

ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СУЖЕНИЯ РЕФЕРЕНСНОГО ИНТЕРВАЛА ДЛЯ УРОВНЯ ТТГ

М.А. Свиридонова, А.В. Ильин, Г.С. Колесникова, В.В. Фадеев

ФГУ “Эндокринологический научный центр”

Проведено ретроспективное исследование уровней ТТГ и св.Т4 пациентов (n = 1014), госпитализированных в ФГУ ЭНЦ в связи с нетиреодной патологией. В соответствии с принятыми в настоящее время нормативами для ТТГ (0.4–4.0 мЕд/л) распространенность гипотиреоза в этой выборке составила 10% (n = 104). Для оценки возможных последствий сужения референсного интервала для уровня ТТГ была рассчитана распространенность его значений более 2,5 мЕд/л, которая составила 24% (n = 250). Таким образом, в случае снижения верхнего норматива уровня ТТГ число лиц с гипотиреозом может увеличиться в 2,5 раза.

Ключевые слова: ТТГ, тироксин, референсный интервал, гипотиреоз.

Possible Consequences of Changing of the TSH Reference Ranges

Sviridonova M.A., Ilyin A.V., Kolesnikova G.S., Fadeyev V.V.

Federal Endocrinological Research Centre

We retrospectively analyzed the results of measurements of serum TSH and free T4 concentrations performed in 1014 patients hospitalised in Federal Endocrinological Research Center without known thyroid disorders. According to the present TSH reference ranges (0.4–4.0 mU/l), prevalence of a hypothyroidism in the sample was 10% (n = 104). For an estimation of possible consequences of lowering TSH reference interval prevalence of TSH > 2.5 mU/l has been calculated as 24% (n = 250). Thus, in case of reduction of upper limits for TSH the quantity of persons with a hypothyroidism can increase in 2,5 times.

Key words: TSH, thyroxin, reference interval, hypothyroidism.

Введение

Вопрос о целесообразности сужения референсного интервала значений для уровня ТТГ является одной из наиболее актуальных проблем современной тиреологии. В связи с тем, что в популяции уровни ТТГ, превышающие 2,5–3 мЕд/л, при отсутствии антител к щитовидной железе (ЩЖ) и отягощенного по тиреодной патологии анамнеза определяются достаточно редко (в 8%) [5], было высказано предполо-

жение, что высоконормальный уровень ТТГ является предиктором развития гипотиреоза. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. были разработаны рекомендации по более активному наблюдению лиц с подобным уровнем ТТГ [2]. В литературе появились многочисленные публикации с рассуждениями о целесообразности снижении верхнего норматива значений ТТГ [3,7].

Адрес для корреспонденции: Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Фадееву В.В. walfad@mail.ru

Свиридонова Марина Александровна – аспирант ФГУ Эндокринологический Научный Центр (ЭНЦ).
Фадеев Валентин Викторович – д.м.н., профессор, зам. директора ФГУ ЭНЦ. Ильин Александр Викторович – руководитель лаборатории гормонального анализа ФГУ ЭНЦ. Колесникова Г.С. – д.б.н., гл.н.с. лаборатории гормонального анализа ФГУ ЭНЦ.

Интервал 0,4–2,5 мЕд/л рядом авторов стал рассматриваться в качестве целевого при заместительной терапии тироксином (L-T4) [6]. Однако необходимой доказательной базой эти положения пока не подкреплены. Целью настоящего исследования явилась оценка возможных клинико-экономических последствий сужения референсного интервала для уровня ТТГ.

Материал и методы исследования

Было проведено ретроспективное изучение результатов определения уровня ТТГ и св.Т4 в группе из 1014 пациентов, госпитализированных с 2004 по 2007 гг. в подразделения ФГУ ЭНЦ, где целенаправленно не наблюдаются пациенты с патологией ЩЖ (эндокринная гинекология, сахарный диабет). Исследование уровней ТТГ и св.Т4 в сыворотке крови выполнялось в лаборатории гормонального анализа методом усиленной хемилюминисценции с использованием автоматического анализатора Abbott Architect. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. 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 независимых выборок применялись непараметрические критерии Данна (Q) и Краскела – Уоллиса (H). Для оценки значимости различий относительных показателей использовался критерий Макнемара. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровни ТТГ менее 0,4 мЕд/л выявлены в 6% случаев, в интервале 0,4–2,5 мЕд/л – в 84%, более 4 мЕд/л – у 10% пациентов (рис. 1). В соответствии с принятым в настоящее время референсным диапазоном ТТГ распространенность гипотиреоза в нашей выборке составила 10% ($n = 104$). Среди всех случаев гипотиреоза в 91% имел место субклинический гипотиреоз ($n = 95$), а в 9% – манифестный ($n = 9$).

Как говорилось выше, по данным популяционных исследований [5], уровень ТТГ в большинстве случаев составил 0,4–4,0 мЕд/л, что оказалось справедливо и для нашей госпитальной выборки: практически у 70% ($n = 703$) пациентов он находился в этом интервале и только у 14% ($n = 146$) – в интервале 2,5–4,0 мЕд/л (рис. 2).

В соответствии с поставленной целью исследования нами был дополнительно рассмотрен более узкий диапазон для уровня ТТГ – 0,4–2,5 мЕд/л. В табл. 1 представлены результаты оценки уровня

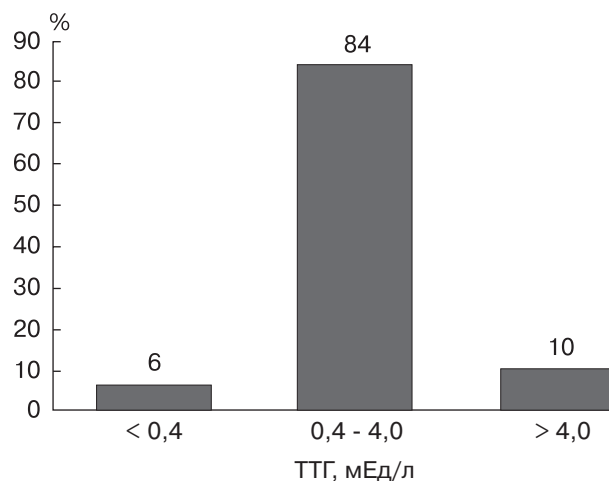


Рис. 1. Распространенность отклонения уровня ТТГ в обследованной выборке.

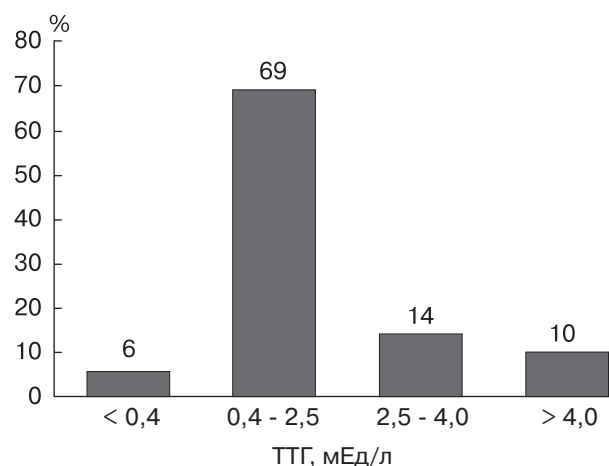


Рис. 2. Распространенность различных уровней ТТГ в обследованной выборке.

св.Т4, которые соответствовали всем обсуждаемым интервалам уровня ТТГ.

Уровни св.Т4 в интервалах ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л и 2,5–4 мЕд/л не отличались друг от друга ($Q = 2,239$; $p > 0,05$), что может свидетельствовать об отсутствии принципиальных отличий в функционировании ЩЖ у лиц с этими уровнями ТТГ (рис. 3).

Наиболее очевидным последствием сужения принятого на сегодняшний день референсного диапазона для уровня ТТГ будет колоссальный прирост распространенности гипотиреоза. Как это следует из рис. 4, она увеличится с 10% ($n = 104$) до 24% ($n = 250$) (критерий Макнемара $\chi^2 = 499,38$; $p < 0,0001$; $\chi^2 = 144,01$; $p < 0,0001$).

Диагностика нарушений функции ЩЖ преимущественно базируется на определении уровня ТТГ. В связи с этим референсный диапазон для этого гормона имеет очень большое клиническое,

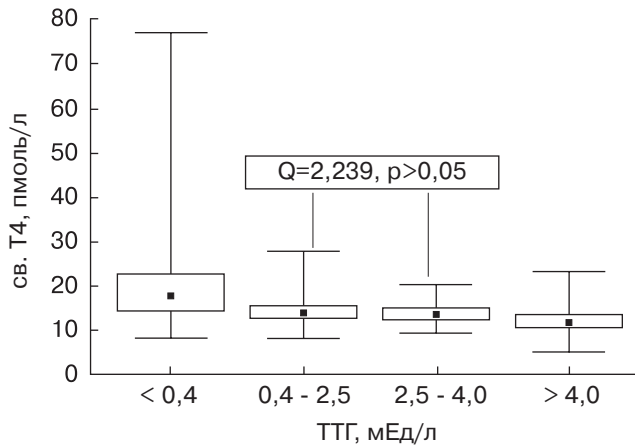
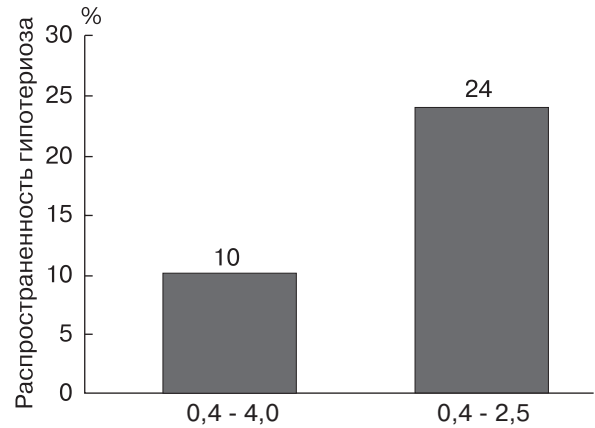


Рис. 3. Уровни св. Т4, соответствующие различным интервалам для уровня ТТГ (Ме [25; 75] min – max).

а с учетом распространенности нарушений функции ЩЖ – большое медико-социальное значение, которое определяется затратами на проведение этого теста. Для того чтобы оценить последствия активно обсуждаемого изменения референсного диапазона для ТТГ с 0,4–4,0 до 0,4–2,5 мЕд/л нами была проанализирована госпитальная выборка – валовые результаты гормональных исследований в нескольких отделениях ФГУ ЭНЦ за несколько лет. Эта выборка нерепрезентативна и смещена в сторону большей распространенности нарушений функции ЩЖ, о чем свидетельствует 10% распространенность гипотиреоза и 6% распространенность сниженного уровня ТТГ. Тем не менее такая госпитальная модель вполне адекватно подходит для того, чтобы оценить последствия возможного изменения референсного диапазона для ТТГ. В соответствии с полученными результатами это приведет к тому, что **число лиц с гипотиреозом увеличится в 2,5 раза.** В связи с тем что уровень св.Т4 с клинических позиций мало отличается в группах пациентов с низко- и высоконормальным уровнем ТТГ, очевидно, что этот прирост произойдет исключительно **за счет субклинического гипотиреоза (СГ).** Здесь следует заметить, что за исключением одной категории пациентов (беременные женщины) единого подхода в отношении СГ (ТТГ > 4,0 мЕд/л) в плане показа-



Референсный интервал для уровня ТТГ, мЕд/л

Рис. 4. Возможное увеличение распространенности гипотиреоза при сужении референсного интервала для уровня ТТГ.

ний к заместительной терапии не существует. Несмотря на то что ряд исследований свидетельствуют о связи СГ с дислипидемией, атеросклерозом аорты, риском инфаркта миокарда [4], более или менее крупных проспективных работ, демонстрирующих снижение показателей сердечно-сосудистых заболеваний или смертности при проведении заместительной терапии у лиц с субклиническим гипотиреозом, в литературе пока нет. Тем более не проведено подобных исследований в отношении СГ с учетом ТТГ с референсным интервалом в 2,5–4,0 мЕд/л [1].

В связи с вышесказанным, несложно рассчитать возможные медико-социальные последствия обсуждаемого изменения референсного диапазона для ТТГ. Исходя из численности населения РФ на январь 2009 г. (141,9 млн человек) и полученных нами данных – 24% проб крови с ТТГ более 2,5 мЕд/л – такой уровень ТТГ в РФ может быть обнаружен у 20 млн человек. Вероятно, эта цифра существенно ниже, поскольку наши данные получены на госпитальной выборке, но даже если она в общей популяции окажется вдвое меньше, распространенность повышенного уровня ТТГ и тогда будет колоссальной. В этой ситуации неизбежно произойдет многократное повышение затрат на мониторинг уровня ТТГ. Исходя из средней стоимости его определения,

Таблица 1. Уровень св.Т4 (пмоль/л), соответствующий всем интервалам уровня ТТГ

Интервалы ТТГ	n	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль
<0,4	60	17,7	8,2	77,2	14,45	22,65
0,4–2,5	703	14,0	8,2	27,8	12,8	15,6
2,5–4,0	146	13,5	9,3	20,4	12,4	15,0
>4	104	11,9	5,1	23,3	10,7	13,5

однократное исследование уровня ТТГ у 14% населения РФ потребует около 83 млн долларов США.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при условии отсутствия достоверных доказательных данных о патологическом значении субклинического гипотиреоза (ТТГ более 4,0 мЕд/л) использование еще более низкого верхнего значения для референсного диапазона для этого гормона (2,5 мЕд/л) нецелесообразно ни с позиции клинической практики, ни с позиции рационального использования финансовых ресурсов.

Список литературы

1. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике // Клини. и экспер. тиреолог. 2008. № 4. С. 16–24.
2. 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.
3. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 633–637.
4. 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.
5. 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. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 489–499.
6. 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.
7. 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.