

своевременную диагностику ПФАВС у пациентов с МС.

Своеобразной была картина ПРАВУТ на фоне МС. Так, у больных с МС аритмия почти в 2 раза чаще была устойчивой, имела меньший цикл и меньшую чувствительность к вагусным приемам. Отмечена тенденция к ее рецидивированию в ходе электрофизиологического исследования и трансформации в мерцание предсердий. ПРАВУТ часто воспроизводилась без разрыва кривой АВ-проведения и имела небольшую зону. Оказался статистически значимый вклад ряда факторов МС (ОТ, уровень ХС ЛПВП, диастолическое АД) в предсказание устойчивой ПРАВУТ. Указанные находки, на наш взгляд, детерминированы существованием МС у данной категории больных.

Выводы

1. МС оказывает влияние на функцию АВ-соединения.

2. У пациентов с диссоциацией АВ-узла на α - и β -пути на фоне МС отмечаются сокращение разрыва кривой АВ-проведения и частое его отсутствие.

3. ПРАВУТ на фоне МС воспроизводится атипично и склонна к устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. — 2004. — № 4, прил. 1. — С. 7–12.
2. Кипшидзе Н. Н., Кацитадзе Г. А., Хосрошвили Л. Б. // Мед. новости Грузии. — 2005. — Т. 119, № 2. — С. 9–13.
3. Тарловский А. К., Соболев А. А., Сапожникова И. Е., Тарловская Е. И. // Вестн. аритмол. — 2002. — Т. 24, № 1. — С. 22–27.
4. Чирейкин Л. В., Шубик Ю. Л., Медведев М. М. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. — СПб., 1999.
5. Чубриева С. Ю., Беляков Н. А., Великанова Л. И. // Вестн. аритмол. — 2000. — Т. 16, № 1. — С. 15–19.
6. Chiu H. C., Kovacs A., Blanton R. M. et al. // Circ. Res. — 2005. — Vol. 96, N 2. — P. 225–233.
7. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3160–3167.
9. Kannel W. B., Wolf P. A., Benjamin E. J., Levy D. // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82, N 8A. — P. 2N–9N.
10. Korantzopoulos P., Kokkoris S., Papaioannides D. // Cardiology. — 2005. — Vol. 104, N 3. — P. 148–149.
11. Mazgalev T. N., Zhang Y. // Minerva Cardioangiol. — 2003. — Vol. 51. — P. 1–14.
12. Nakanishi N., Kashiwakura Y., Nishina K. et al. Metabolic syndrome and risk of isolated ST-T.

Поступила 08.08.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-008.1-053.2-07:616.154:577.175.324

А. В. Кияев¹, Л. И. Савельев², Л. Ю. Герасимова¹, Н. П. Королева¹, С. Н. Боярский¹, С. В. Цвиренко²

РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОДРОСТКОВ В РЕГИОНЕ ЛЕГКОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

¹Областная детская клиническая больница № 1 (главный врач — канд. мед. наук С. Н. Боярский); ²Кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики (зав. — проф. С. В. Цвиренко) ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург

Целью настоящего исследования явились определение референтных значений тиреотропного гормона (ТТГ) в репрезентативной выборке здоровых подростков, а также установление распространенности субклинических нарушений функции щитовидной железы (ЩЗ) в регионе йодного дефицита (медиана йодурии — 53 мкг/л). Проведено комплексное обследование, включающее УЗИ ЩЗ, определение уровня ТТГ и аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), 1179 детей (637 девочек и 542 мальчиков) в возрасте 13–16 лет в 23 населенных пунктах Свердловской области. С учетом критериев, рекомендованных для определения референтных интервалов тиреоидных гормонов, была сформирована выборка из 561 подростка (271 мальчик и 290 девочек). Верхний предел ТТГ для мальчиков составил 5,2 мМЕ/л, для девочек — 4,7 мМЕ/л. Таким образом, установленные референтные значения ТТГ свидетельствуют о нецелесообразности снижения его верхнего предела в существующих условиях недостаточного потребления йода, распространенность субклинического гипотиреоза у подростков превалирует над частотой субклинического тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, референтные интервалы, распространенность, дети, йодный дефицит.

The present study was undertaken to determine the reference values of thyroid-stimulating hormone (TSH) in a representative sample of healthy adolescents and to establish the prevalence of subclinical thyroid dysfunction in a mild iodine-deficiency area (median ioduria 53 µg/l). An integrated study, involving thyroid ultrasonography, determination of TSH and thyroid peroxidase Ab, was conducted in 1179 children (637 girls and 542 boys) aged 13–16 years in 23 localities of the Sverdlovsk Region. By taking into account the criteria recommended for the determination of the reference ranges of thyroid hormones, the authors formed a sample of 561 adolescents (271 boys and 290 females). The upper TSH range was 5.2 and 4.7 mIU/l for boys and girls, respectively. The established reference values of TSH show it inexpedient to reduce its upper range under the existing conditions of inadequate iodine intake, the prevalence of subclinical hypothyroidism in adolescents prevails over the incidence of subclinical thyrotoxicosis.

Key words: thyroid hormone, reference ranges, prevalence, children, iodine deficiency.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в нормальном функционировании всех систем организма, особенно ЦНС. Хорошо известно, что их явные недостаточность или избыток, развивающиеся на фоне врожденных пороков развития щитовидной железы (ЩЖ) или в исходе какого-либо патологического процесса, приводят к неблагоприятным последствиям в любом возрастном периоде, а потому требуют незамедлительного лечения.

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является наиболее надежным тестом в диагностике нарушений функции ЩЖ [12]. Высокая чувствительность теста [15] предопределяет его широкое использование в клинической практике. Для клиницистов крайне важно иметь достоверную информацию о точных референтных диапазонах уровня ТТГ, особенно его верхнего предела, которые являются ключевым моментом в определении последующей терапевтической тактики.

В последние годы проведен ряд крупных эпидемиологических исследований, доказавших, что субклинические нарушения функции ЩЖ у взрослых пациентов — потенциальные факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и костной систем [5, 7, 8]. Эти данные послужили стимулом к дискуссии о снижении верхнего предела нормальных значений ТТГ до 2,5–3,0 мМЕ/л и появлению в отечественной научной литературе термина "минимальная тиреоидная недостаточность". Между тем, вышеуказанные тенденции, равно как и референтные интервалы ТТГ, разработанные при обследовании взрослого населения йодобеспеченных территорий, по умолчанию экстраполируются на детей, на основании чего зачастую принимаются недостаточно обоснованные клинические решения.

Вместе с тем, количество публикаций, посвященных определению референтных интервалов (РИ) ТТГ у детей и подростков, довольно ограничено, а имеющиеся данные получены в основном на пациентах из госпитальных выборок [6, 14, 18] или являются фрагментами исследований, проводимых среди взрослых [8]. Кроме того, нам не встретилось ни одной педиатрической работы, выполненной в соответствии с требованиями Национальной академии клинической биохимии США (НАСВ) относительно референтных выборок [3]. Определение референтных значений для тиреоидных гормонов, в том числе и ТТГ, рекомендуется в группе здоровых клинически эутиреоидных добровольцев без пальпируемого или видимого зоба и антитиреоидных антител (аутоантител к тиреопероксидазе — АТ-ТПО или тиреоглобулину — АТ-ТГ), с неотягощенным персональным или семейным анамнезом по нарушениям функции ЩЖ, а также не принимающих препараты, содержащие эстрогены. Необходимо отметить, что в ряде исследований доказано, что прием эстрогенсодержащих препаратов может влиять только на уровень общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), но не ТТГ [8, 11]. Кроме указанных рекомендаций НАСВ, буквально в последние годы появились публикации, свидетельствующие о более предпочтительном формировании референтных выборок с использо-

ванием УЗИ ЩЖ, которое позволяет как точно определить размеры органа, так и исключить возможную патологию [10, 11].

Сведения о распространенности функциональных расстройств ЩЖ у детей и подростков немногочисленны [2, 9, 16]. К тому же нам удалось найти всего одно исследование, в котором изучалась взаимосвязь между субклиническими нарушениями ЩЖ и когнитивной функцией у подростков [16]. Авторами установлено, что наличие субклинического гипотиреоза (СГ) было ассоциировано с лучшими показателями в некоторых сферах когнитивной деятельности, чем при эутиреозе и субклиническом тиреотоксикозе (СТ), а СТ является потенциальным фактором риска когнитивных нарушений у подростков. Более того, в доступной литературе отсутствуют проспективные исследования, доказывающие отрицательное влияние субклинических нарушений функции ЩЖ на детский организм.

Цель настоящего исследования — определение референтных значений ТТГ в репрезентативной выборке здоровых подростков, а также установление распространенности субклинических нарушений функции ЩЖ в йоддефицитном регионе.

Материалы и методы

Настоящая публикация является фрагментом эпидемиологического исследования по изучению распространенности заболеваний ЩЖ у детей и подростков, осуществленного при финансовой поддержке Правительства Свердловской области.

В период с февраля по декабрь 2006 г. проведено комплексное обследование 1179 детей (637 девочек, 542 мальчиков) в возрасте 13–16 лет в 23 населенных пунктах Свердловской области. В каждом населенном пункте выбиралась одна школа, в которой планировалось обследование 50 подростков. На предварительном этапе рассылались анкеты, в которых фиксировались паспортные и антропометрические данные детей. Обязательным условием включения в исследование являлось подписание информированного согласия на забор крови и проведение УЗИ.

У всех подростков проводили УЗИ ЩЖ, а также осуществляли забор крови с 8 до 11 ч для определения ТТГ (РИ 0,4–4,5 мМЕ/л) и АТ-ТПО (РИ 0–12 мМЕ/л) в сыворотке крови (иммунохимический анализатор AxSYM®, "Abbott Diagnostic Division", США). После забора крови проводили ее центрифугирование с последующим замораживанием и хранением сыворотки при -20°C до последующего тестирования. Свободный T_4 (РИ 9,14–23,8 пмоль/л) определялся только в случае выявления уровня ТТГ, выходящего за пределы РИ. УЗИ ЩЖ выполнял один оператор с помощью портативного сканера ("FUCUDA-750XT", Япония) линейным датчиком 7,5–10 МГц. Определяли размеры и объем ЩЖ (Brunn, 1981), оценивали ее эхогенность и структуру. Объем ЩЖ сравнивали с нормативами, рассчитанными относительно площади поверхности тела обследуемого ребенка в зависимости от пола [17].

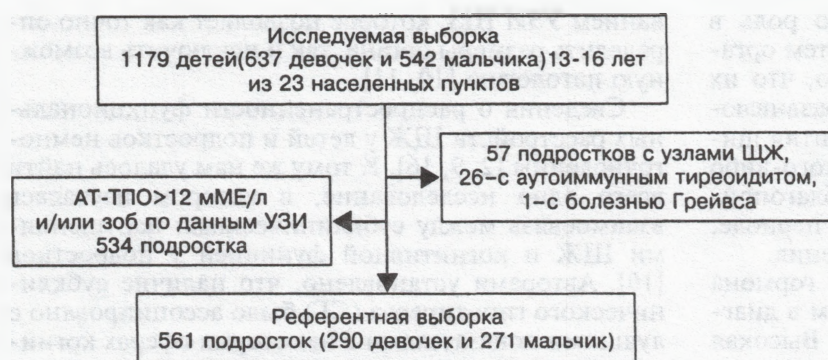


Рис. 1. Этапы формирования референтной выборки.

Дизайн исследования

В результате комплексного обследования детей была диагностирована различная патология ЩЖ. В регионе была установлена легкая степень йодной недостаточности (медиана йодурии у детей 7—8 лет 53 мкг/л), о чем мы сообщали ранее [1]. Учитывая указанные выше критерии NСAВ [3], была сформирована выборка из 561 подростка (271 мальчик и 290 девочек; рис. 1). Из 1179 детей в возрасте 13—16 лет были исключены пациенты с узлами более 5 мм; с изменениями структуры, снижением эхогенности и диффузным зобом по данным УЗИ; а также уровнем АТ-ТПО > 12 мМЕ/л. Получившийся объем выборки соответствует рекомендациям IFCC [13], предписывающей включение как минимум 120 пациентов для адекватного определения референтных диапазонов.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова—Смирнова ($p < 0,01$). Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану (Median — Me), процентиля ($P_{2,5}$ и $P_{97,5}$ — для ТТГ и АТ-ТПО, P_3 и P_{97} — для объема ЩЖ). Для сравнения двух групп по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна—Уитни (Т). Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2) и критерий хи-квадрат (χ^2). Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В процессе анализа вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В референтной выборке верхний предел уровня ТТГ превысил верхний предел, рекомендованный для взрослых (4,5 мМЕ/л), и составил 4,7 мМЕ/л (см. таблицу). Показатели ТТГ были достоверно выше среди лиц мужского пола ($T = 35190$, $p = 0,032$; рис. 2), поэтому для изучения распространенности СГ мы использовали различные РИ ($P_{97,5}$) для мальчиков (5,2 мМЕ/л) и девочек (4,7 мМЕ/л).

У 26 (4,1%) девочек и 14 (2,6%) мальчиков уровень ТТГ превышал установленные РИ. Из них у 3 девочек

ТТГ был выше 10,0 мМЕ/л, а манифестный гипотиреоз диагностирован только в 1 (0,1%) случае. Распространенность СГ составила 3,3% (39 из 1179) и не различалась между мальчиками и девочками ($\chi^2 = 2,01$, $p = 0,156$). В этой группе детей уровень АТ-ТПО позитивно коррелировал только с тиреоидным объемом ($r = 0,491$, $p = 0,006$), но не с ТТГ ($p > 0,05$).

У 6 подростков (3 девочек и 3 мальчиков) был выявлен СТ (ТТГ < 0,4 мМЕ/л), из них у 3 детей уровень ТТГ был ниже 0,1 мМЕ/л в сочетании с нормальным уровнем T_4 . Распространенность составила 0,5%.

В подобных исследованиях у детей и подростков основной проблемой является формирование референтной выборки. Так, D. Zurakowski и соавт. [18] использовали в своем ретроспективном исследовании результаты 5558 тестов из госпитальной базы данных детей и подростков в возрасте от 1 мес до 20 лет, у которых была исключена тиреоидная и гипофизарная патология. Несмотря на впечатляющий объем выборки, сами авторы признают, что оптимальным, с точки зрения методологии, является обследование здоровых лиц. С еще более серьезными проблемами столкнулись M. Chan и соавт. [6], которым удалось отобрать для исследования 661 образец из более чем 15 000 лабораторных тестов, проведенных в клиниках стоматологии, ортопедии, пластической хирургии и детских инфекций.

Нам удалось сформировать выборку из 561 здорового подростка 13—16 лет: исключены пациенты с узлами более 5 мм; изменениями структуры, снижением эхогенности и диффузным зобом по данным УЗИ; а также уровнем АТ-ТПО > 12 мМЕ/л. Мы не учитывали такие факторы, как прием оральных контрацептивов и семейный анамнез по тиреоидной патологии, которые рекомендует NСAВ

Показатели ТТГ, АТ-ТПО и тиреоидного объема в референтной выборке

Показатель	Все ($n = 561$)		Мальчики ($n = 271$)		Девочки ($n = 290$)	
	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$
ТТГ, мМЕ/л	2,24	0,86—4,69	2,33	0,92—5,17	2,2	0,81—4,69
АТ-ТПО, мМЕ/л	7,8	2,9—11,8	7,7	2,6—11,7	7,9	3,0—11,8
Объем ЩЖ, мл	5,7	3,1—9,3	5,9	3,1—9,5	5,6	3,2—9,0

Примечание. Me — медиана; P — процентиля.

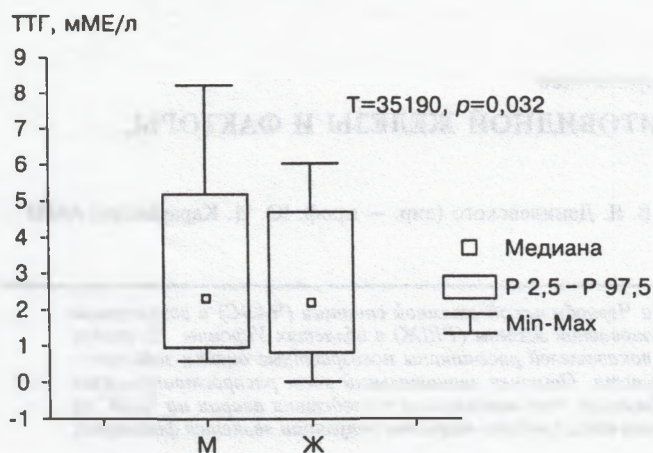


Рис. 2. Сравнительный анализ показателей ТТГ в зависимости от пола.

[3]. Вероятно, эти факторы необходимо учитывать только в тех исследованиях, в которых не проводится УЗИ ЩЖ, т. е. имеется риск включения в группу пациентов с тиреоидной патологией. Необходимо отметить, что применение УЗИ ЩЖ для селекции взрослых пациентов в референтную выборку впервые с успехом использовали J. Kratzsch и соавт. [11]. Они же сообщили о том, что прием оральных контрацептивов нужно учитывать только при определении T_3 и T_4 , но не ТТГ.

В целом установленные нами значения верхнего предела ТТГ 4,7 мМЕ/л (девочки)—5,2 мМЕ/л (мальчики) — не противоречат большинству источников в отношении этой возрастной группы детей: J. Hollowell — 3,6 мМЕ/л (девочки)—4,6 мМЕ/л (мальчики) [8]; D. Zurakowski — 4,4 мМЕ/л (девочки)—4,9 мМЕ/л (мальчики) [18]; M. Chan — 5,27 мМЕ/л [6]; Z. Baloch и K. Becker — 5,0 мМЕ/л [3, 4]; S. Soldin — 6,0 мМЕ/л [14].

Мы подтвердили сведения D. Zurakowski о том, что уровень ТТГ у лиц мужского пола в этой возрастной группе достоверно выше [17]. Получившиеся значения верхнего предела ТТГ были использованы для установления распространенности СГ отдельно для мальчиков и девочек. Однако в клинической практике применение раздельных для каждого пола референтных значений, вероятно, не имеет принципиального значения.

Распространенность СГ (3,3%) среди подростков из региона легкого йодного дефицита оказалась несколько выше, чем у детей из йодобеспеченных территорий США и Германии (1,7% [16] и 2,5% [9] соответственно). Частота же СТ в нашей популяции была ниже — 0,5% против 2,3% [16]. Таким образом, в регионе легкого йодного дефицита

распространенность СГ превалирует над частотой СТ в данной возрастной группе детей. Возможно, это обусловлено компенсаторной реакцией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в ответ на длительно существующую недостаточность потребления йода.

Выводы

1. Референтные значения ТТГ, установленные в репрезентативной выборке здоровых подростков, свидетельствуют о целесообразности снижения его верхнего предела в сохраняющихся в настоящее время условиях недостаточного потребления йода.

2. Распространенность СГ у подростков в йоддефицитном регионе превалирует над частотой СТ, что отражает возрастные закономерности йоддефицитной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Княев А. В., Савельев Л. И., Герасимова Л. Ю. и др. // Клин. и экспер. тиреолог. — 2007. — Т. 3, № 2. — С. 33—38.
2. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 561—566.
3. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3—126.
4. Becker K. L., ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism / Ed. K. L. Becker. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1995. — P. 1996—1998.
5. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
6. Chan M. K., Seiden-Long I., Quinn F. et al. // 17-th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. — Amsterdam, 2007. — C. 435.
7. Hak A. E., Pols H. A. P., Visser T. J. et al. // An. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 270—278.
8. Hollowell J. G., Staehling N. W., Hannon W. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 489—499.
9. Kabelitz M., Liesenkotter K. P., Stach B. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 301—307.
10. Kovatcheva R., Borissova A.-M., Shinkov A. et al. // Horm. Res.: Abstracts 32-nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. — 2007. — Vol. 68, N 1. — P. 58.
11. Kratzsch J., Fiedler G. M., Leichtle A. et al. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51, N 8. — P. 1480—1486.
12. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
13. Solberg H. E. // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1987. — Vol. 25. — P. 645—656.
14. Soldin S. J., Morales A., Albalos F. et al. // Clin. Biochem. — 1995. — Vol. 28. — P. 603—606.
15. Surks M. I., Chopra I. J., Mariash C. N. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 263. — P. 1529—1532.
16. Wu T., Flowers J. W., Tudiver F. et al. // BMC Pediatr. — 2006. — Vol. 19. — P. 6—12.
17. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17, N 1. — P. 12.
18. Zurakowski D., Di Canzio J., Majzoub J. A. // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45, N 7. — P. 1087—1091.

Поступила 06.12.07