаментальной эндокринологии, а высокотехнологичная медицинская помощь в эндокринологии открывает новые научные и практические перспективы.

Именно в этом контексте был организован сателлитный симпозиум компании “Берлин-Хеми” “Норма и патология в тиреоидологии”, который состоялся во второй день конгресса и собрал большую аудиторию врачей-эндокринологов. Председатель симпозиума, член-корр. РАМН, профессор Мельниченко Г.А. отметила, что инновационные технологии в эндокринологии, внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения патологии щитовидной железы (ЩЖ) невозможны без оценки и осмысления с точки зрения доказательной медицины фармакокинетики и фармакодинамики препаратов тиреоидных гормонов, назначаемых в качестве заместительной и супрессивной терапии, новых рекомендаций по адекватному потреблению йода, в том числе беременными и кормящими женщинами, а также нормативов тиреотропного гормона (ТТГ).

Свой доклад “Норма, патология и референсные диапазоны в практике эндокринолога” Г.А. Мельниченко начала с определения понятий референсного

диапазона, дискриминационного показателя и целевого терапевтического диапазона (табл. 1).

В современной клинической медицине, в которой все большее значение имеют данные лабораторных и инструментальных методов, разграничение этих понятий имеет большое значение. В медицинских кругах широко используется понятие “норма”, под которой, как правило, подразумевается отсутствие болезни (патологии). Тем не менее узкое восприятие показателя как-то “нормальным” или “ненормальным”, лишь только потому что он находится в тех рамках (границах), которые предлагает гормональная лаборатория, зачастую приводит к гипердиагностике эндокринных заболеваний. Предлагаемые референсные диапазоны берут свои истоки в эпидемиологических исследованиях, в которые, как правило, включается референсная популяция, где отсутствуют лица с какими-либо заболеваниями или факторами, даже косвенно влияющими на результаты теста. В своей клинической деятельности врач сталкивается с совершенно другими ситуациями: большинство пациентов имеют сопутствующие заболевания, а также факторы, которые могут кардинально изменить отношение к референсным диапазонам, начиная с приема многочисленных лекарственных препаратов и заканчивая беременностью. Указанные противоречия разбирались на примере критериев диагностики зоба у детей и взрослых. Дискуссии о критериях диагностики зоба продолжаются с конца 60-х годов, когда для оценки объема ЩЖ стало использоваться УЗИ (табл. 2).

Если критерии диагностики зоба у взрослых в общем и целом принимаются большинством эндокринологов, то диагностика зоба у детей остается большой проблемой. Экстраполирование на клиническую практику критериев диагностики зоба у детей, которые разработаны для эпидемиологических исследований выраженности йодного дефицита, зачастую приводит к гипердиагностике зоба. Большие

Адрес для корреспонденции: Мельниченко Галина Афанасьевна — доктор мед. наук, член-корр. РАМН, директор Института Клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра.
E-mail: Melnich@endocrincentr.ru

Таблица 1. Базовые понятия клинической эпидемиологии

Референсный диапазон	Интервал, в котором находится 95% показателей в здоровой популяции
Дискриминационный показатель	Точка разделения для принятия клинического решения о разграничении нормы и патологии
Целевой терапевтический диапазон	Диапазон, поддержание в котором того или иного показателя при заболеваниях имеет доказанные преимущества для пациента

Таблица 2. История изучения объема ЩЖ

Y. Fujimoto et al. (1967)	Первое описание визуализации ЩЖ
L. Hegedüs et al. (1974)	Первое описание расчета объема ЩЖ
J. Brunn et al. (1981)	Уточненная формула расчета объема ЩЖ
R. Gütekunst (1991–1993)	Эпидемиологические нормативы для детей
F. Delange (1997)	Эпидемиологические нормативы для детей
M.B. Zimmermann (2001)	Эпидемиологические нормативы для детей

проспективные исследования, которые бы отслеживали “катамнез” зоба, а точнее, естественную динамику объема ЩЖ у детей, вплоть до взрослого возраста, отсутствуют. В этой связи достаточно сложно судить о реальном патологическом значении небольшого увеличения ЩЖ у детей, которое выявляется по тем или иным эпидемиологическим критериям.

Далее Г.А. Мельниченко остановилась на проблеме клинического использования референсных диапазонов для ряда гормональных показателей. Первый фактор, имеющий огромное медико-социальное значения и последствия которого трудно переоценить, заключается в том, что до 30% лабораторных исследований, проводимых в мире, неоправданны. В России эта цифра может достигать до 80%. Именно это и создает многие проблемы интерпретации результатов гормональных исследований. В той ситуации, когда конкретное и необходимое лабораторное исследование предпринимается у пациента с симптомами какого-то заболевания (например, с симптомами тиреотоксикоза), вероятность обнаружения пограничного изменения исследуемого показателя на несколько порядков ниже, чем в ситуации, когда исследование делается “на всякий случай” пациенту, не предъявляющему каких-либо жалоб. В общей популяции совершенно здоровых людей как минимум у 5% из них лабораторные показатели отклоняются от референсного диапазона, что, само по себе, следует из определения последнего. Таким образом, если пациенту одновременно провести 20 лабораторных тестов, то как минимум один из них, исходя из простых расчетов, “имеет право” быть отклоненным. Ситуация в значительной степени усугубляется, когда само лабораторное исследование методически сложно, а порой с высокой вероятностью сопровождается артефактами. В качестве примера было приведено определение уровня тестостерона, пролактина, 17-гид-

роксипрогестерона и ряда других гормонов. В заключение доклада были сделаны следующие выводы:

1. Объем и порядок лабораторных исследований диктуются конкретной клинической необходимостью. При этом на первый план должны выходить наиболее информативные для тестируемой клинической гипотезы исследования.
2. В первую очередь должна тестироваться наиболее вероятная и наиболее значимая с позиций угроз для пациента диагностическая гипотеза.
3. Обновляемые по мере поступления новой информации рекомендации профессиональных ассоциаций должны четко ранжировать показания к тем или иным исследованиям.
4. Специалисты по лабораторной и инструментальной диагностике — полноправные участники диагностического поиска и консультанты при расхождении ожидаемого и полученного результата.
5. Врач-клиницист должен быть осведомлен о потенциальных “слабых местах” и искажениях исследуемых параметров на преаналитическом этапе исследования.
6. Полученные результаты следует рассматривать в контексте всего комплекса проблем пациента.

Второй доклад “Проблемы референсного диапазона для уровня ТТГ” был сделан профессором В.В. Фадеевым. Докладчик начал с того, что определение уровня ТТГ является:

- 1) самым частым гормональным исследованием, среди проводимых в клинической медицине;
- 2) самым точным тестом для оценки функции ЩЖ;
- 3) одним из самых часто отклоняющихся от референсного диапазона параметром среди других гормональных исследований;
- 4) одним из самых обсуждаемых в эндокринологической литературе гормональных параметров.

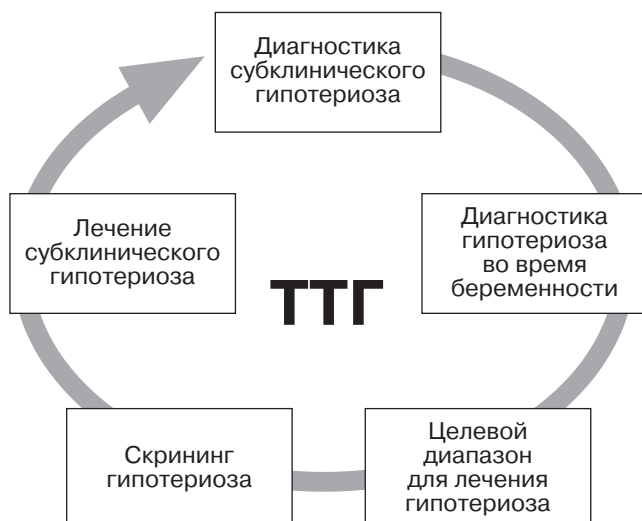


Рис. 1. Проблемы референсного диапазона для уровня ТТГ.

Основные проблемы референсного диапазона для уровня ТТГ так или иначе связаны с диагностикой субклинического гипотиреоза (рис. 1). Референсный диапазон для ТТГ, который предлагается большинством производителей тест-систем для его определения, составляет 0,4–4,0 мЕд/л. Тем не менее за последние 10 лет, начиная с проспективного Викгемского исследования (Vanderpump M. et al., 1995) и заканчивая американским исследованием NHANES III (Surks M. et al., 2005) и европейским SHIP-1 (Völzke H., 2005), было показано, что (рис. 2):

- 1) у большинства здоровых людей без патологии ЩЖ уровень ТТГ не превышает 2,0–2,5 мЕд/л;
- 2) высокая частота носительства антител к ЩЖ определяется у лиц с ТТГ более 2,0 мЕд/л;
- 3) повышенный риск развития гипотиреоза присутствует у лиц с ТТГ более 2,0 мЕд/л.

В этой связи логично предположить целесообразность сужения референсного диапазона исходя из его определения (табл. 1). Тем не менее оправдано ли это с медико-социальной и простой клинической позиции, поскольку:

- 1) пока отсутствуют доказательства необходимости заместительной терапии субклинического

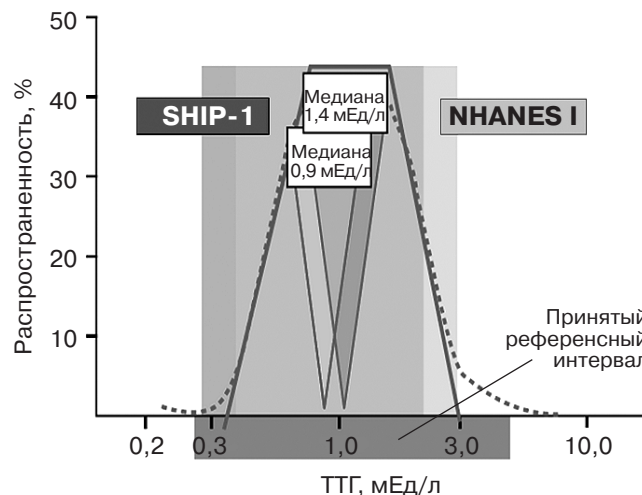


Рис. 2. Процентное распределение различных концентраций ТТГ в здоровой популяции (Hollowell J.G. et al., 2002; Völzke H et al., 2005).

гипотиреоза при ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л, не говоря уже о ситуации, когда ТТГ находится в интервале 2,0–4,0 мЕд/л;

- 2) врачи и пациенты склонны рассматривать отклонение от референсного диапазона как патологию (болезнь), требующую клинического вмешательства;
- 3) значительное увеличение числа “больных” с повышенным уровнем ТТГ.

Все эти вопросы так или иначе упираются в проблему недоказанности целесообразности назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе, на чем подробно остановился докладчик (табл. 3).

Ситуацией, которая практически однозначно требует назначения заместительной терапии левотироксином, по-прежнему остается повышение уровня ТТГ более 10,0 мЕд/л, в связи с чем дискриминационным показателем для уровня ТТГ следует признать именно это значение, хотя во многих случаях в индивидуальном порядке терапия может быть показана уже при субклиническом гипотиреозе с уровнем ТТГ в пределах 4,0–10,0 мЕд/л (рис. 3). Еще менее разработанным представляется вопрос о целевом диапазоне для уровня ТТГ при заместительной тера-

Таблица 3. Доказательная база неблагоприятных последствий субклинического гипотиреоза

Осложнение	Доказательства взаимосвязи	Данные о преимуществах назначения L-T4
Прогрессирование гипотиреоза до явного	Хорошие	Противоречивы
Отдаленный сердечно-сосудистый прогноз	Недостаточные	Нет данных
Холестерин ↑, ЛПНП ↑	Недостаточные	Недостаточно
Диастолическая дисфункция	Недостаточные	Недостаточно
Симптомы гипотиреоза	Недостаточные	Недостаточно
Психиатрические симптомы	Недостаточные	Недостаточно

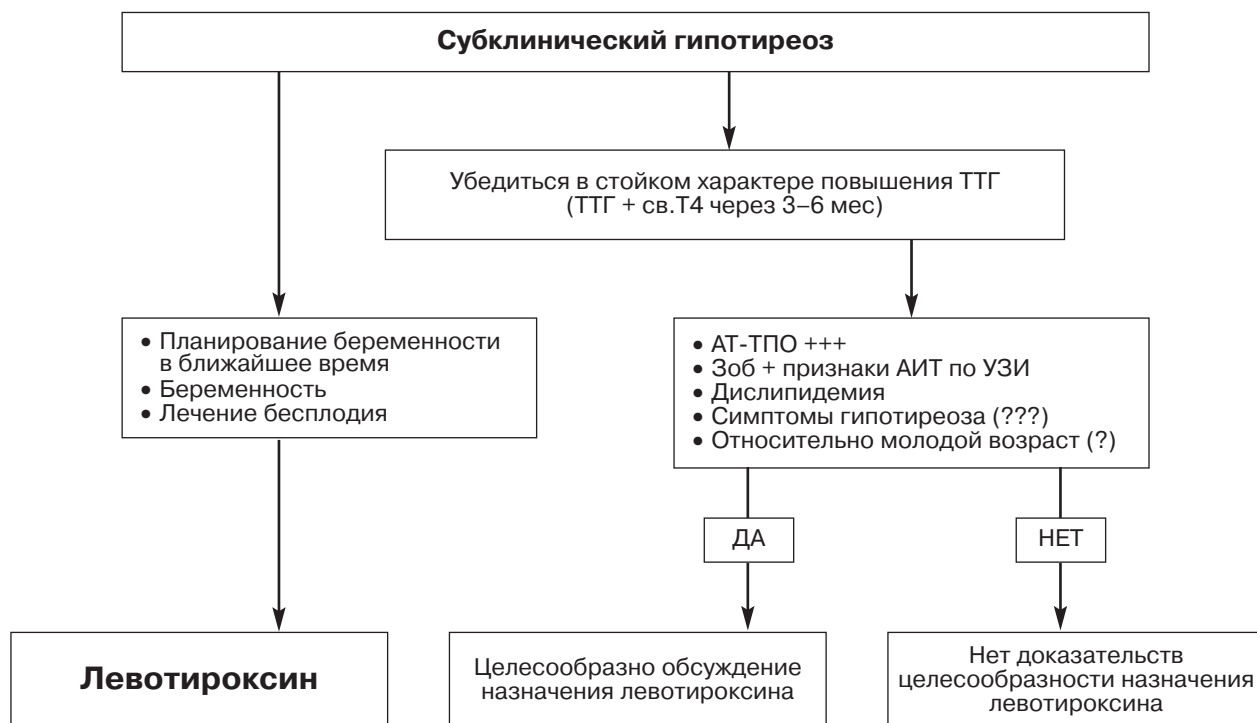


Рис. 3. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза (Фадеев В.В., 2008).

пии, когда пациент уже получает левотироксин по поводу гипотиреоза. Действительно, если исходить из результатов обсуждавшихся эпидемиологических исследований, низконормальный ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л) может иметь определенные преимущества, и у части пациентов его поддержание в этом диапазоне сопровождается купированием ряда симптомов гипотиреоза и нормализацией ряда лабораторных параметров (дислипидемия). Тем не менее проспективных исследований, подтверждающих эту гипотезу, до сегодняшнего дня не опубликовано, в связи с чем целевой терапевтический диапазон для уровня ТТГ на фоне заместительной терапии гипотиреоза целесообразно сохранить в пределах 0,4–4,0 мЕд/л (табл. 4).

Доклад профессора Е.А. Трошиной был посвящен не менее актуальной проблеме и назывался “Какое потребление йода считать оптимальным?”. Было отмечено, что в России не существует террито-

рий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью, в том числе сохраняется угроза нарушения физического и умственного развития у детей, проживающих в Российской Федерации. Сложившаяся ситуация требует проведения неотложных мероприятий по эффективной йодной профилактике, а также по совершенствованию организации и повышению качества медицинской помощи больным с ЙДЗ.

Применение йодированной поваренной соли во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит. Однако в определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый периоды) физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном его поступлении. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая йодная профилактика

Таблица 4. Референсный диапазон, дискриминационный показатель и целевой терапевтический диапазон для уровня ТТГ при лечении гипотиреоза

Референсный диапазон	Интервал, в котором находится 95% показателей в здоровой популяции	0,4–2,5 мЕд/л
Дискриминационный показатель	Точка разделения для принятия клинического решения о разграничении нормы и патологии	10 мЕд/л
Целевой терапевтический диапазон	Диапазон, поддержание в котором того или иного показателя при заболевании имеет доказанные преимущества для пациента	0,4–4,0 мЕд/л

Таблица 5. Рекомендованные дозы потребления йода женщинами в период беременности и грудного вскармливания и детьми в возрасте до 2 лет (ВОЗ, 2007) (избыточное потребление йода – более 1000 мкг/сут)

Группа	Норматив потребления йода, мкг/сут	Более чем адекватный уровень потребления йода, мкг/сут
Дети в возрасте до 2 лет	90	Более 180
Беременные	250 (300)	Более 500
Кормящие женщины	250–300	Более 500

Таблица 6. Допустимые максимальные уровни употребляемого йода (мкг/день)

Возрастная группа	Европейская комиссия ¹	Институт медицины ²
1–3 года	200	200
4–6 лет	250	300
7–10 лет	300	300
11–14 лет	450	300
15–17 лет	500	900
Взрослые	600	1100
Беременные	600	1100

¹ European Commission HaCPD-GSCoF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper level of intake of iodine. Brussels: European Commission, 2002.

² Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001.

Таблица 7. Показатели йодурии женщин на 4–5-е сутки и через 2 мес после родов на фоне проведения йодной профилактики (йодомарин 200 или 300 мкг/сут)

Медиана йодурии	4–5-е сутки, мкг/л	Через 2 мес, мкг/л	P _(Вилкоксона)
1-я группа (200 мкг йодомарин)	76,8 [38,4; 117,1]	88,6 [49,4; 117,8]	0,51
2-я группа (300 мкг йодомарин)	106,6 [53,7; 171,2]	123,2 [69,4; 186,4]	0,46
P _{1–2} (Манна – Уитни)	0,07	0,004	

лекарственными препаратами йода, содержащих физиологическую дозу калия йодида. В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические средства, содержащие точно стандартизированную дозу йода. В этих группах населения особенно высока распространенность эндемического зоба, и, следовательно, прием лекарственных препаратов с точной дозировкой йодида калия имеет не только профилактическое, но и лечебное значение.

Целесообразность использования в профилактических целях более высоких дозировок йодида калия (до 300 мкг/сут) и их безопасность у беременных и кормящих женщин доказаны исследованиями последних лет и рекомендована ВОЗ (2007) (табл. 5, 6).

Многоцентровое исследование (проведенное ФГУ “ЭНЦ” при поддержке компании “Берлин-Хеми” в Московской области, Смоленске и Нижнем Новгороде) эффективности применения йодомарина в дозировке 300 мкг/сут у беременных и кормящих показало преимущество именно этой дозы по сравнению с 200 мкг (табл. 7).

Таким образом, индивидуальная йодная профилактика в период беременности и лактации является оптимальной при уровне потребления йода в дозе 250–300 мкг/сут. В дальнейшем целесообразно привести рекомендации по йодной дотации у беременных женщин в России в соответствии с рекомендациями ВОЗ.