

Референтные интервалы ТТГ у детей и подростков

А.В. Кияев

Областная детская клиническая больница № 1 г. Екатеринбург (главный врач — к.м.н. С.Н. Боярский)

Общепризнано, что определение ТТГ является наиболее надежным тестом в диагностике нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Высокая чувствительность теста предопределяет его широкое использование в клинической практике. Для клиницистов крайне важно иметь достоверную информацию о точных референсных диапазонах уровня ТТГ, которые являются ключевым моментом в определении последующей терапевтической тактики. В последнее время в отечественной детской тиреологии проблема верхнего предела нормальных значений ТТГ обсуждается достаточно активно. Ведутся дискуссии в отношении снижения его верхней границы. Насколько обоснована эта позиция? На какие источники опираются ее сторонники? Количество публикаций, посвященных изучению референтных интервалов (РИ) ТТГ у детей и подростков, довольно ограничено. Хотелось бы привести и обсудить некоторые из них.

Pediatric Reference Intervals for Serum Thyroxine, Triiodothyronine, Thyrotropin, and Free Thyroxine

Zurakowski D., Di Canzio J., Majzoub J.A.
Clin. Chem. 1999. V.45. N.7. P. 1087–1091.

Авторами были проанализированы результаты тестов, в том числе и ТТГ, амбулаторно пациентов в возрасте от 1 мес до 20 лет, проходивших обследование на базе детской больницы г. Бостона (США) в период с января 1993-го по август 1996 г. Отбор пациентов в референсную группу производился на основании кодов МКБ-9, зафиксированных в больничной базе данных. Из анализа исключены: 1) новорожденные; 2) дети до 1 мес жизни; 3) пациенты со всеми нозологическими формами гипотиреоза и тиреотоксико-

за, а также с гипофизарными нарушениями (акромегалия и гигантизм, другие гиперфункции передней доли гипофиза, пангипопитуитаризм, нанизм, сахарный диабет, нарушения нейрогипофиза, ятрогенные гипофизарные расстройства, синдромы диэнцефально-гипофизарной области, диспитуитаризм). Конечный объем референсной выборки для ТТГ составил 5558 пациентов. Необходимо отметить, что для установления РИ были использованы методы параметрической статистики. Результаты определения ТТГ (наборы DELFIA, иммунофлюорометрический метод) представлены в табл. 1.

Установлена обратная корреляционная зависимость между ТТГ и возрастом детей ($p < 0,0001$). Эти результаты подтверждают сведения и других исследователей о том, что уровень ТТГ связан с возрастом и плавно начинает снижаться после периода полового созревания, причем у девочек снижение происходит более существенно. Кроме того, в этой работе впервые установлены достоверные половые различия в показателях ТТГ ($p = 0,003$), у лиц мужского пола его значения оказались выше.

К недостаткам своей работы авторы относят:

- 1) ретроспективный характер исследования;
- 2) обследование детей из госпитальной популяции, в которую могут попасть пациенты с наличием различных соматических заболеваний, влияющих на уровень тиреоидных гормонов;
- 3) применение иммунофлюорометрического метода, результаты которого могут несколько отличаться при использовании других высокочувствительных методов определения ТТГ.

Хотелось бы отметить, что указанные данные получены на впечатляющем по объему клиническом материале — 5558 детей различного возраста с исключенной патологией ЩЖ и гипофизарной области.

Таблица 1.

Возраст	Женщины			Мужчины		
	среднее	РИ	n	среднее	РИ	n
1–11 мес	2,2	0,8–6,3	131	2,2	0,8–6,3	158
1–5 лет	2,0	0,7–5,9	523	2,1	0,7–6,0	659
6–10 лет	1,8	0,6–5,1	562	1,9	0,7–5,4	698
11–15 лет	1,5	0,5–4,4	1057	1,7	0,6–4,9	738
16–20 лет	1,3	0,5–3,9	809	1,6	0,5–4,4	223
Всего, n		3082			2476	

Тем не менее сами исследователи считают, что идеальной, но неэтичной с точки зрения методологии установления референсных диапазонов является выборка, состоящая из здоровых детей.

Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for 8 endocrine hormones on Abbot ARCHITECT® i2000

Chan M.K., Seiden-Long I., Quinn F., Ambruster D., Khosrow A. 17th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Amsterdam, The Netherlands. June 307, 2007.

Это исследование выполнено в рамках национального канадского проекта CALIPER, целью которого является разработка референсных интервалов для наиболее распространенных лабораторных тестов, используемых в педиатрии.

Материал для тестирования выделялся из сохранившихся проб крови пациентов, не имеющих соматических заболеваний, проходивших лечение в клиниках стоматологии, ортопедии и пластической хирургии. Пробы крови новорожденных и младенцев собирались в инфекционных клиниках. В соответствии с условиями лабораторного отбора из более 15 000 проб, полученных от 1400 пациентов, в этот фрагмент проекта включены тесты 661 пациента. За референсный интервал принимали 95% показателей, находящихся между 2,5 и 97,5 перцентилем. Результаты определения ТТГ (Abbot ARCHITECT®) представлены в табл. 2.

Авторы акцентируют внимание на значительных трудностях, возникающих при формировании выборки для определения референсных интервалов в этой возрастной группе, и предлагают проверить и подтвердить полученные значения ТТГ в различных популяциях детей как использованными, так и другими тест-системами.

В заключение приводим референсные интервалы ТТГ, рекомендованные Национальной академией клинической биохимии (NACB) для использования в клинической практике (табл. 3).

Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease

Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Thyroid. 2003. V. 13. P. 3–126

Особо хочется выделить значения верхнего предела ТТГ в 10-недельном возрасте. При положительном скрининге на врожденный гипотиреоз в подавляю-

Таблица 2.

Возраст	ТТГ, мМЕ/л		
	медиана	РИ	n
0–12 мес	2,09	0,98–5,63	39
1–5 лет	1,8	0,64–5,76	180
6–10 лет	2,19	0,57–4,82	127
11–14 лет	1,57	0,53–5,27	154
15–20 лет	1,59	0,43–4,2	161
Всего, n	661		

Таблица 3.

Возраст	РИ ТТГ, мМЕ/л
Доношенные новорожденные	1,3–19,0
3 дня	1,1–17,0
10 нед	0,6–10,0
14 мес	0,4–7,0
5 лет	0,4–6,0
14 лет	0,3–5,0

щем большинстве случаев именно до этого возраста удается провести тестирование сывороточного ТТГ. И далее цитируем: “Уровень как ТТГ, так и свободного Т4 выше у детей по сравнению с взрослыми, особенно на протяжении первой недели и первого года жизни. Недоучет этого может привести к гипердиагностике врожденного гипотиреоза. Необходимо использовать референсные пределы, адаптированные с учетом возраста”.

Еще один комментарий к цитате из указанного источника “Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось созревает на протяжении всего периода детства? вплоть до пубертата”. Исходя из данных, представленных в таблицах, можно представить возрастную динамику нормальных значений ТТГ следующим образом. Постепенное снижение верхнего предела до 6,0 мМЕ/л происходит к 5 годам жизни, затем, на фоне становления пубертата (14–15 лет), уровень приближается к показателям взрослых и стабилизируется на отметке в 5,0 мМЕ/л. При отсутствии у ребенка врожденных аномалий развития ЩЖ даже краткосрочное назначение тиреоидных гормонов в случаях с уровнем ТТГ, не превышающим указанных значений, гипотетически может привести к срыву процессов созревания и становления гипоталамо-тиреоидной регуляции. Из собственного опыта: период восстановления этой связи (снижение и нормализация ТТГ) после отмены препаратов может затянуться на несколько лет.

Надеемся, что представленная информация будет полезна как для клиницистов, ежедневно занимающихся интерпретацией показателей ТТГ у детей, так и для исследователей, планирующих свои научные изыскания.