Письмо в редакцию

**“Паттерновый подход”, или поиск новых шаблонов.
Комментарии к статье “Изучение значимости тиреоглобулина
в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести
йододефицитных состояний в Узбекистане”**

Г.А. Мельниченко, Н.П. Маколина, М.С. Михина*, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Наука никогда не остановится в своем поиске новых решений. Процесс исследования и прогнозирования научными теориями есть процесс выявления и управления паттернами — совокупностями повторяющихся шаблонов, устойчивыми комбинациями и последовательностями.

На протяжении многих лет проблема йодного дефицита сохраняет свою значимость для мирового здравоохранения. Несмотря на все предпринимаемые меры по ликвидации данной катастрофы, в настоящее время оптимизировать ее диагностику и лечение не удастся, таким образом, ранее опубликованная в журнале “Клиническая и экспериментальная тиреоидология” работа “Изучение значимости тиреоглобулина в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести йододефицитных состояний в Узбекистане” является невероятно актуальной и, несомненно, требует детального разбора, чему и посвящена данная статья.

Ключевые слова: йододефицитные заболевания, йод, дефицит, тиреоглобулин.

**“Pattern approach” or search for new templates.
Respond to the article “Evaluating of significance of thyroglobulin (Tg) level
in blood as a biomarker of iodine deficiency disorders severity in Uzbekistan”**

**Galina A. Mel'nichenko, Natalia P. Makolina, Margarita S. Mikhina*,
Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Science will never stop in its search for new solutions. The process of investigating and predicting by scientific theories — is the process of identifying and managing patterns (sets of repetitive models, stable combinations and sequences).

Over the years, the problem of iodine deficiency remains important for global health. Despite all the measures have been taken to eliminate this disease, now it is not possible to optimize iodine deficiency diagnosis and treatment all over the world. So, previously published in Clinical and experimental thyroidology journal article “Evaluating of significance of thyroglobulin (Tg) level in blood as a biomarker of iodine deficiency disorders severity in Uzbekistan” is incredibly relevant and undoubtedly requires detailed analysis. The analysis and comments to provided research is the subject of current article.

Key words: iodine deficiency disorders, iodine, deficiency, thyroglobulin.

Хронический дефицит йода приводит к драматическим последствиям: развитию умственной и физической отсталости детей, кретинизму, заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ), репродуктивным нарушениям, существенно увеличивает риск радиационно индуцированного рака ЩЖ в случае ядерных катастроф [1–3].

Еще в 1994 г. ООН (ЮНИСЕФ) и ВОЗ пришли к соглашению, что в качестве предпочтительной

стратегии ликвидации йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) необходимо внедрение всеобщего йодирования соли (ВЙС). По данным этих организаций, в 96 странах проблема дефицита йода в питании уже разрешена благодаря действию законодательных и нормативных актов по обязательному йодированию соли [3]. Но, несмотря на очевидные успехи в ликвидации ЙДЗ, проблема йододефицита не утратила своей актуальности. Эксперты ВОЗ подчеркива-

ют, что программы по ВЙС требуют тщательного мониторинга, поскольку и недостаток йода, и избыток йода оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье [4].

Поэтому поиск новых надежных маркеров оценки йодной недостаточности представляет большой интерес. В связи с этим опубликованная в предшествующем номере статья С.И. Исмаилова и соавт. “Изучение значимости тиреоглобулина в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести йододефицитных состояний в Узбекистане” является весьма своевременной.

Исследования потребления йода населением базируются на использовании единого паттерна — определении блоков показателей, ключевыми из которых являются покрытие домашних хозяйств йодированной солью и медиана концентрации йода в моче (медиана йодурии, МЙУ).

Медиана йодурии — чувствительный показатель недавнего потребления йода (в течение последних 24–48 ч), но не функции ЩЖ в ответ на различное поступление йода в организм индивидуума. Она отражает эпидемиологическую ситуацию в целом в популяции, и поэтому МЙУ используют для контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода [5].

Хотя гормоны щитовидной железы (T_3 и T_4) и тиреотропин (ТТГ) — функциональные маркеры ЩЖ, они не являются чувствительными маркерами для йодного статуса, так как из-за жесткой гомеостатической регуляции их значения могут оставаться в нормальном диапазоне у лиц с субоптимальным и низким потреблением йода [5].

Таким образом, для эффективного мониторинга ЙДЗ необходим надежный функциональный биомаркер, реагирующий как на низкий, так и на высокий уровень потребления йода.

В настоящее время отнюдь не новым является предложение целого ряда научно-исследовательских работ по использованию в качестве биомаркера йодного статуса тиреоглобулина (ТГ). Концентрация ТГ в сыворотке крови отражает объем ЩЖ как при дефиците йода, так и при чрезмерном его потреблении. Ведущие экспертные организации (WHO, UNICEF и ICCIDD) отмечают перспективность ТГ в качестве функционального биомаркера, поскольку он лучше демонстрирует долгосрочное потребление йода [6]. Определение ТГ — это весомое дополнение, еще один паттерн в устоявшуюся комбинацию исследований.

Однако при определении сывороточного ТГ и интерпретации полученных результатов нужно учитывать, что его уровень — многофакторный процесс. Содержание ТГ зависит как от эндогенного статуса (наличие тиреоидной патологии), сопутствующих

заболеваний или состояний (например, беременность), ряда экзогенных вмешательств (включая прием медикаментов и БАД), так и от методики анализа и качества его проведения. Гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, диффузное увеличение ЩЖ, структурные изменения ткани ЩЖ (коллоидные узлы, функциональные автономии) неизбежно влекут изменение, а именно повышение уровня ТГ в сыворотке. При дефиците йода высокая концентрация ТГ обусловлена стимулирующим влиянием ТТГ на щитовидную железу, что приводит к ее увеличению [6].

Традиционно концентрацию ТГ определяют в образцах сыворотки крови, и это исследование является одним из самых сложных для лабораторной работы. Для современного анализа доступно два вида аналитических методов — радиоиммунный и иммунометрический, каждый из которых имеет свои “подвиды” в зависимости от типа используемой детектирующей метки. Диагностическая ценность измерения ТГ зависит от лабораторного метода его определения, различия между методами значительны (вариабельность приближается к 30%) даже после стандартизации [7].

С одной стороны, ТГ представляет собой белок с большой степенью полиморфизма. К сожалению, разработка международного эталонного стандарта для метода определения сывороточного ТГ (CRM-457) не позволяет значительно сократить изменчивость между анализами. Однако эксперты признают, что для целей оценки йодного статуса в популяции критерии не должны быть столь же строгими, как в случае серийных исследований ТГ при мониторинге пациентов после лечения по поводу дифференцированного рака ЩЖ [8].

В настоящее время существует альтернатива исследованию ТГ в сыворотке — определение ТГ в образцах сухого пятна крови (СПК). Они представляют особый интерес для исследовательского сообщества, поскольку обладают рядом существенных практических и экономических преимуществ по сравнению с исследованием проб крови: не требуется венепункция, центрифугирование и заморозка образцов; время сбора данных может быть оптимизировано под условия исследования; карты, содержащие СПК, легко транспортируются и хранятся [9, 10]. Хотя использование лабораторной стандартизации CRM-457 не устранил изменчивость ТГ, зато поможет улучшить калибровку анализов и предоставит возможность использовать взаимозаменяемые анализы ТГ из сыворотки крови или сухого пятна крови. СПК были использованы во всемирных исследованиях для оценки дефицита йода у детей школьного возраста [8]. Всемирная организация здравоохране-

ния (ВОЗ)/ЮНИСЕФ/Международный совет по борьбе с нарушениями йододефицита (ICCIDD) теперь рекомендуют СПК для мониторинга состояния ЩЖ у детей школьного возраста [6].

С другой стороны, ни один из существующих в настоящее время лабораторных методов анализа не защищен от вмешательства антител к ТГ (АТ-ТГ) и искажения результатов [11]. Потенциальным ограничением использования анализа сывороточного ТГ является интерференция с АТ-ТГ. Как правило, в присутствии АТ-ТГ иммунометрические анализы (ИМА) занижают истинный уровень ТГ, тогда как радиоиммунный анализ (РИА) в этом случае чаще проявляет тенденцию к завышению ТГ [11, 12]. В библиотеке PubMed имеется небольшой объем отдельных сообщений о том, что новая методика — масс-спектрометрический анализ — более устойчива к влиянию АТ-ТГ по сравнению с иммунометрическими методами [13].

Использование ТГ как биомаркера демонстрирует наилучшие результаты у детей и подростков. Объяснить это можно именно тем, что АТ-ТГ крайне редко встречаются в детском возрасте и поэтому проведение скрининга на их наличие нецелесообразно [14]. Согласно опубликованному в 2013 г. отчету исследовательской группы ЮНИСЕФ/ICCIDD по результатам проведенного кросс-секционного исследования среди школьников (6–12 лет, $n = 2512$) в 12 странах мира, ТГ является чувствительным показателем как низкого, так и избыточного потребления йода, а медиана ТГ <13 мкг/л и/или $<3\%$ от значений ТГ >40 мкг/л указывает на достаточность йода в популяции [14].

Напротив, перспективы применения ТГ для оценки йодного статуса у взрослых и особенно у беременных не столь обнадеживающие. Среди взрослого населения без тиреоидной патологии доля носительства АТ-ТГ, по различным источникам, составляет 10–15% и значительно возрастает (25–69%) в случае наличия патологии ЩЖ и в йододефицитных регионах [15, 16]. Перекрестные реакции с антителами создают очевидные сложности при интерпретации результатов исследования сыворотки на ТГ, подвергая сомнению истинность полученных значений. Поэтому для исследований распространенности йодного дефицита в популяции с использованием анализа уровня ТГ общепринятым критерием дизайна является исключение из выборки пациентов с подтвержденным наличием АТ-ТГ по результатам предшествующего скрининга. Таким образом, данная когорта лиц выпадает из фокуса внимания эпидемиологических исследований. Равно как нет специфических биомаркеров для йодного дефицита для беременных женщин [17].

Опираясь на результаты двух идентичных исследований, проведенных в Дании среди взрослого населения (от 18 до 65 лет) в 1997–1998 г. ($n = 4649$) и 2004–2005 г. ($n = 3570$), почти у 19% обследованных было выявлено наличие антител к ткани ЩЖ. Тем не менее исследователи заключают, что ТГ является достаточно чувствительным маркером йодного дефицита. Аналогичное заключение сделано по результатам крупного популяционного исследования DanThyr, в котором ТГ использовали как индикатор йодного дефицита у взрослых участников ($n = 1417$) без предшествующей патологии ЩЖ и носительства АТ-ТГ. Исследователи проанализировали динамику уровня ТГ до начала обязательного йодирования соли (2000 г.) и наблюдали снижение медианы ТГ после нескольких лет (2008 г.) всеобщего потребления населением йодированной соли. При этом, учитывая множественные факторы влияния на уровень и зависимость результатов от используемого лабораторного анализа, предлагается включать контрольную группу (референс-популяцию) с известным достаточным уровнем йода по данным определения МЙУ [18].

Коллегами из Узбекистана проведена объемная исследовательская работа, оценены показатели тиреоидного статуса детей на основании анализа концентрации йода в моче, тиреоидных гормонов, ТТГ, ТГ, представлены данные по распространенности зоба и отображены корреляционные связи. Результаты исследования наглядно демонстрируют общие тенденции по распространенности и структуре тиреоидной патологии среди детского населения регионов с длительно существующим йодным дефицитом; выявлена напряженная эпидемиологическая ситуация в регионе, где у 39% обследованных детей установлен йододефицит; доказано наличие обратной корреляционной связи между высоким уровнем сывороточного ТГ и средней концентрацией йода в моче, а при анализе уровня ТГ и наличии зоба — прямая положительная связь. При обсуждении результатов четко прослеживается линия причинно-следственных связей: треть домохозяйств использовали недостаточно йодированную соль, треть детей с йодным дефицитом, а четверть обследованных уже имеет ЙДЗ (зоб).

Формулируя выводы, авторы высказывают сомнение относительно возможности использовать ТГ “как самостоятельный маркер йодной недостаточности в регионе, в котором большая часть детей имеет дефицит йода”, несмотря на то что “значение ТГ составляет $12,8 \pm 10,4$ нг/мл...”. Однако здесь стоит поправить долю йододефицита до 1/3 детей, добавить, что у 22% детей было потребление йода >200 мкг/л, и можно предположить, что именно этим

объясняется получение высоконормального значения для среднего уровня сывороточного ТГ — 12,8 нг/мл.

Относительно определения предельного порогового значения для ТГ, в 1994 г. ВОЗ и ЮНИСЕФ предположили среднюю концентрацию ТГ <10 мкг/л как соответствующую состоянию адекватного потребления йода в популяции детей школьного возраста. Тем не менее, хотя в 2007 г. ВОЗ и ЮНИСЕФ признали возможность использования ТГ как индикатора йодного статуса, референтный уровень ТГ при этом обозначен не был. В 2013 г. было проведено многоцентровое исследование с участием 2512 детей из 12 стран с разным уровнем йодного дефицита, в котором средняя концентрация ТГ, расцениваемая как отсутствие йодной недостаточности, принята менее 13 мкг/л [5]. Стоит отметить, что выборки ранее проведенного исследования М.В. Zimmermann и С.И. Исмаилова и соавт. несопоставимы по объему. Возможно, при большем охвате детской популяции Узбекистана средний уровень концентрации ТГ превысил бы аналитический порог в 13 мкг/л, от которого его в настоящее время отделяют лишь несколько десятых доли.

Несмотря на то что по рекомендации ВОЗ для оценки объема ЩЖ используется пальпация, данный метод является субъективным и приблизительным, поэтому в рамках эпидемиологических исследований предпочтительно использование ультразвукового метода определения объема и структуры щитовидной железы. Результаты проведенного УЗИ не представлены в статье, хотя могли бы стать очень интересным дополнением как в отношении сравнения с методом пальпации, так и в изучении корреляционной зависимости с МЙУ, уровнем ТТГ и ТГ.

В целом статья соответствует основным трендам современных научных работ по изучению состояния йодного дефицита в популяции детей школьного возраста. Однако имеются погрешности дизайна и анализа данных, устранение которых позволило бы вывести уровень данного исследования на масштаб мирового.

Конечно же, пока нельзя говорить о возможности изолированного применения анализа ТГ для эпидемиологического исследования йодного статуса популяции в целом, равно как не существует единого эталонного паттерна исследований. Экспертное сообщество сходит в мнении, что на настоящем этапе развития лабораторных технологий для корректной оценки распространенности йодного дефицита среди населения и выявления ЙДЗ оптимальным является сочетание различных тестов, дающих оценку потреблению йода (МЙУ, доля домохозяйств, использующих йодированную соль), объему ЩЖ и ее функции (св.Т₄, ТТГ, ТГ). Тем не менее для детей

доказана достаточная информативность ТГ при мониторинге ЙДЗ, особенно при стандартизированном анализе в сухом пятне крови.

Очевидно, необходимо проведение дальнейшего научного поиска решений, которые позволят улучшить диагностическую точность метода определения тиреоглобулина и подтвердить установленные его референтные диапазоны у детей. Актуальным является продолжение проведения популяционных исследований распространенности носительства тиреоидных антител в детском и подростковом возрасте. Не менее важным предметом для будущих исследований является анализ результатов профилактических мероприятий по ликвидации йодного дефицита и ЙДЗ.

Список литературы [References]

1. Iodine Global Network Iodine deficiency 2015. [Интернет] Доступно по ссылке URL: <http://ign.org/pl42000263.html>. Accessed September 16, 2015.
2. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М., 2002. — С. 19–65. [Gerasimov GA, Fadeyev VV, Sviridenko NY, et al. *Yododefitsitnye zabolevaniya v Rossii. Prostoie reshenie slozhnoy problemy*. Moscow; 2002:19-65. (In Russ.)]
3. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
4. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
5. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
6. World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: WHO, 2001.
7. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(4):841-863.
8. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 mug/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1271-1280. doi: 10.1210/jc.2012-3952.
9. Zimmermann MB, Moretti D, Chaoui N, Torresani T. Development of a dried whole-blood spot thyroglobulin assay and its evaluation as an indicator of thyroid status in goitrous children receiving iodized salt. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1453-1458.
10. Zimmermann MB, de Benoist B, Corigliano S, et al. Assessment of iodine status using dried blood spot thyroglobulin: development of reference material and establishment of an international reference range in iodine-sufficient children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4881-4887. doi: 10.1210/jc.2006-1370.

11. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3702-3704. doi: 10.1210/jc.2004-0986.
12. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-1127. doi: 10.1210/jcem.83.4.4683.
13. Netzel BC, Grant RP, Hoofnagle AN, et al. First steps toward harmonization of LC-MS/MS thyroglobulin assays. *Clin Chem.* 2016;62(1):297-299. doi: 10.1373/clinchem.2015.245266.
14. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 mug/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1271-1280. doi: 10.1210/jc.2012-3952.
15. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-1127. doi: 10.1210/jcem.83.4.4683.
16. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4589-4599. doi: 10.1210/jc.2014-1203.
17. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104 Suppl 3:898S-901S. doi: 10.3945/ajcn.115.110395.
18. Kreibjerg A, Bjergved L, Bulow Pedersen I, et al. Serum thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency in adult populations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(3):475-482. doi: 10.1111/cen.13037.

Информация об авторах [Authors info]

***Михина Маргарита Сергеевна**, н.с. [Margarita S. Mikhina]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: 8-926-636-78-52; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4382-0514>; eLibrary SPIN: 3172-5538; e-mail: docmikhina@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Маколина Наталья Павловна, к.м.н. [Natalia P. Makolina, PhD]; eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: natamcolina@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Как цитировать

Мельниченко Г.А., Маколина Н.П., Михина М.С., Платонова Н.М., Трошина Е.А. “Паттерновый подход”, или поиск новых шаблонов. Комментарии к статье “Изучение значимости тиреоглобулина в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести йододефицитных состояний в Узбекистане” // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2017. — Т. 13. — №2. — С. 57–61. doi: 10.14341/ket2017257-61

To cite this article

Mel'nichenko GA, Makolina NP, Mikhina MS, Platonova NM, Troshina EA. “Pattern approach” or search for new templates. Respond to the article “Evaluating of significance of thyroglobulin (Tg) level in blood as a biomarker of iodine deficiency disorders severity in Uzbekistan”. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(2):57-61. doi: 10.14341/ket2017257-61

Рукопись получена: 22.08.2017. **Одобрена:** 24.09.2017. **Опубликована online:** 01.10.2017.

Received: 22.08.2017. **Accepted:** 24.09.2017. **Published online:** 01.10.2017.