

◆ ДИСКУССИЯ

© В. В. ФАДЕЕВ, 2008

УДК 616.154:577.175.324

В. В. Фадеев

ВЕРХНИЙ РЕФЕРЕНСНЫЙ УРОВЕНЬ ТТГ — ДОСТАТОЧНО ЛИ АРГУМЕНТОВ ДЛЯ ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ**Отклик на статью Л. Н. Самсоновой и Э. П. Касаткиной "Нормативы уровня ТТГ: современное состояние проблемы"**

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Проблема референсного диапазона для уровня ТТГ, действительно, обсуждается в литературе и на международных эндокринологических конгрессах и является предметом многих исследований. Тем не менее на основных тиреоидологических конференциях, проводимых в европейских странах, это обсуждение проходит не столь бурно, по крайней мере не так активно, как в нашей стране, где уже на приеме к врачу попадают пациенты, испуганные своим "высоконормальным" уровнем ТТГ и необходимостью проведения заместительной терапии левотироксином (L-T₄). Несмотря на высокий уровень организации и развития здравоохранения и тот факт, что исследования этой проблемы исходят именно из западных стран, ни в одной из них так называемые "новые" референсные пределы для уровня ТТГ в широкой клинической практике пока не используются и не исключено, что никогда использоваться не будут. Почему же достаточно интересные данные эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют о том, что только 5% популяции имеет уровень ТТГ в интервале 2,0—4,0 мЕд/л, пока не стали достоянием широкой клинической практики и почему, по моему мнению, это делать весьма преждевременно? Этот вопрос уже достаточно подробно обсуждался в моей статье, опубликованной 3 года назад [1]. Сразу можно отметить, что к настоящему времени в научном и идеологическом плане, увы, мало что изменилось, и все аргументы против каких-либо изменений существующих нормативов, приведенные в той статье, остаются в силе. Тем не менее, несмотря на то что уважаемые оппоненты — авторы обсуждаемой работы, ссылаются на эту статью, на мой взгляд, они не приводят убедительной аргументации против тех положений, которые высказывались еще 3 года назад. В связи с этим, а также в связи с формированием ряда тенденций в отечественной клинической практике, которые, на мой взгляд, имеют отчетливо негативный характер, я счел возможным принять участие в дискуссии, развернутой на страницах журнала "Проблемы эндокринологии".

Эпидемиология и клиника — "две большие разницы"

Во-первых (и это главное), данные эпидемиологических исследований практически никогда не позволяют сделать какие-либо **прямые (!) клинические выводы**. Если провести аналогию с какой-нибудь другой областью медицины, то тот факт, что у большинства людей ЧСС в покое составляет около 70 ударов в минуту, еще не означает, что ЧСС 85 ударов в минуту у человека, не предъявляющего никаких жалоб, требует назначения β-адреноблокаторов. Чтобы сделать вывод о необходимости медикаментозной коррекции ЧСС 85 ударов в минуту, необходимо организовать контролируемое проспективное исследование, где будет показано, что назначение в такой ситуации β-адреноблокаторов увеличит продолжительность и качество жизни ничего не подозревавших об этом пациентов. Аналогичную ситуацию мы имеем с референсным диапазоном для уровня ТТГ: проведено крупное эпидемиологическое исследование, в котором показано, что уровень ТТГ в интервале 2,0—4,0 мЕд/л определяется только у 50% населения [19]. Существуют ли клинические исследования, которые бы показали, что лица (особенно дети) с концентрацией ТТГ в этом интервале имеют худший прогноз хоть в каком-то аспекте? К сожалению, их пока нет. Существуют ли проспективные работы, которые бы показали, что назначение заместительной терапии лицам с уровнем ТТГ более 2,0 мЕд/л имеет какие-либо преимущества. Увы, их тоже нет!

Суррогатные показатели и истинные исходы

Аргументы, которые уважаемые оппоненты предлагают в пользу целесообразности изменения нормативов, относятся к категории **суррогатных** (от лат. *surrogatus* — поставленный взамен) или косвенных. Так, обсуждаются повышенный уровень холестерина (почему-то у детей, у которых его прогностическое значение весьма сомнительно), более низкий уровень эстрадиола (по данным единственного исследования), распространенность опсоменореи и пр., т. е. феномены, которые напрямую не свидетельствуют о снижении фертильности, качества жизни и ее продолжительности.

Феномен экстраполяции эпидемиологических данных на клиническую практику, на мой взгляд, в определенной мере характерен для отечественной детской тиреоидологии в целом. Наиболее ярким примером являются неутраченные дискуссии, **ведущиеся (опять же в основном только в нашей стране)** в отношении нормативов объема щитовидной железы (ЩЖ) для детей. Совершенно очевидно, что ВОЗ и другие организации, занимающиеся проблемой йодного дефицита, предлагают нормативы объема ЩЖ у детей для эпидемиологической оценки выраженности йодного дефицита. Более того, этому показателю и в эпидемиологии отводится второстепенное значение по сравнению с йодурией. Тем не менее по не вполне понятной причине эти нормативы **широко внедрены в клиническую практику** детских эндокринологов, которые дискутируют на предмет "старых" и "новых" нормативов, Гутекунста и Циммерманна (при этом последний, по его собственным словам, кроме эпидемиологии ничего никогда не имел в виду и был искренне удивлен, узнав о своей популярности в России), не говоря уже о такой экзотике, как длина, если не ошибаюсь, бедра и т. п. В результате появляются некие группы детей с "пограничным" увеличением объема ЩЖ. Страсти не на шутку накаляются, хотя, на мой взгляд, это несколько напоминает поиск в темной комнате черной кошки, которой там нет. Ведь если **пропальпировать у ребенка ЩЖ**, что входит в задачу клинициста, и при этом обнаружить зоб, то по любым существующим нормативам (не только по Циммерманну, но и по Гутекунсту и прочим) этот зоб будет верифицирован и при УЗИ. Возникает вопрос: откуда берутся дети с неким "пограничным объемом" и откуда возникает неразрешимая дилемма несоответствия нормативов? Ответ очевиден — это результат широкого использования в клинической практике УЗИ ЩЖ без показаний ("на всякий случай" или всем подряд). Стоит этим детям достичь до взрослого возраста, когда нормативы будут составлять в зависимости от пола 18 и 25 мл, проблема куда-то исчезает. В связи с этим возникает вопрос: а была ли она на самом деле? На практике у ребенка с так называемым "зобом" почему-то отсутствует эффект от терапии препаратами йода. Получается, что в этом "зобе" виноват не йодный дефицит, а аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в связи с чем этому ребенку, которому на всякий случай сделали УЗИ, по не понятной автору этой статьи логике, предпринимается пункция ЩЖ и т. д. и т. п.

Аналогичная дилемма возникла и с ТТГ, но по более своеобразному пути: результаты крупного эпидемиологического (!) исследования, которое было проведено среди взрослых с разным цветом кожи на другом континенте, позволили задуматься о референсных значениях для уровня ТТГ в России и без долгих разбирательств вылились в предложение сменить эти референсные значения.

Вновь о субклиническом гипотиреозе

Мы пустились в рассуждение об уровне ТТГ в пределах 2,0—4,0 мЕд/л, но есть ли у нас ответ на вопрос о том, что так уж плох интервал 4,0—10,0 мЕд/л, который обсуждается без малого последние 15 лет? В том-то и дело, что нет! На сегодняшний день единственным абсолютным общепринятым показанием для заместительной терапии субклинического гипотиреоза (ТТГ > 4 мЕд/л, свободный T_4 (св. T_4) в норме) является его выявление у беременных женщины. В остальных случаях (а их подавляющее большинство) нет единого мнения о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [15], даже несмотря на то, что в ее пользу свидетельствует недавно обновленный метаанализ [25]. Это опять же связано с тем, что проспективные исследования, отслеживающие отдаленный прогноз (смертность, инвалидизацию, а не уровень холестерина и толщину интимы) у лиц, получавших и не получавших заместительную терапию, пока, увы, отсутствуют. После всеобщего увлечения заместительной терапией, назначавшейся даже при минимально повышенном уровне ТТГ, отрезвляюще подействовало недавно опубликованное небольшое 3-летнее исследование, показавшее, что пожилые люди с гипотиреозом имели лучший прогноз в плане выживаемости и инвалидизации по сравнению с таковыми без нарушения функции ЩЖ [17]. Безусловно, эти данные неправильно было бы экстраполировать на лиц более молодого возраста, но, увы, проспективные исследования с участием последних пока отсутствуют.

Возвращаясь к нашей проблеме, есть ли логика в обсуждении снижения верхнего референсного значения для уровня ТТГ с 4,0 до 2,0 мЕд/л, когда до сих пор, за исключением одной категории лиц, мы толком не знаем, так ли уж плох уровень ТТГ в интервале от 4,0 до 10,0 мЕд/л при условии сохранения нормального уровня св. T_4 ? У меня иногда возникает мысль о том, как бы мы относились к проблеме субклинического гипотиреоза (не говоря уже о "высоконормальном" уровне ТТГ), если бы $L-T_4$ нужно было не так просто назначать, а, например, колоть подкожно, как инсулин. Нашлись бы в этой ситуации внятные аргументы в пользу лечения "высоконормального" уровня ТТГ и смогли бы мы объяснить пациенту, что ему нужно в этой ситуации делать инъекции какого-то гормона? У нас сложилось ощущение безобидности терапии $L-T_4$. Другого сложно ожидать в ситуации, когда еще совсем недавно (к сожалению, и по сей день) его активно назначали лицам с абсолютно нормальной функцией ЩЖ с целью воздействия на такие феномены, как носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), гипозоногенность ЩЖ, узловой коллоидный зоб.

Единственное исключение

Единственное исключение составляют беременные женщины. Именно беременность является единственным абсолютным показанием к заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. Кроме того, только в отношении беременных обсуждается снижение верхнего референсного уровня для ТТГ с 4,0 до 2,5 мЕд/л, о чем свидетельствуют выходящие международные клинические рекомендации [2].

К слову, в области нормативов для уровня ТТГ в этих рекомендациях есть небольшая загвоздка: заместительную терапию $L-T_4$ предлагается назначать беременным носительницам АТ-ТПО в том случае, если уровень ТТГ у них превышает 2,5 мЕд/л. Как в этой ситуации поступать с женщинами без АТ-ТПО или по крайней мере без признаков АИТ — не ясно. В то же время следует признать, что "высоконормальный" уровень ТТГ у беременных женщин с интактной ЩЖ встречается очень редко. Еще один момент, который можно разделять не до конца: в этих рекомендациях с четко ранжированным уровнем доказательности нет прямых указаний на то, что женщине, планирующей беременность (т. е. еще не беременной), с уровнем ТТГ выше 2,5 мЕд/л и АТ-ТПО необходимо назначить заместительную терапию.

И еще один штрих в отношении проблемы патологии ЩЖ у беременных женщин. Не хочу, чтобы мои слова были восприняты как призыв игнорировать гипотиреоз у беременных, но как человек, объективно относящийся к предмету своих исследований, не могу не упомянуть результаты недавно опубликованной достаточно крупной работы, в которой не было обнаружено неблагоприятного влияния гипотироксинемии на ранних сроках беременности на ее исходы [9]. Да, есть и такие работы.

Пресловутые рекомендации Национальной академии клинической биохимии США (NACB)

Именно они и сыграли триггерную роль в обсуждаемой проблеме и именно их цитируют и на них ссылаются сторонники смены референсных интервалов для уровня ТТГ. Это достаточно большая и серьезная работа, занимающая не одну сотню листов, но давайте обратимся к ней [4] и посмотрим, как там обо всем написано на самом деле. Во-первых, там представлена таблица с референсными интервалами уровня ТТГ и св. T_4 , рекомендованными для клинической практики (табл. 1).

Итак, в этой таблице мы не встречаем уровня ТТГ 2,0 или 2,5 мЕд/л. Идем дальше: вслед за этой таблицей приводятся рекомендации по оценке функции ЩЖ у детей:

— Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось созревает на протяжении периода детства вплоть до периода пубертата.

— Уровень как ТТГ, так и св. T_4 выше у детей по сравнению со 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.

Теперь давайте дойдем до того места, где обсуждается верхний референсный уровень для ТТГ. Мы без труда находим маленький раздел рекомендаций, который так и называется: "TSH Upper Reference Limits" (часть "C", раздел c-i). В этом разделе (один абзац на полстраницы) приводится краткая дискуссия по проведенным исследованиям на обсуждаемую тему, где цитируются хорошо нам известные популяционные исследования, а также данные небольших работ, изучавших уровень липидов у пациентов с различным уровнем ТТГ. Раздел завершает фраза (дословный перевод): "У большинства здоровых людей (около 95%) уровень ТТГ составляет менее 2,5 мЕд/л. В связи с этим у амбулаторных пациентов с "высоконормальным" уровнем ТТГ (> 3 мЕд/л) может иметь место ранняя фаза гипотиреоза, что можно рассматривать как основание для проведения повторного теста через 3 нед и/или определения уровня АТ-ТПО".

С этим мы вряд ли будем спорить, но содержат ли данные рекомендации требование изменить верхний норматив уровня ТТГ? Нет, не содержат!

Изменение референсного диапазона глазами клинициста

В отличие от высоконаучных рассуждений понятие референсный интервал имеет конкретный и весьма практический выход. Если мы примем предложение его изменить, завтра на бланке, на котором распечатан результат гормональных исследований, появится интервал 0,4—2,0 мЕд/л. Глазами клинициста, особенно в широкой клинической практике, референсный диапазон, к сожалению, является абсолютной истиной в разграничении нормы и патологии. С этим постоянно приходится сталкиваться при оценке функции ЩЖ и уровня андрогенов у беременных женщин, у которых, если слепо руководствоваться

Таблица 1

Референсные интервалы для уровня ТТГ и св. T_4 [4]

Объект изучения	Соотношение уровня ТТГ у взрослого/уровень ТТГ у ребенка	ТТГ, мЕд/л	Соотношение св. T_4 у взрослого/ T_4 у ребенка	св. T_4 , пмоль/л
Плод в середине беременности	2,41	0,7—11	0,2	2—4
Пуповинная кровь (новорожденный с низкой массой тела)	4,49	1,3—20	0,8	8—17
Новорожденный, рожденный в срок	4,28	1,3—19	1,0	10—22
Возраст:				
3 дня	3,66	1,1—17	2,3	22—49
10 нед	2,13	0,6—10	1,0	9—21
14 мес	1,40	0,4—7,0	0,8	8—17
5 лет	1,20	0,4—6,0	0,9	9—20
14 лет	0,97	0,3—5,0	0,8	8—17
Взрослые	1,00	0,3—4,0	1,0	9—22

бланком с общепопуляционным референсным интервалом, "патология" может быть выявлена не менее чем в половине случаев. Совершенно очевидно, что подавляющее большинство гормональных исследований (в том числе определение уровня ТТГ и св. T_4) проводится не эндокринологами, а терапевтами, гинекологами и врачами других специальностей. Для них умозрительные рассуждения о компенсаторных реакциях и потреблении йода в популяции вряд ли имеют какое-либо значение. Показатель, выходящий за референсный предел, клиницист воспринимает как патологию. Патология в нашем случае — это гипотиреоз. Гипотиреоз при этой несколько лобовой, но вполне оправданной отсутствием наукообразия логике требует заместительной терапии. Итак, уровень ТТГ выше нормы на бланке — это гипотиреоз. А тут же, перефразируя известную фразу, мы говорим гипотиреоз — подразумеваем $L-T_4$, мы говорим $L-T_4$ — подразумеваем гипотиреоз. Если мы меняем референсный интервал, мы должны исходить из того, что все будет развиваться именно по этому сценарию. Есть еще один важный момент: бланк с результатами исследования попадает в руки пациенту. Если результаты будут вне напечатанного на нем интервала, он воспримет это как болезнь. Итак, нужно ли менять этот интервал и в стране со 143-миллионным населением, на 1/6 части суши отображать его на бланке с результатами гормонального исследования?

Есть еще один серьезный аргумент, который не является научным, но, если рассуждать реальными категориями, его нельзя обойти. Речь идет о качестве лабораторной диагностики, средний уровень которой в нашей стране далек от идеала. Пациент в такой ситуации по сути становится заложником этого качества, поскольку о клинической картине здесь говорить не приходится.

Так ли редко встречается "высоконормальный" уровень ТТГ?

Даже если опустить явно недостаточную научную аргументацию изменения референсного диапазона для уровня ТТГ, оно может иметь непредсказуемый, а возможно, и ужасающий по своим последствиям результат на практике. Уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется у 5% людей. Это много или мало? В России с населением 143 млн человек это примерно 7,2 млн — примерно так же, как "высоконормальный" уровень ТТГ, распространен сахарный диабет 2-го типа. Теперь представим, что все эти люди придут в кабинеты эндокринологов, у которых нет ответа даже на вопрос, назначать ли заместительную терапию при уровне ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л. Очередь перед кабинетом эндокринолога, которая состоит преимущественно из пациентов с сахарным диабетом, по самым скромным расчетам удвоится. Людей с высококонормальным уровнем ТТГ, которых мы насчитали 7,2 млн, мы обрекаем как минимум на динамическую оценку уровня ТТГ. Только однократная оценка уровня ТТГ у такого количества людей стоит около 30 млн долларов США.

Существенное, если не сказать катастрофическое увеличение распространенности гипотиреоза в популяции, которое может произойти вследствие снижения верхней границы нормы ТТГ, демонстрирует исследование V. Fatourech и соавт. [14]. Авторы проанализировали все исследования функции ЩЖ, которые были осуществлены в 2001 г. в клинике Мэйо в Рочестере (США). Всего было проведено 109 618 определений уровня ТТГ у 94 429 пациентов. После исключения пациентов, в отношении которых отсутствовала необходимая информация (3,5%), в группе, состоящей из 75 882 человек, был проведен анализ распространенности гипотиреоза с учетом двух верхних нормативов уровня ТТГ: 3,0 и 5,0 мЕд/л. Полученные достаточно красноречивые результаты представлены в табл. 2. Как следует из представленных в табл. 2 данных, распространенность повы-

шенного уровня ТТГ, т. е. по сути гипотиреоза, при снижении верхнего норматива уровня ТТГ увеличивается более чем в 4 раза (!): с 4,6% (вполне привычная цифра) до 20% (!!!). Представим, каков будет этот показатель, если мы лихо снизим верхнюю норму ТТГ до 2 мЕд/л. По данным этого исследования, уровень ТТГ выше 3 мЕд/л определялся примерно у 15% пациентов моложе 50 лет (у каждого 6–7-го).

Почему речь постоянно заходит о детях?

Дети относительно редко заболевают патологией ЩЖ, по меньшей мере в несколько десятков (!) раз реже взрослых. Наибольших оправданных усилий, пожалуй, требует врожденный гипотиреоз, при этом не за счет его высокой распространенности (всего 1:4000 новорожденных), а за счет возможных медико-социальных последствий его несвоевременного лечения. Далее следует эндемический зоб, распространенный в йододефицитных регионах, при этом, как показал мировой опыт, он практически полностью элиминируется из популяции не за счет усилий клиницистов (!), а после введения всеобщего йодирования соли [11]. Остальные заболевания ЩЖ встречаются среди детей в общей популяции в десятки, а порой и в сотни раз реже, чем у взрослых, а многие (большинство тиреоидитов и пр.) у детей вообще не встречаются (особенно, если к детям не причислять современных подростков 17 лет). Так, у детей столь редко встречается болезнь Грейвса, что в мировой литературе трудно найти сколько-нибудь объемные контролируемые исследования по лечению.

Закономерным следствием этого является практическое отсутствие к настоящему моменту результатов проспективных исследований, отслеживающих катамнез тех или иных феноменов со стороны ЩЖ у детей вплоть до взрослого возраста. Так, единичны исследования, отслеживающие катамнез носительства АТ-ТПО у детей вплоть до взрослого возраста. Если говорить про "высоконормальный" уровень ТТГ, то такие исследования вовсе отсутствуют. Те несколько работ, которые цитируют уважаемые оппоненты, выполнены одной и той же группой авторов, при этом почти все они являются авторами обсуждаемой статьи. Данные зарубежных работ на эту тему отсутствуют, представлены лишь косвенные данные, но кроме того, даже в них отсутствует главное — нас вряд ли будет интересовать уровень холестерина у ребенка — интересно то, что с этим ребенком с "высоконормальным" уровнем ТТГ произойдет, когда он станет взрослым. Если я предположу, что уровень ТТГ у большинства таких детей через 3–4 года спонтанно станет "низконормальным", мне будет сложно возразить, если оперировать конкретными результатами научных исследований, поскольку свидетельств транзитности АИТ у детей достаточно много [20, 24, 27]. Тем не менее уважаемые оппоненты сочли, что "на сегодняшний день достаточно аргументов в пользу того, что уровень ТТГ в крови от 2,0 до 4,0 мЕд/л у детей отражает... тиреоидную недостаточность". В силу отсутствия достаточной научной аргументации позволяю себе не разделять эту точку зрения, при этом еще в большей степени, чем когда речь идет о взрослых.

О йодном дефиците

Далее уважаемые оппоненты приводят "очевидную" эволюцию тиреоидной недостаточности в йододефицитных регионах. На этом нужно остановиться особо, поскольку налицо серьезная путаница, возможно, непреднамеренная. Дело в том, что описанная динамика функции ЩЖ от нормального уровня ТТГ к субклиническому гипотиреозу с повышенным содержанием ТТГ и нормальным T_4 , а затем — к манифестному характеру для хронического АИТ. При этом она имеет как минимум весьма сомнительное отношение к легкому йодному дефициту. Как

Таблица 2

Влияние изменения верхнего норматива уровня ТТГ с 5,0 до 3,0 мЕд/л [14]

ТТГ, мЕд/л	Распространенность повышенного уровня ТТГ, %						
	мужчины			женщины			всего
	< 50 лет (n = 9597)	50–70 лет (n = 15 573)	> 70 лет (n = 10 287)	< 50 лет (n = 15 579)	50–70 лет (n = 15 183)	> 70 лет (n = 9663)	
> 5,0	2,9	3,4	6,5	3,2	5,4	7,7	4,6
> 3,0	14,1	16,6	24,7	15,3	22,8	29,2	20,0

известно (позволю себе использовать это определение), уровень ТТГ, как у детей, так и у взрослых, проживающих в регионах легкого йодного дефицита, практически не отличается от такового в регионах с нормальным потреблением йода. Об этом свидетельствуют многочисленные сравнительные исследования [3, 6, 22], которые можно цитировать десятками. ТТГ зачастую остается нормальным и в условиях умеренного, а иногда и тяжелого йодного дефицита [12] за счет того, что его продукция подавляется относительным избытком T_3 , при этом уровень T_4 может оказаться сниженным, с чем и связывается патогенез нарушений развития нервной системы у плода в случае нахождения беременной женщины в условиях йодного дефицита [10]. Именно в связи с этим уровень ТТГ в популяции не рассматривается как показатель напряженности йодного дефицита. Единственной категорией наших сограждан, у части из которых вследствие легкого йодного дефицита уровень ТТГ может временно оказаться повышен, являются новорожденные, поскольку в йододефицитных регионах чаще, чем в нормальных условиях, встречается транзиторная неонатальная гипертиротропинемия [11], но это вряд ли имеет какое-либо отношение к обсуждаемой проблеме.

Другими словами, проблема нормативов уровня ТТГ достаточно далека от наличествующего во многих странах мира легкого йодного дефицита. Тем не менее уважаемые авторы обсуждаемой статьи ставят эти два вопроса в прямую зависимость, более того, заключают, что "внедрение этих (0,5–2,0 мЕд/л) нормативов является необходимым условием... ликвидации йододефицитных состояний в России". Честно говоря, сложно себе представить, каким образом ситуация, когда врач в поликлинике получит бланк с результатами анализа, на котором будут напечатаны другие референсные значения для уровня ТТГ, может повысить потребление йода в стране.

Проблема верхнего референсного значения для уровня ТТГ была поднята в стране, где йодный дефицит давно отсутствует, и один из аргументов (на мой взгляд, не самый сильный) состоит в том, что у тех самых 5% популяции, у которых ТТГ находится в интервале между 2,0 и 4,0 мЕд/л, повышена распространенность носительства антител к ЩЖ [19]. Таким образом, как указывалось, предлагаемые "низкоконормальные" нормативы для ТТГ в первую очередь призваны решать проблему гипотиреоза в исходе АИТ, в том числе у беременных женщин, у которых легкий йодный дефицит на ранних сроках беременности почти никогда не приведет к повышению уровня ТТГ [10]. Более того, вопреки окружающему нас легкому йодному дефициту, у подавляющего числа беременных женщин уровень ТТГ остается низкоконормальным, а у 30–40% он оказывается ниже нормы [13]. Именно это и послужило предпосылкой для того, чтобы в этой группе более радикально подойти к нормативу для уровня ТТГ и снизить его до 2,5 мЕд/л [2].

О терминологии

Это очень важный вопрос, особенно если реально осознавать, что за предлагаемой терминологией стоит широкая клиническая практика, которая требует конкретных терминов. Если обратиться к научной литературе, особенно к обзорам литературы, яркость восприятия которых напрямую зависит от творческого воображения автора и его словарного запаса, то можно встретить массу названий того самого "высоконормального" уровня ТТГ. Это очевидно, поскольку надо же как-то в научной (исследовательской) работе обозначить то, что только начинает изучаться и не имеет названия. Можно предложить десяток таких наименований, но, если не считать научных статей, для практического здравоохранения это вряд ли стоит делать. Зачем вооружать практического врача неким термином, который пытается описать крайне неоднозначный феномен, в подавляющем большинстве случаев (в конце концов большая часть людей с уровнем ТТГ больше 2,0 мЕд/л не беременны) не требующий никаких действий. От практического эндокринолога почти всегда требуются действия в ситуациях, когда уровень ТТГ выше 10,0 мЕд/л, и в ряде случаев (что опять же не однозначно), когда он выше 4,0 мЕд/л. Для концентрации 2,0–4,0 мЕд/л мы не можем представить практическому врачу достаточную научную базу для каких-либо действий. Вводя в клиническую практику такого рода термин, мы рискуем вернуться на десятилетие назад и ранее, когда практические врачи предлагались диагностировать АИТ на основании неких непонятных даже самим разработчикам критериев. В результате существенная часть населения нашей страны, которой "посчастливилось" стать объектом некоего исследования по не вполне понятным показаниям (УЗИ, анти-

тела к ЩЖ), на долгие годы приобретала гордый диагноз АИТ, по поводу которого принимала 12,5 мкг $L-T_4$ в сочетании с Т-активином, аминокaproновой кислотой и прочими "чудо-средствами".

Если еще дальше углубиться в практическую сторону вопроса, то совсем недавно (буквально 5 лет назад) на многочисленных региональных и федеральных конференциях лекторам приходилось тратить очень много времени на то, чтобы объяснить тот факт, что субклинический гипотиреоз — это не когда "грязные локти и плохое настроение", а когда уровень ТТГ повышен, а содержание T_4 в норме. К чему в таких условиях может привести смена референсного диапазона, особенно при том, что, как указывалось выше, большая часть исследований оказывается не в руках эндокринологов?

Авторы обсуждаемой статьи предлагают термин "минимальная тиреоидная недостаточность". В идеологическом плане, на мой взгляд, к нему нет особых претензий, как нет и серьезных научных обоснований, поскольку свидетельств в пользу того, что "высоконормальный" ТТГ — это действительно тиреоидная недостаточность, очень мало. Кроме того, этот термин уже достаточно давно используется в качестве синонима термина субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л при нормальной концентрации T_4). Термин "mild thyroid failure" читателями зарубежной литературы воспринимается именно как субклинический гипотиреоз. Незанятым остается термин "очень минимальная тиреоидная недостаточность", но выглядит он весьма вычурно. На мой взгляд, феномен, при котором уровень ТТГ находится в пределах 2,0–4,0 мЕд/л, пока более правильно обозначать описательно, т. е. так, как это и есть на самом деле: "высоконормальный уровень ТТГ". Это самый нейтральный вариант, не утверждающий наличия той или иной выраженности гипотиреоза.

О "двойных стандартах"

Нельзя не согласиться с авторами обсуждаемой статьи, что в вопросе о нормативах уровня ТТГ подспудно формируются некие "двойные стандарты", т. е. гипотиреозом предлагается называть ситуацию, когда уровень ТТГ выше 4,0 мЕд/л, а с другой стороны, постепенно начинает закрепляться представление о том, что целевым уровнем ТТГ при заместительной терапии является интервал 0,4–2,0 мЕд/л. Эту фразу мы находим и в обсуждавшихся рекомендациях NACB [4]. По результатам опроса, проведенного среди членов Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) и врачей общей практики, было выявлено, что более 40% опрошенных членов АТА целевым уровнем ТТГ при подборе заместительной терапии $L-T_4$ считали значения 0,5–2,0 мЕд/л, а для пациентов пожилого возраста — 1,0–4,0 мЕд/л. Врачи общей практики целевым уровнем ТТГ гораздо чаще определяли значения 0,5–5,0 мЕд/л [21].

Существуют ли научно обоснованные основания для того, чтобы считать оптимальным целевым уровнем ТТГ при заместительной терапии интервал 2,0–4,0 мЕд/л? Другими словами, есть ли контролируемые работы, которые бы показывали, что более узкий, "низкоконормальный" целевой интервал имеет преимущества, либо же опять речь идет об экстраполяции данных эпидемиологических исследований в клиническую практику? Увы, если быть объективным, имеет место последнее. Среди одномоментных неконтролируемых исследований, показавших преимущества "низкоконормального" диапазона, есть несколько работ, которые оценивают такие суррогатные маркеры, как С-реактивный белок и гомоцистеин [16]. Но этого, увы, мало!

За последнее время были опубликованы результаты единственного двойного слепого контролируемого исследования, в котором изучались психоэмоциональное состояние пациентов, когнитивные функции и ряд биохимических параметров компенсации гипотиреоза на фоне разных доз $L-T_4$ [26]. В проведенном исследовании не было отмечено статистически значимых отличий показателей качества жизни, симптомов гипотиреоза и когнитивных функций при поддержании низко- и высококонормального уровня ТТГ. По результатам авторы сделали вывод об отсутствии явных преимуществ поддержания "низкоконормального" уровня ТТГ на фоне приема $L-T_4$ в плане влияния на психоэмоциональный статус пациентов и качество жизни. Таким образом, предложения о целесообразности поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне нормальных значений не получили окончательной оценки в клинических исследованиях, а они лишь отражают экстраполяцию ряда эпидемиологических

исследований в клинику. Прискорбно отметить, что солидные рекомендации NACB [4], обсуждая "низконормальный" диапазон в качестве оптимального, не приводят ссылки ни на одно **клиническое (!)** исследование. Таким образом, если стоять на объективных научных позициях, никаких "двойных стандартов" реально не существует: референсный интервал для уровня ТТГ 0,4—4,0 мЕд/л пока остается незбылемым с обеих сторон.

Безопасно ли сужение референсного и целевого диапазона для диагностики и лечения гипотиреоза

Принятие рекомендаций о сужении целевого диапазона уровня ТТГ может существенно осложнить подбор заместительной терапии гипотиреоза и повысить вероятность передозировки L-T₄. Трудность в подборе дозы L-T₄ заключается прежде всего в том, что L-T₄ является препаратом с узким терапевтическим диапазоном [18], т. е. даже небольшое изменение его дозы может привести к передозировке или приему недостаточной дозы. Так, в 1988 г. были опубликованы результаты небольшого исследования, в котором авторы оценивали динамику уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у пациентов с компенсированным гипотиреозом при изменении дозы L-T₄ на 25 мкг [8]. Увеличение дозы на 25 мкг привело к развитию тиреотоксикоза у 55% пациентов, а уменьшение дозы L-T₄ сопровождалось развитием гипотиреоза у 89% (7 из 9 больных). При этом автор оперировал понятиями тиреотоксикоз и гипотиреоз, подразумевая уровень ТТГ соответственно 0,4 и 4,0 мЕд/л. Совершенно очевидно, что если мы сузим целевой диапазон содержания ТТГ до "низконормального", то даже признавая его более физиологичным, мы усложним задачу врача по подбору дозы и существенно участим случаи передозировки L-T₄, которая и при использовании "старого" референсного диапазона **определяется почти у 20% пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T₄** [7]. Как известно, передозировка L-T₄ с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий [5] и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [23].

Дискуссионные вопросы и рекомендации национального масштаба

В заключение хотелось бы обратить внимание на следующее. Уважаемые оппоненты начинают свою статью фразой: "Одним из наиболее дискуссионных вопросов современной тиреоидологии является вопрос о нормативах уровня ТТГ в крови". Получается некоторая рассогласованность: вопрос, признается **наиболее (!)** дискуссионным, но эта наибольшая дискуссионность (с которой трудно не согласиться) не помешала сделать предложение по внедрению нигде в мире не принятых нормативов в такой стране, как Россия. Автор настоящей дискуссионной статьи не является консерватором и, более того, по мере возможностей занимается изучением проблемы референсного интервала для ТТГ. Наряду с этим он хорошо осознает ответственность научного сообщества перед практическим здравоохранением, рекомендации для которого должны базироваться **исключительно на принципах высокой научной доказательности**. В связи с этим, на мой взгляд, мы пока не вправе рекомендовать какие-либо изменения референсного интервала для уровня ТТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В. В. // Клин. тиреоидол. — 2004. — № 3. — С. 5—9.
2. Abalovich M., Amino N., Barbour L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92.
3. Als C., Haldimann M., Minder C., Gerber H. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 58. — P. 1201—1210.
4. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3—126.
5. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G., Fazio S. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 904—914.
6. Brodowski J. // Ann. Acad. Med. Stetin. — 2005. — Vol. 51. — P. 87—96.
7. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 526—534.
8. Carr D., MaLeod D. T., Parry G., Thornes H. M. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 28. — P. 325—333.
9. Casey B. M., Dashe J. S., Spong C. Y. et al. // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1129—1135.
10. De Escobar H. M., Obregon M. J., del Rey F. E. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 18. — P. 225—248.
11. Delange F. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 18. — P. 1245—1251.
12. El-Mougi F. A., Abd-El-Ghaffar S., Fayek N. A., Mohammed M. S. // East Mediterr. Hlth J. — 2004. — Vol. 10. — P. 863—870.
13. Fadeyev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // Gynecol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 413—418.
14. Fatourechi V., Klee G. G., Grebe S. K. et al. // J. A. M. A. — 2003. — Vol. 290. — P. 3195—3196.
15. Gharib H., Tuttle R. M., Baskin H. J. et al. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10. — P. 497—501.
16. Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S. // Int. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60. — P. 655—659.
17. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A. J. et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 292. — P. 2591—2599.
18. Hennessey J. V. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 2. — P. 474—475.
19. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
20. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P., Sriplung H. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — P. 177—184.
21. McDermott M. T., Haugen B. R., Lezotte D. C. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 8. — P. 757—764.
22. Ozkan B., Olgun H., Ceviz N. et al. // Turk. J. Pediatr. — 2004. — Vol. 46. — P. 16—21.
23. Paul T. L., Kerrigan J., Kelly A. M. et al. // J. A. M. A. — 1988. — Vol. 259. — P. 3137—3141.
24. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 149. — P. 827—832.
25. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E. et al. // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 541—551.
26. Walsh J. P., Ward L. C., Burke V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2624—2630.
27. Wang S. Y., Tung Y. C., Tsai W. Y. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2006. — Vol. 165. — P. 481—483.

Поступила 12.07.07