

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИРКАДИАНОЙ ВАРИАбельНОСТИ УРОВНЯ ТТГ

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

ФГУ “Эндокринологический научный центр” (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Проведено ретроспективное изучение результатов определения уровня ТТГ у пациентов поликлинического отделения ФГУ “ЭНЦ” с октября 2008 по октябрь 2009 г. (n = 14 760). Данные были разделены на 2 группы: в 1-й (n = 14397) были представлены результаты определения ТТГ в утренние часы (8.00–11.00), во 2-й (n = 363) – в середине дня (15.00–17.00). Медиана уровня ТТГ в 1-й группе составила 1,58 мЕд/л, во 2-й – 1,1 мЕд/л (p < 0,05). В соответствии с принятыми в настоящее время нормативами для ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л) распространенность гипотиреоза в 1-й группе составила 13%, во второй – 6% (p < 0,0001). Отдельно был рассмотрен интервал значений ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л. В 1-й группе уровень ТТГ в указанном диапазоне был выявлен в 60% случаев, во второй – в 69%. При этом в дневное время была определена существенно меньшая распространенность не только значений ТТГ, превышающих 4 мЕд/л, но и значений в интервале 2,5–4,0 мЕд/л (p < 0,0001). Таким образом, циркадианные колебания ТТГ и время забора крови для его определения необходимо учитывать при обнаружении пограничных изменений этого показателя, а также при обсуждении проблемы референсных значений для уровня ТТГ.

Ключевые слова: ТТГ, циркадианные колебания, гипотиреоз, референсный интервал.

Clinical Aspects of Thyrotropin Circadian Variability

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

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

We retrospectively analyzed the results of measurements of serum TSH concentrations performed in 14760 outpatients since October 2008 till October 2009 (n = 14760) in Federal Endocrinological Research Center. Data have been parted on two groups. Results of measurements of serum TSH concentrations between 8.00 and 11.00 h have been included in the first group (n = 14397), between 15.00 and 17.00 h – in the second group (n = 363). The median of TSH concentrations of the first group was 1,58 mU/l, the second group – 1,1 mU/l (p < 0,05). According to the present TSH reference ranges (0,4–4,0 mU/l), prevalence of a hypothyroidism in the first group was 13%, in the second group was 6% (p < 0,0001). Also smaller prevalence of TSH 2,5–4,0 mU/l has been defined in the second group (p < 0,0001). Prevalence of TSH 0,4–2,5 mU/l has been calculated as 60% in the first group and as 69% – in the second. Thus thyrotropin circadian variability are necessary for considering at discussion of changes in TSH reference range.

Key words: TSH, circadian variability, hypothyroidism, reference interval.

Введение

Диагностика заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) во многом базируется на определении уровня ТТГ. В ходе эпидемиологического исследования NHANES-III было показано, что ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется лишь у 5% популяции, причем с повышенной распространенностью носительства антител к ЩЖ (АТ-ЩЖ) [9]. Было высказано предположение, что лица с уровнем ТТГ, превышающим 2,5–3,0 мЕд/л, находятся на ранней стадии развития гипотиреоза или имеют высокий риск его развития. Национальной академией клинической

биохимии США [4] в таких случаях рекомендована повторная оценка уровня ТТГ через 3 нед и/или определение уровня АТ-ТПО. В литературе [5,13] появились рассуждения о том, что диапазон 0,4–2,5 мЕд/л лучше отражает референсный диапазон для уровня ТТГ. Развернулось обсуждение целесообразности снижения верхней границы референсных значений ТТГ. Интервал ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л ряд авторов [4,10] рассматривают в качестве целевого при заместительной терапии тироксином (L-T4). Одними из факторов, которым при обсуждении этой проблемы уделяют недостаточно внимания, являются суточные рит-

Адрес для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Эндокринологический научный центр. E-mail: walfad@mail.ru

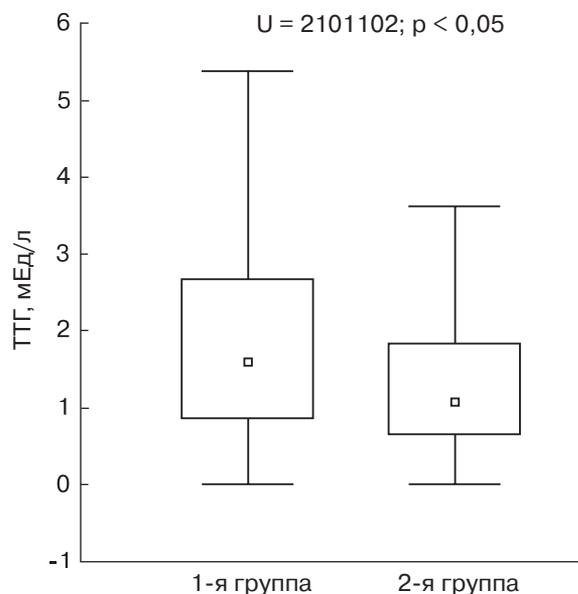


Рис. 1. Уровни ТТГ в 1-й и 2-й группах (Ме [25;75]).

мы секреции ТТГ. При нормальной функции ЩЖ циркадианные колебания уровня ТТГ могут достигать 1,0–3,0 мЕд/л [7]. По литературным данным [11], его наивысшие концентрации приходятся на 2–4 ч ночи, минимальные – на послеполуденное время. Кроме того, подобный ритм секреции ТТГ сохраняется при умеренном гипотиреозе и отмечается на фоне заместительной терапии L-T4 [2, 11]. Оценка клинического значения циркадианных колебаний уровня ТТГ на основании лабораторных исследований, проведенных в ФГУ ЭНЦ, явилась целью настоящего исследования.

Материал и методы

Было проведено ретроспективное изучение результатов определения уровня ТТГ у пациентов амбулаторно-поликлинического отделения ФГУ “ЭНЦ” с октября 2008 по октябрь 2009 г. (n = 14 760). Данные были разделены на 2 группы: в 1-ю (n = 14 397)

включены результаты определения ТТГ в утренние часы (8.00–11.00), во 2-ю (n = 363) – после обеда (15.00–17.00). В дальнейшем для получения сопоставимых по объему выборок и проведения более адекватной статистической обработки из 1-й группы автоматически в программе Statistica была выделена случайная выборка – 1а (n = 1439).

Исследование уровня ТТГ в сыворотке крови выполнялось в лаборатории гормонального анализа методом усиленной хемилюминесценции с использованием автоматического анализатора Abbott Architect. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили (25, 75), а также диапазоны минимальных и максимальных значений. Для сравнения независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Статистически значимыми считались различия при p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

В 1-й группе медиана уровня ТТГ составила 1,58 мЕд/л, крайние квартилям соответствовали 0,87 и 2,66 мЕд/л. Характеристики 2-й группы оказались ниже: медиана – 1,1 мЕд/л, крайние квартили – 0,65 и 1,85 мЕд/л (U = 2101102,5; p < 0,0001) (рис. 1). С целью демонстрации характерных изменений уровня ТТГ в течение суток при исключении из исследования лиц с выраженными нарушениями функции ЩЖ из обеих групп были удалены значения ТТГ менее 0,4 мЕд/л и последовательно – значения свыше 20,0, 10,0 и 4,0 мЕд/л. Характеристики полученных выборок представлены в табл. 1.

Более низкие уровни ТТГ характеризовали все выборки, полученные при определении ТТГ в дневные часы. Суточная динамика показателей составила 24–31%. По литературным данным [12], схожие изменения наблюдались при исследовании ТТГ у одних и тех же лиц: в 97% случаев концентрации ТТГ

Таблица 1. Уровень ТТГ в различных подгруппах пациентов

Время суток	n	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ТТГ 0,4–20,0 мЕд/л						
8.00–11.00	12 386	1,75	0,40	19,96	1,13	2,83
15.00–17.00	302	1,21	0,40	18,90	0,86	2,04
ТТГ 0,4–10,0 мЕд/л						
8.00–11.00	12 113	1,72	0,40	9,97	1,11	2,71
15.00–17.00	301	1,21	0,40	8,74	0,86	2,03
ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л						
8.00–11.00	10 724	1,57	0,40	4,00	1,05	2,30
15.00–17.00	284	1,17	0,40	3,94	0,84	1,81

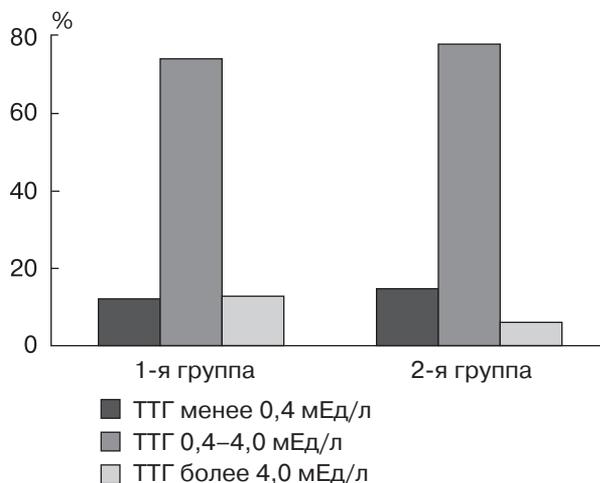


Рис. 2. Распространенность нарушения функции щитовидной железы в группах 1 и 2.

к полуденным часам определялись на 26,4% ниже исходных.

В дальнейшем исходные показатели данных были разбиты на интервалы: менее 0,4, 0,4–4,0 и свыше 4,0 мЕд/л (рис. 2). При анализе распространенности различных уровней ТТГ обращает на себя внимание значительное статистически значимое сокращение количества случаев гипотиреоза (ТТГ более 4,0 мЕд/л) при определении ТТГ в дневное время ($\chi^2 = 14,27$; $p < 0,0002$).

Следует отметить, что в группе дневного определения ТТГ отсутствовали наблюдения в интервале 9–19 мЕд/л. Опираясь на литературные данные [2, 3] о сохранности ритма и более высокой амплитуде пульсовой секреции ТТГ при субклиническом гипотиреозе, можно предположить выраженность его циркадианных колебаний в указанном диапазоне.

Необходимо упомянуть о том, что на сегодняшний день единого подхода к терапии субклинического гипотиреоза (за исключением беременных женщин) не существует. Несмотря на многочисленные исследования, свидетельствующие о связи субклинического гипотиреоза с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 8], длительные проспективные работы, демонстрирующие целесообразность заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе пока отсутствуют. На практике решающим фактором зачастую выступает стойкий характер повышения уровня ТТГ. Однако по результатам нашего исследования можно предположить, что повышение уровня ТТГ может быть нестабильным даже в течение суток.

В связи с актуальностью вопроса о референсном диапазоне для ТТГ, а также для получения более детального представления о различиях между группа-

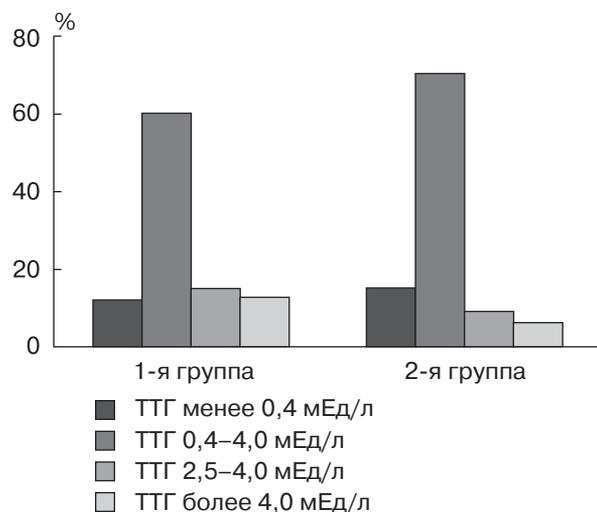


Рис. 3. Распределение уровней ТТГ в группах 1 и 2.

ми дополнительно был рассмотрен интервал ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л.

В 1-й группе уровень ТТГ в обсуждаемом диапазоне был выявлен в 60% случаев, во 2-й – в 69% (рис. 3). При этом в дневное время была определена существенно меньшая распространенность не только значений ТТГ, превышающих 4,0 мЕд/л, но и значений в интервале 2,5–4,0 мЕд/л ($\chi^2 = 9,25$; $p < 0,0024$).

Возвращаясь к рекомендациям по использованию уровней ТТГ в интервале 0,4–2,5 мЕд/л в качестве целевых при заместительной терапии гипотиреоза [4, 10], следует сказать о сохранности циркадианных колебаний ТТГ на ее фоне [11], а также о большей вероятности передозировок L-тироксина при использовании референсного диапазона 0,4–2,5 мЕд/л [6]. Существенные изменения относительно интервала 0,4–2,5 мЕд/л при определении ТТГ в нашем исследовании лишь подтверждают нецелесообразность сужения референсного/целевого диапазона значений ТТГ.

Литература

1. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике // Клини. и Экспер. Тиреолог. 2008. № 4. С. 16–24.
2. Adrianse 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.
3. Adrianse R., Romijn J.A., Ender 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. 126 206–126212.
4. 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.
5. *Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al.* Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? // *Eur. J. Endocrin.* 2006. V. 154. P. 633–637.
 6. *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.
 7. *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.
 8. *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 // *Endocrin. Pract.* 2004. V. 10(6). P. 497–501.
 9. *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. Endocrin. Metab.* 2002. V. 87. P. 489–499.
 10. *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.
 11. *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.
 12. *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. 138–142.
 13. *Wartofsky L., Dickey R.A.* The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 5483–5488.