

30. Lopez M., Torres L., Mendez J. et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 62. — P. 1274–1281.
31. Matsubara M., Tango M., Nahagava K. // *Horm. Metab. Res.* — 1987. — Vol. 19, N 1. — P. 31–34.
32. Mills H. C. // *Int. J. Androl.* — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123–134.
33. Neri G., Opitz J. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 89, N 4. — P. 201–209.
34. Nieschlag E., Simoni M., Gromoll J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 139–146.
35. Ostrer H. // *J. Exp. Zool.* — 2001. — Vol. 290, N 6. — P. 567–573.
36. Poisson M., Pertuiset B. F., Moguilevsky M. et al. // *Rev. Neurol.* — 1984. — Vol. 140, N 4. — P. 233–248.
37. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // *Acta Endocrinol.* — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673–682.
38. de Ronde W., van der Schouw Y. T., Pierik F. H. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62, N 4. — P. 498–503.
39. Sato N., Katsumata N., Kagami M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1079–1088.
40. Schally A. V., Arimara A., Kastin A. J. // *Science.* — 1973. — Vol. 179. — P. 341–350.
41. Sincler A. H., Berta P., Palmer M. S. et al. // *Nature.* — 1990. — Vol. 346. — P. 240.
42. Steinberger A. // *Reprod. Endocr.* — 1983. — Vol. 1, N 4. — P. 357–364.
43. Sullivan S. D., Moenter S. M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, N 18. — P. 7129–7134.
44. Weinbauer C. F., Galhotra M. M., Nieschlag E. // *Int. J. Androl.* — 1985. — Vol. 8. — P. 365–375.
45. Winters S., Troen Ph. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1985. — Vol. 61, N 5. — P. 842–845.
46. Wu F. C. W., Swanston J. A., Baird D. T. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1982. — Vol. 16, N 1. — P. 39–47.
47. Zenteno J. C., Jimenez A. L., Canto P. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 244–247.

Поступила 28.03.07

◆ ДИСКУССИЯ

© Л. Н. САМСОНОВА, Э. П. КАСАТКИНА, 2007

УДК 616.154:577.175.324]-074

Л. Н. Самсонова, Э. П. Касаткина

НОРМАТИВЫ УРОВНЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Одним из наиболее дискуссионных в современной тиреологии является вопрос о нормативах уровня ТТГ в крови [4, 10]. Интерес к этой проблеме понятен, так как хорошо известно, что определение концентрации ТТГ в крови считается на сегодняшний день опорным тестом в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы, которое позволяет своевременно выявлять любое нарушение ее функции, в том числе и на этапе асимптоматической гипер- и гипотироксинемии. Так, повышение содержания ТТГ в крови служит наиболее ранним лабораторным признаком не только явной, но и угрожаемой тиреоидной патологии, в особенности тиреоидной недостаточности. В связи с этим совершенно очевидно, что верификация тиреоидной недостаточности во многом зависит от норматива верхнего предела уровня ТТГ в крови. В настоящее время принято считать, что концентрация ТТГ в крови более 4–5 мЕд/л свидетельствует о снижении функции щитовидной железы.

Настоящая статья является продолжением дискуссии, посвященной нормативам верхнего предела нормы для уровня ТТГ в крови, открытой на страницах как зарубежных, так и отечественных журналов.

Поводом для обсуждения послужили последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США снизить верхний предел нормы для уровня ТТГ в крови с 4 до 2,5 мЕд/л [8]. Основанием для принятия подобных решений стали результаты эпидемиологического исследования

NHANES-III, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц, получающих адекватную йодную профилактику, уровень ТТГ в крови выше 2,5 мЕд/л определялся не более чем в 5% случаев [11]. При этом в исследование не включали те группы населения, которые потенциально могли иметь отклонения в функциональном состоянии щитовидной железы [11]. Похожие результаты были получены и в Европейском исследовании SHIP-I [18]. Так, в результате обследования 1488 взрослых лиц в Померании не более чем у 5% уровень ТТГ в крови был выше 2,12 мЕд/л [18].

Следует заметить, что не только после публикации рекомендаций Национальной академии клинической биохимии США, но и задолго до этого в зарубежной литературе стали появляться статьи, свидетельствующие о том, что взрослые пациенты, имеющие уровень ТТГ в крови 2–4 мЕд/л, по ряду клинических признаков и лабораторных тестов отличаются от популяции с уровнем ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л. Так, еще в 1992 г. J. Staub и соавт. показали, что группа взрослых со средним содержанием ТТГ в крови $3,0 \pm 0,3$ мЕд/л демонстрирует гиперэргическую реакцию ТТГ на стимуляцию тиролиберином, что, как известно, свидетельствует о снижении функционального резерва щитовидной железы [16]. Согласно данным викгемского исследования, в группе лиц, имеющих уровень ТТГ в крови выше 2 мЕд/л, в последующем чаще диагностируется манифестный гипотиреоз [17]. Наконец, у взрослых такой уровень ТТГ ассоциирован с повышенным риском гиперхолестеринемии [7, 9, 14],

эндотелиальной дисфункции [12] и невынашиванием беременности [15]. По нашим данным, такая концентрация ТТГ в крови у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с гипотиреодемией. Так, каждая 8-я (12,5%) женщина репродуктивного возраста, у которой при оценке функционального состояния щитовидной железы определялся уровень ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л, имела сниженный уровень эстрогенов в крови (медиана эстрадиола в этой группе женщин составила 167 пмоль/л), в то время как у всех женщин, имеющих уровень ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л, содержание эстрадиола в пределах нормы (медиана эстрадиола 235,25 пмоль/л; $p = 0,01$) [5].

Более того, у беременных (наиболее уязвимой части населения в плане формирования патологических состояний, ассоциированных с гипотироксинемией) уровень ТТГ в I триместре гестации более 2 мЕд/л является в настоящее время признанным фактором повышенного риска развития гестационной гипотироксинемии. Так, согласно нашим данным, гестационная гипотироксинемия встречается практически у каждой 2-й беременной с диффузным эндемическим зобом, имеющей в I триместре гестации уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л ($p = 0,05$) [2].

Таким образом, подобный уровень ТТГ в крови у взрослых лиц ассоциирован с известным спектром патологических состояний, которые на сегодняшний день являются признанным следствием хронической гипотироксинемии.

В то же время следует подчеркнуть, что все накопленные знания и представления о клиническом и прогностическом значении концентрации ТТГ в крови больше 2, но меньше 4 мЕд/л были получены на основании обследования взрослого населения. Составить мнение о значимости, правомочности и целесообразности выделения именно этого диапазона уровня ТТГ в крови и в педиатрической практике позволяют следующие данные. Так, согласно результатам исследования Д. Е. Шилина (2002 г.), дети и подростки ($n = 114$), имеющие базальный уровень ТТГ в крови выше 2 мЕд/л (в среднем $2,57 \pm 0,06$ мЕд/л), отличаются от детей и подростков ($n = 475$) с базальным уровнем ТТГ ниже 2 мЕд/л (в среднем $1,19 \pm 0,02$ мЕд/л) [6].

У 94,1% детей ($p < 0,05$) этой группы наблюдается гиперэргический ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберинном, что свидетельствует о сниженном функциональном резерве щитовидной железы [6]. Согласно данным того же автора, такие дети и подростки имеют достоверно ($p = 0,03$) более высокие концентрации атерогенных фракций липидов, а у девушек-подростков с подобным уровнем ТТГ в крови наблюдаются признаки возрастной незрелости матки и гонад ($p = 0,01$) [6]. Кроме того, такие девушки имеют склонность к полименорее (менструации в среднем длятся по $5,5 \pm 0,3$ дня против $4,7 \pm 0,1$ дня в группе девушек, имеющих уровень ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л; $p = 0,01$) и более низкий уровень эстрадиола в крови (среднее содержание эстрадиола 162 ± 23 пмоль/л против 239 ± 22 пмоль/л в группе девушек с концентрацией ТТГ в крови менее 2 мЕд/л; $p = 0,05$) [6].

Согласно нашим данным именно девушки-подростки с уровнем ТТГ в крови выше 2, но ниже 4 мЕд/л наиболее уязвимы в плане формирования функциональных нарушений со стороны репродуктивной системы. Так, по результатам наших исследований каждая 2-я (54%) девушка с подобным уровнем ТТГ в крови имеет менструальную дисфункцию по типу опсоменореи (в то время как только 28% девушек с уровнем ТТГ ниже 2 мЕд/л, $p = 0,032$) [1].

Итак, на наш взгляд, на сегодняшний день достаточно аргументов в пользу того, что уровень ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л у детей также отражает наиболее раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность.

Очевидно, что тиреоидная недостаточность в йоддефицитных регионах имеет свою эволюцию. По нашему мнению, эволюцию тиреоидной недостаточности можно представить следующим образом: 1) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л, клинические признаки гипотиреоза отсутствуют; 2) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4—5 мЕд/л, клинические симптомы гипотиреоза отсутствуют; 3) сниженный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4—5 мЕд/л в сочетании с клиническими признаками гипотиреоза. Две последние стадии тиреоидной недостаточности хорошо известны и классифицируются соответственно как субклинический и манифестный гипотиреоз.

В то же время на сегодняшний день нет единого общепринятого термина, характеризующего уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л. Это вполне объяснимо, так как вопросы терминологии всегда являются самыми сложными. В англоязычной литературе уровень ТТГ в традиционно нормальных пределах, но выше 2 мЕд/л обозначают следующими терминами: "high-normal TSH" [14], "very mild thyroid failure" [15], "a lessened thyroid reserve" [15], "mildest form of subclinical hypothyroidism" [16]. Мы предлагаем для обозначения состояния, отражением которого является уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л, использовать термин "минимальная тиреоидная недостаточность". На наш взгляд, именно он наиболее точно характеризует самую раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность.

В то же время при данном уровне ТТГ функциональные возможности щитовидной железы следует оценивать в зависимости от ее размеров. Так, у лиц без зоба незначительное повышение уровня ТТГ (2—4 мЕд/л) свидетельствует лишь о том, что при нормальных размерах щитовидной железы не способна обеспечить адекватную продукцию тиреоидных гормонов. В данной группе людей подобный уровень ТТГ отражает готовность включения компенсаторных механизмов, приводящих к увеличению размеров щитовидной железы и к нормализации уровня тиреоидных гормонов. Таким образом, у лиц с нормальными размерами щитовидной железы данное состояние еще нельзя классифицировать как патологию, а следует рассматривать как пограничное состояние.

У больных с длительно существующим зобом данный уровень ТТГ свидетельствует о том, что увеличение размеров щитовидной железы не привело к ликвидации гипотироксинемии и, следовательно, не был достигнут необходимый уровень тиреоидных гормонов. Вероятнее всего, в этом случае произошло снижение компенсаторных и функциональных резервов щитовидной железы по причине легкого генетического дефекта морфо- или гормоногенеза. Даже при легкой врожденной несостоятельности щитовидной железы в условиях недостаточного поступления йода формирование зоба не приведет к нормализации тиреоидного статуса, т. е. к ликвидации гипотироксинемии и, следовательно, опасности возникновения йоддефицитных заболеваний.

Мы глубоко убеждены, что использование термина "минимальная тиреоидная недостаточность" в том контексте, в котором он представлен в статье, не только не введет в заблуждение читателей, а напротив, поможет понять суть проблемы и представить эволюцию тиреоидной недостаточности в йоддефицитных регионах.

Следует заметить, что другой, не менее, а может быть, и более важный вопрос данной дискуссии — нуждаются ли в терапии лица с уровнем ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л. Серьезным аргументом против признания новых нормативов ТТГ в крови зарубежные и отечественные авторы считают опасность расширения показаний для верификации гипотиреоза и лечения такого пациента препаратами левотироксина [4, 10].

На наш взгляд, уровень ТТГ в пределах от 2 до 4 мЕд/л свидетельствует лишь о том, что в регионе йодного дефицита щитовидная железа способна поддерживать идеальное эутиреоидное состояние только при условии адекватного поступления йода. Совершенно очевидно, что при отсутствии адекватной йодной профилактики в регионах даже с умеренным и/или легким дефицитом йода (т. е. на большей части территории России) именно данная степень тиреоидной недостаточности будет по-прежнему встречаться часто и определять формирование медико-социальнозначимых йоддефицитных состояний. Отсюда вывод, что подавляющее большинство лиц, проживающих в данных условиях и имеющих подобный уровень ТТГ в крови, нуждаются лишь в проведении адекватной йодной профилактики. Адекватная йодная профилактика у большинства из них способна поддерживать идеальное эутиреоидное состояние на протяжении многих лет жизни.

Исключение составляют 2 группы лиц. Это в первую очередь беременные с уровнем ТТГ в I триместре гестации выше 2 мЕд/л, т. е. имеющие фактор риска развития гестационной гипотироксинемии [2]. Учитывая исключительную роль нормального уровня материнского тироксина для формирования и созревания центральной нервной системы будущего ребенка и необходимость быстрой и эффективной коррекции гестационной гипотироксинемии, на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения и возражения, что беременным с подобным уровнем ТТГ необходимо лечение препаратами левотироксина. Кроме того, требуется на-

значение препаратов левотироксина лицам, подвергающимся воздействию других (кроме недостатка йода) стромогенных факторов внешней среды или имеющим более выраженные генетически обусловленные дефекты морфо- или гормоногенеза щитовидной железы. Следует подчеркнуть, что речь идет о крайне редких случаях.

При решении вопроса о нормативах уровня ТТГ несколько удивляют современные двойные стандарты, используемые для оценки функционального состояния щитовидной железы у лиц, не получающих лечения, и у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина [3, 13]. В связи с этим еще одним веским аргументом в пользу сужения диапазона нормы для уровня ТТГ в крови является то, что подавляющим большинством исследователей признаны и не вызывают возражений значения уровня ТТГ в пределах от 0,5 до 2 мЕд/л как отражающие эутиреоидное состояние щитовидной железы у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина [3, 13].

Итак, приведенные данные убеждают нас в том, что на сегодняшний день более чем достаточно аргументов в пользу признания факта, что (как у взрослых, так и у детей) уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л отражает наиболее раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность, а именно — минимальную тиреоидную недостаточность.

Сужение диапазона нормы уровня ТТГ в крови от 0,5 до 2—2,5 мЕд/л и скорейшее внедрение этих нормативов в практику здравоохранения является необходимым условием для оптимизации ранней диагностики, профилактики, лечения гипотироксинемии и, следовательно, ликвидации йоддефицитных состояний в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буканова С. В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренно-легким дефицитом йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
2. Ивахненко В. Н. Тиреоидный, психоневрологический и соматический статус детей, рожденных от матерей с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
3. Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А. и др. // Клин. тиреолог. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 26—27.
4. Фадеев В. В. // Клин. тиреолог. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 5—9.
5. Чубарова Д. Ю. Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
6. Шилин Д. Е. // Лаборатория. — 2002. — № 3. — С. 22—26.
7. Bakker S. J. L., Ter Matten J. C., Popp-Snijders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1206—1211.
8. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. Vol. 13. — P. 3—126.
9. Bindels A. J., Westendorp R. G., Frolich M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 217—220.
10. Brabant G., Beek-Peccoz P., Jarzab B. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 633—637.
11. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
12. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 411—414.
13. McDermott M. T., Ridgway C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 585—590.

14. Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperinos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 141–145.
 15. Prummel M. F., Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 751–755.
 16. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 6. — P. 632–642.

17. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55–68.
 18. Volzke H., Ludemann J., Robinson D. M. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 803–810.

Поступила 08.06.07

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.8-009.7-02:[616.833 + 616.379-008.64]-08

Г. Р. Галстян¹, М. Ю. Дробизев², Е. В. Суркова¹, Т. А. Захарчук¹, О. Г. Мельникова¹,
 С. И. Дивисенко¹

БОЛЬ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ — ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, ²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Диабетическая нейропатия (ДН) — одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Большинство клинических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что преобладающая ее форма — дистальная симметричная, поражает около 30% больных диабетом [42]. Основным клиническим проявлением этой формы ДН является снижение (вплоть до полной утраты) чувствительности, которое либо не распознается больным, либо воспринимается как онемение, потеря каких бы то ни было ощущений в нижних конечностях. В то же время у относительного меньшинства пациентов ведущим симптомом в клинике ДН является боль, которая, достигая в ряде случаев высокой интенсивности, нарушает трудоспособность, повседневную активность, сон [13, 24].

Болевой синдром связывают с повреждением в условиях длительной гипергликемии периферических нервов, обеспечивающих болевую чувствительность ноцицептивных нейронов дорзальных (корешковых) ганглиев [31]. В этом случае спонтанно генерируется болевой сигнал, чрезмерно стимулирующий все структуры нервной системы, вовлеченные в процесс восприятия боли, что и способствует появлению этой крайне тягостной симптоматики [14, 19].

Задача эффективной терапии болевого синдрома при ДН предусматривает, прежде всего, подавление первичного болевого сигнала и повышение активности нисходящих антиноцицептивных систем. Первая из двух указанных возможностей достигается за счет снижения экспрессии натриевых, калиевых и кальциевых каналов клеточных мембран ноцицептивных нейронов дорзальных ганглиев или так называемых NMDA-рецепторов [45, 49]. Вторая связана с активизацией различных "антиноцицептивных" медиаторов, среди которых ведущую роль играют эндогенные опиоиды, такие как β-эндорфин и динорфин, а также норадреналин и серотонин. Указанные терапевтические цели обу-

словливают возможность применения для лечения болевого синдрома при ДН широкого круга препаратов: антидепрессантов, антиконвульсантов (нормотимиков), опиоидных анальгетиков, местных анестетиков, антиаритмических препаратов. На практике наиболее интенсивно используются первые 2 группы медикаментозных средств: нормотирики¹ (карбамазепин, габапентин, прегабалин, топирамат, ламотригин), а также тимолептики или антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин, дезипрамин, венлафаксин, милнаципран, дулоксетин, мirtазапин, тразадон, сертралин, пароксетин, флуоксетин) [22, 27, 30, 44, 51].

Несомненный интерес вызывает то обстоятельство, что перечисленные препараты применяются и для лечения аффективных расстройств. Это позволяет высказать в порядке рабочей гипотезы предположение о том, что боли при ДН, по крайней мере, отчасти, могут иметь психосоматический характер. Для оценки валидности этой гипотезы целесообразно прежде всего обратиться к обширной литературе, посвященной болевой ДН. На этом пути встречаются существенные затруднения, так как в современной литературе практически не представлены исследования, изучающие клинические особенности телесных ощущений у пациентов с болевой ДН и их патогенез.

Значительное большинство публикаций (некоторые из которых датированы серединой прошлого века) посвящено анализу эффективности применения различных нормотимиков и антидепрессантов для лечения боли при ДН. Так, сообщается о терапевтической эффективности карбамазепина в дозе

¹Впервые антиконвульсанты были использованы для лечения болей, связанных с поражением тройничного нерва. Еще в 1942 г. с этой целью применяли фенитоин, а с 1962 г. — карбамазепин [49]. Антиконвульсанты одно время даже называли антинейропатиками [5].