

3 | 2008

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк КГаА, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Никомед»



Новый референсный интервал для ТТГ?

Георг Брабант



NYCOMED

Новый референсный интервал для ТТГ?

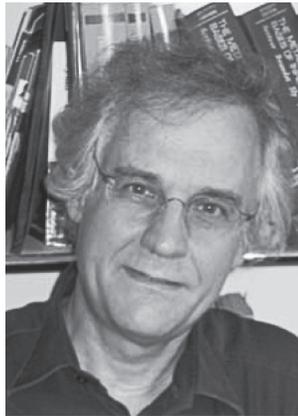
Георг Брабант

Перевод В.В. Фадеева

Адрес для корреспонденции:

Georg Brabant
Department of Endocrinology
Christie Hospital
Wilmslow Rd
Manchester M20 4BX, UK
Tel.: +44 1614463665
Fax: +44 1614463772
Email: georg.brabant@manchester.ac.uk

Профессор **Георг Брабант** получил медицинское образование в университетах Марбурга, Тюбингена, Лондона, Оксфорда и Гамбурга. В 1976 году защитил диссертацию на кафедре гинекологической эндокринологии Гамбургского университета. Одновременно начал исследовательский проект на кафедре экспериментальной эндокринологии в университете Мюнстера, при поддержке Немецкого Исследовательского Фонда и под руководством профессора Нишлага (Nieschlag). В дальнейшем переехал в Ганновер, где прошёл курс эндокринологии и диабетологии под руководством проф. Мюлена (Mühlen). Для исследований в области секреции ТТГ в 1986 году получил грант Базедо-



ва компании Мерк. В 1990–1991 г. провел свой творческий отпуск в Свободном университете Брюсселя с профессорами Думонтом (Dumont) и Вассартом (Vassart), изучая клонированный недавно рецептор ТТГ. В дальнейшем работал профессором на кафедре эндокринологии университета Ганновера, после чего занял нынешнюю позицию на кафедре эндокринологии в госпитале Кристи в Манчестере. Являлся членом исполнительного комитета Немецкого Эндокринологического Общества, Европейской Тиреоидной Ассоциации и председателем секции патологии щитовидной железы Немецкой Тиреоидной Ассоциации.

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 3 – 2008

Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании «Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Обложка: Здание муниципалитета Манчестера

Новый референсный интервал для ТТГ?

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) рассматривается как наиболее чувствительный тест для оценки продукции гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Лог-линейное взаимоотношение продукции ТТГ и св. Т₄ на достаточно широком диапазоне концентраций позволяет выявлять даже минимальные изменения функции ЩЖ. Появляется всё больше исследований, что субклинические формы гипо- и гипертиреоза могут нести определенный риск для пациента [1]. Эти феномены определяются как повышенный или пониженный уровень ТТГ в сочетании с нормальным уровнем св. Т₄, в связи с этим выявление субклинических нарушений функции ЩЖ всеце-

ло зависит от определения уровня ТТГ и использованного референсного диапазона для этого гормона. Таким образом, референсный диапазон для уровня ТТГ имеет критическое значение для постановки диагноза. Общепринятой нижней точкой разделения в референсном диапазоне для уровня ТТГ является 0,3–0,4 мЕд/л, а верхней 4–5 мЕд/л. Тем не менее, в последних эпидемиологических исследованиях, предпринятых в регионах как с нормальным потреблением йода, так и с йодным дефицитом, были получены данные, свидетельствующие в пользу использования более низкого верхнего показателя референсного диапазона для ТТГ [2, 3].

Определение

Установление таких понятий, как «нормальный», «референсный» и «дискриминационный» является непростой задачей для всех областей эндокринологии. Определение «нормального», как абсолютно здорового представителя группы, в которой отсутствуют какие-либо заболевания, является достаточно упрощенным и требует соответствующей корректировки для каждой конкретной ситуации [4]. Это понятие абсолютного здоровья, подразумевающее очень большие допущения, можно обойти, вводя определение «референсный диапазон» для популяции, без каких-либо заболеваний ЩЖ. Данные, полученные при обследовании лиц без какой-либо патологии ЩЖ, должны быть обработаны так, чтобы в выборке можно было объединить показатели, на которых отражается время проведенного исследования, а также ряд средовых и физиологиче-

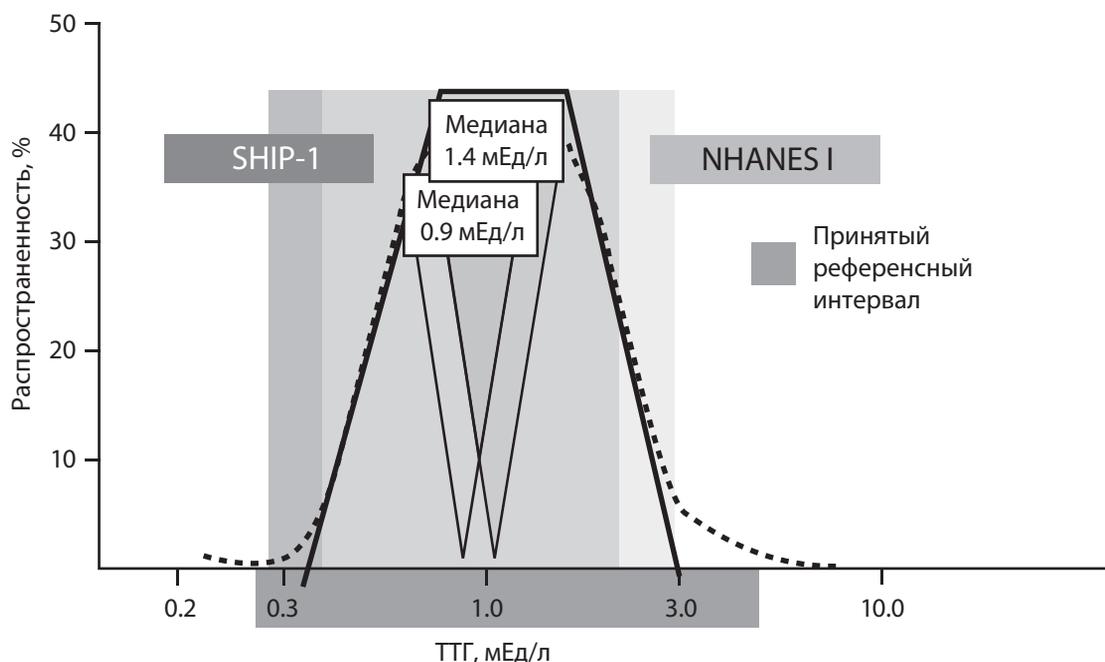
ских факторов. Кроме того, необходимо учесть такие факторы, как забор и хранение материала, а также использованные аналитические методы. Наконец, не меньшее значение имеют методы статистической обработки полученных данных [5]. Ещё один термин, который нужно обсудить, – это «дискриминационные» показатели, которые призваны быть «точкой разделения» для принятия клинического решения о разграничении нормы и патологии. Использование такого показателя имеет определенные преимущества, поскольку он зависит не только от чувствительности и специфичности диагностических тестов, но позволяет интегрировать клинические и эпидемиологические аспекты, такие как распространенность и особенности того или иного заболевания, а также последствия ложно-положительных и ложно-негативных результатов диагностических тестов [6].

Популяционные исследования

Ряд крупных популяционных исследований, проведенных в регионах с высоким и низким потреблением йода, в частности, в США и в ФРГ, изучали уровень ТТГ в общей популяции. Американское исследование NHANES III, проводившееся с целью разработки национальных нормативов здоровья и питания, включило популяцию, состоящую из 13344 человек в возрасте старше 12 лет. В исследование не включались лица с заболеваниями ЩЖ, зобом, получавшие препараты, влияющие на ЩЖ и беременные женщины. Кроме того, были исключены пациенты, получавшие препараты половых гормонов, литий, а также те, у кого определялись антитела к ЩЖ [2]. Другое крупное Американское исследование — Ханфортское, в качестве критерия включения содержало даже нормальные данные УЗИ ЩЖ [7]. Исследование SHIP включило референсную группу из 1488 человек без сонографических признаков зоба, изменений экзогенности ЩЖ и узловых образований, отобранную из большой популяционной когорты в северо-восточной Германии с использованием тех же критериев отбора, что и исследование NHANES III [3]. Наконец, ещё одно исследование, проведенное в Германии с мень-

шей выборкой, отличается тем, что оно для отбора участников использовало критерии Национальной Академии Клинической Биохимии США (NACB); в него вошли 453 человека [8]. Наконец, два крупных исследования, проведенные в Дании, в качестве критериев исключения использовали отсутствие в анамнезе патологии ЩЖ, носительства АТ-ТПО, отсутствие ультразвуковых признаков патологии ЩЖ; в них референсный диапазон для уровня ТТГ был определен, как 0,4–3,6 мЕд/л и 0,4–4,5 мЕд/л, соответственно [9, 10]. Во всех исследованиях было показано, что уровень ТТГ имеет примерно лог-нормальное распределение с небольшим правым отклонением. Если все исследования сошлись в том, что нижняя точка разделения находится на интервале 0,2–0,4 мЕд/л, то использующийся в настоящее время верхний предел для ТТГ (4,0–5,0 мЕд/л), вызвал наибольшие дискуссии. Так, если принять в качестве модели Гауссова распределение, верхний предел для уровня ТТГ составит 2,5–3,0 мЕд/л, что в большей степени соответствует результатам исследования SHIP [3], в котором верхний предел для уровня ТТГ в среднем составил 2,2 мЕд/л (рис. 1).

Рис. 1. Процентное распределение различных концентраций ТТГ в сыворотке в интервале от 0–10,0 мЕд/л (адаптировано по Hollowell [2] и Völzke [3]).



Влияние антител к щитовидной железе на уровень ТТГ

Было доказано, что при крайних значениях референсного диапазона для уровня ТТГ часто встречаются заболевания ЩЖ, в частности аутоиммунная патология. Это поддерживают данные исследования NHANES III, где наи-

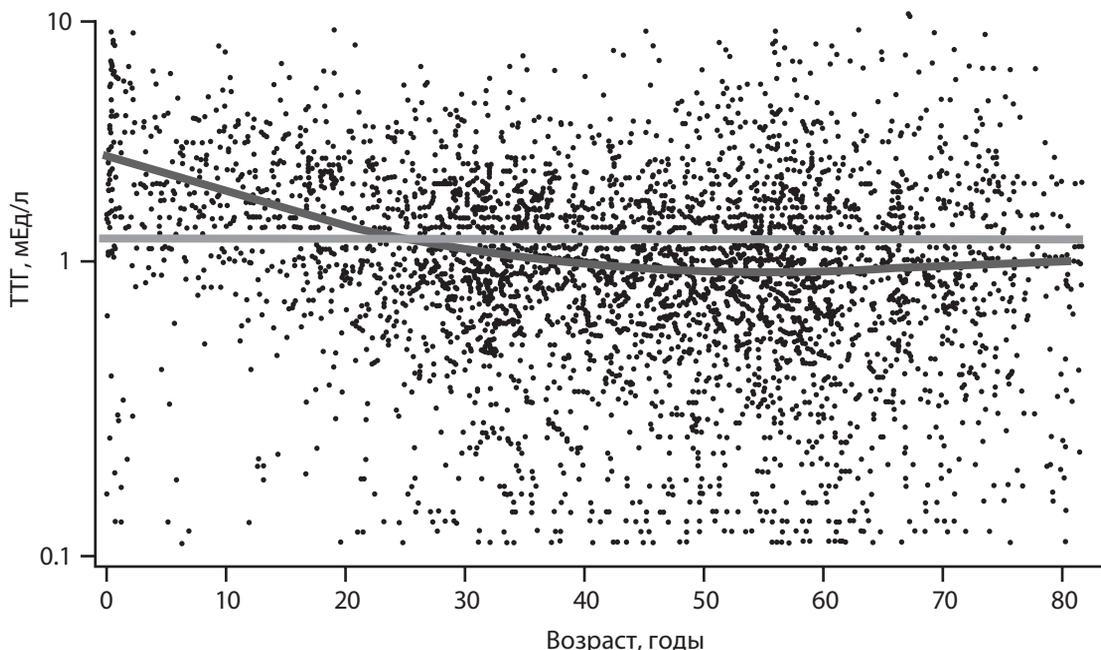
меньшая распространенность носительства антител к ЩЖ определялась в середине вновь предложенного референсного интервала для уровня ТТГ (до 2 мЕд/л) [11].

Влияние возраста на уровень ТТГ

Новые данные были недавно получены при анализе результатов исследования NHANES III, когда пациенты без каких-либо признаков заболеваний ЩЖ, включая отсутствие антител к ЩЖ, были стратифицированы по возрасту [12]. В обследованной популяции жителей США была выявлена отчетливая тенденция к повышению уровня ТТГ по мере увеличения возраста, что свидетельствует за то, что снижение верхнего референсного предела для ТТГ может привести к гипердиагностике гипотиреоза среди пожилых людей. Эти данные соответствуют результатам исследований, которые были получены в разных регионах мира. В 1993 году, обследовав большую группу лиц в возрасте старше 100 лет, Mariotti и соавторы показали, что уровень ТТГ среди них был значимо выше, чем среди молодых; вероят-

но это свидетельствует о снижении с возрастом функции ЩЖ с компенсаторным повышением уровня ТТГ [13]. Но, следует отметить, что такого рода данные были получены не всеми [14]. Отличия могут объясняться не только экзогенными факторами, такими как снижение потребления йода с пищей, но и развитием функциональной автономии ЩЖ у пожилых пациентов в регионе йодного дефицита. На уровень ТТГ в пожилом возрасте могут оказать влияние многочисленные факторы. Так, нарушения сна, которые усугубляются с возрастом, могут приводить к изменению продукции ТТГ. Исследования с молодыми добровольцами показали, что депривация сном приводила к повышению уровня ТТГ, тогда как продолжительный ночной сон после длительного бодрствования приводит к значитель-

Рис. 2. Распределение уровня ТТГ в зависимости от возраста среди госпитализированных пациентов без тиреоидной патологии



ному снижению уровня ТТГ после его подъема [15]. Эти и другие механизмы могут играть большое значение, особенно когда речь идет об исследованиях с участием госпитализированных пациентов. В нашем исследовании, где изучалась функция ЩЖ у госпитализированных пациентов без тиреоидной патологии, уровень ТТГ отчетливо повышался с возрастом, также, как и в популяционных исследованиях. Рисунок 2 иллюстрирует сложности обследования лиц с сопутствующей соматической патологией.

Изменение функции ЩЖ может быть обусловлено не только пожилым и старческим возрастом, но и первыми неделями и месяцами жизни. Мы знаем, что у новорожденных уровень ТТГ существенно выше, чем в течение дальнейшей жизни. Ряд исследований показал, что на протяжении первых 24–48 часов происходит значительное повышение уровня ТТГ, после чего он медленно приходит к показателям, характерным для взрослых [16]. Рисунок 3 иллюстрирует распределение уровня ТТГ на протяжении раннего послеродового периода у новорожденных.

В дальнейшем, как показало недавнее крупное исследование из Индии, уровень ТТГ становится сопоставимым с таковым у взрослых [17].

Другим периодом, к которому необходима адаптация референсных значений уровня ТТГ, является беременность. Мы хорошо знаем, что высокий уровень хорионического гонадотропина (ХГ) изменяет функцию ЩЖ и может способствовать такому состоянию, как рвота беременных [18]. В связи с эффектами ХГ в первом триместре часто обнаруживается подавленный уровень ТТГ. Cotzias и соавторы в хорошо продуманном исследовании попытались разработать референсные диапазоны не только для ТТГ, но и для св. Т₄ [19]. Полученные данные были подтверждены в большом индийском исследовании, куда вошли 500 беременных женщин, где изучались не только гормональные показатели, но и УЗИ щитовидной железы [20]. На рисунке 4 представлена динамика уровня ТТГ у здоровых беременных женщин без признаков аутоиммунной патологии и морфологических изменений, выявленных при УЗИ.

Рис. 3. Распределение уровня ТТГ на различных сроках в неонатальном периоде (адаптировано по Lott [16]).

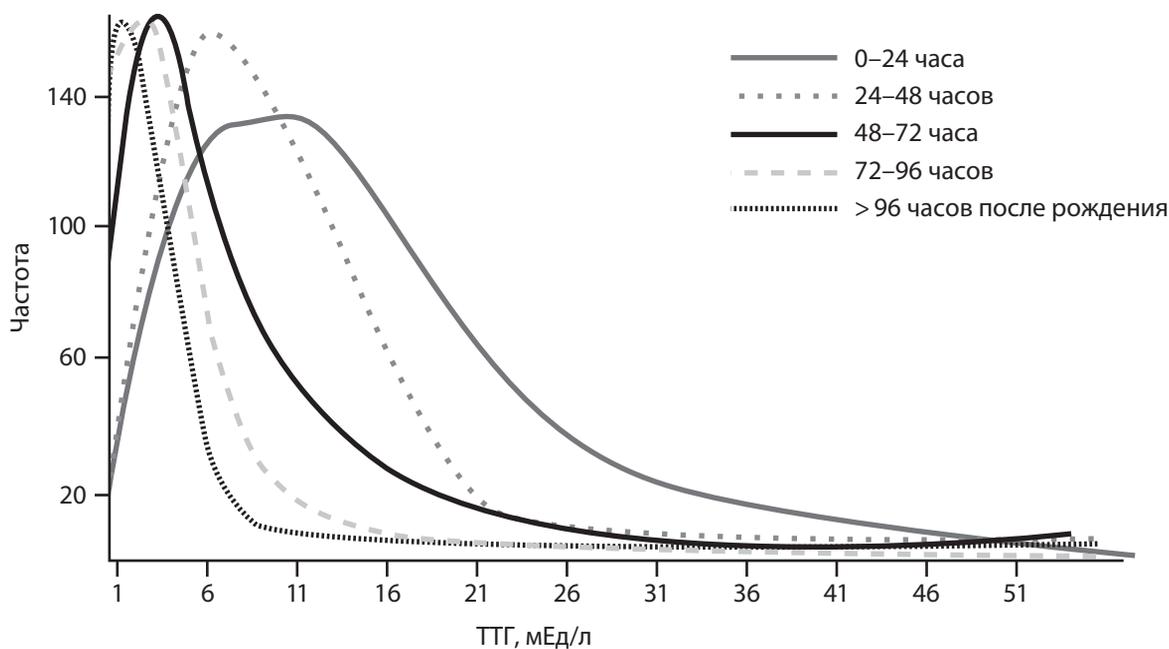
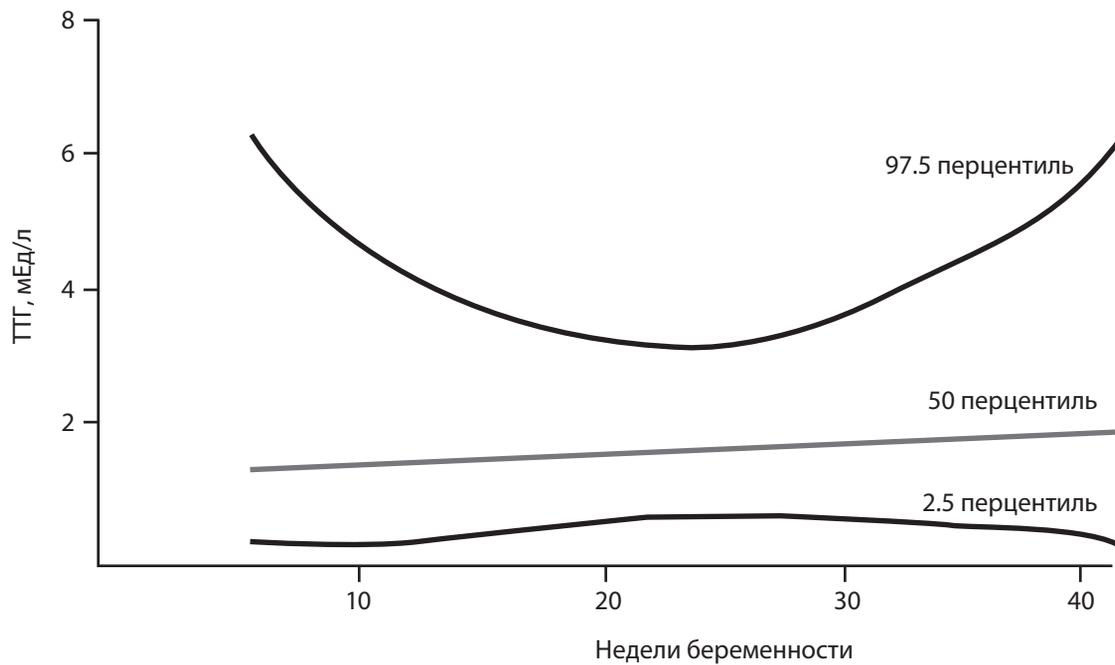


Рис. 4. Референсный диапазон для уровня ТТГ на разных сроках беременности. Перцентили (2,5–97,5%) представлены цветными линиями (адаптировано по Cotzias [19]).



Методологические замечания

Аналитическая вариабельность при определении уровня ТТГ в целом достаточно низка, но следует отметить, что вследствие гликозилирования ТТГ его иммунореактивные свойства могут не соответствовать его биологической активности. Этот феномен известен в ситуации вторичного гипотиреоза, уровень ТТГ при котором зачастую нормальный [21, 22]. Гетерогенность ТТГ, обусловленная гликозили-

рованием, может приводить к проблемам со стандартизацией методов его определения; связанные с этим отличия уровня ТТГ, по данным разных методов, могут достигать 30–40% [23]. Помимо всего прочего, это обусловило необходимость стандартизации внутреннего и внешнего контроля методов определения ТТГ, представленной в рекомендациях NACB [24].

Особенности отдельных пациентов

У разных людей уровень ТТГ имеет свою установку. В группе практически здоровых людей ежемесячная оценка функции ЩЖ показала, что вклад индивидуальной вариации уровня ТТГ для всей группы составил только 50% [25]. Наиболее вероятно, эта вариация отражает генетически детерминированную установку гипоталамо-гипофизарной системы, которая обуславливает тонкие изменения функции ЩЖ соответственно энергетическую гомеостазу [26]. Изменение этой

установки происходит и при субклиническом гипотиреозе. В недавней работе P. Laurberg и соавторов было показано, что уровни св. Т₄ и св. Т₃ отличались более, чем на 15%, а уровень ТТГ, как минимум, на 40% по сравнению с предшествующим исследованием [27]. Ежемесячное обследование когорты пациентов с субклиническим гипотиреозом на протяжении года выявило очень большую вариацию результатов между разными тестами [28]. Это свидетельствует о том, что вари-

ция результатов оценки функции ЩЖ определяется не только методическими особенностями тестов, но и факторами, связанными с самим пациентом, что объясняет спонтанную нормализацию уровня ТТГ при субклиническом гипотиреозе, которую описали многие исследователи [29, 30]. К факторам, связанным с пациентом, которые могут влиять на уровень ТТГ, следует отнести отсутствие сна, острый стресс и большую физическую нагрузку [31]. Последняя может привести к четырёхкратному повышению уровня ТТГ [32]. При синдроме эутиреоидной патологии чаще обнаруживается снижение уровня ТТГ и Т3, но в период выздоровления от основного заболевания может происходить и повышение уровня ТТГ более 4 мЕд/л [33]. Пищевые факторы и лекарственные

препараты могут остро или хронически влиять на продукцию ТТГ. Хотя влияние на неё йодного дефицита достаточно мало, по данным ряда исследований, кратковременное нарушение поступления йода может привести к значительному изменению уровня ТТГ, который может двукратно повыситься спустя три недели после назначения препаратов йода [34]. Наконец, ряд лекарственных средств, которые напрямую не влияют на ЩЖ, таких как метоклопрамид, аналоги соматостатина, дофамин, глюкокортикоиды и сульпирид могут влиять на продукцию ТТГ; в то же время, повышение уровня тироксин-связывающего глобулина, индуцированное эстрогенами, приводит к весьма незначительному повышению уровня ТТГ спустя несколько дней [24].

Последствия изменения референсного интервала для уровня ТТГ

Экономические последствия изменения верхнего порогового значения референсного диапазона для уровня ТТГ для диагностики субклинического гипотиреоза недавно исследовались Fatourechí и соавторами [35]. Было посчитано количество пациентов, у которых мог бы быть установлен диагноз гипотиреоза в клинике Мэйо, при снижении верхней референсной границы для уровня ТТГ с 5,0 мЕд/л до 3,0 мЕд/л. Оказалось, что диагноз субклинического гипотиреоза дополнительно должен был бы быть установлен более, чем 10 тысячам пациентов, а его распространенность увеличилась бы от 4,6% до 20% от

всех пациентов, обследовавшихся в этом учреждении. Аналогичные расчеты провели Surks и соавторы в рамках популяционного исследования NHANES; они показали, что при снижении верхнего референсного предела с 5,0 мЕд/л до 3,0 мЕд/л нарушение функции ЩЖ будет дополнительно выявлено примерно у 4 млн. американцев [36]. Эти данные демонстрируют важность четкого определения референсного диапазона для уровня ТТГ, что позволит избежать гипо- и гипердиагностики, а также важность данных о преимуществах и недостатках коррекции выявленных расстройств.

Субклинический гипо- и гипертиреоз

В недавно опубликованном очень подробном обзоре Biondi и Cooper представлены практически все аспекты проблемы субклинических нарушений функции ЩЖ [1]. По имеющимся данным, субклинический тиреотоксикоз сопряжен с неблагоприятным прогнозом, который связан с повышенным риском развития аритмий сердца (табл. 1). Риск при субклиническом гипотиреозе очерчен не столь определенно. В частности, отсутствуют доказательные данные об отличиях патологического значения уровней ТТГ

в обсуждавшемся диапазоне: более 5,0 мЕд/л и более 3,0 мЕд/л. Существуют данные о том, что субклинический гипотиреоз может быть сопряжен с риском нарушения диастолической функции сердца, атерогенными изменениями липидного спектра, атеросклерозом и рядом неврологических симптомов, в связи с чем обсуждается вопрос о необходимости лечения субклинического гипотиреоза при нормальном уровне Т4 и ТТГ между 5,0 и 10,0 мЕд/л. Тем не менее, необходимость мониторинга функции ЩЖ у паци-

ентов с субклиническим гипотиреозом и АИТ принята большинством рекомендаций.

Важным аспектом этой дискуссии является вопрос о том, что экзогенное назначение препаратов L-T₄ может приводить к субклиническому и даже к явному тиреотоксикозу, которые, по данным крупных популяционных исследова-

Табл. 1. Факторы риска, ассоциированные с субклиническим тиреотоксикозом

- Сердечно-сосудистые эффекты
 - увеличение ЧСС, повышенный риск аритмий
 - увеличение массы левого желудочка, снижение толерантности к нагрузке.
- Возможно влияние на настроение и когнитивную функцию.
- Возможно, снижение минеральной плотности кости; экзогенный тиреотоксикоз может ускорять костную резорбцию у женщин в постменопаузе.
- Крупные проспективные рандомизированные исследования отсутствуют.

Таким образом, потенциальные преимущества коррекции субклинического гипотиреоза необходимо соизмерять с тем, что заместительная терапия не лишена недостатков и мы определенно не можем сказать, кому она действительно требуется. Проблематика субклинических форм нарушения функции ЩЖ подчеркивает важность отличий уровня ТТГ, который составляет референсный диапазон, и того уровня ТТГ, который имеет клиническое значение для пациента и определяет для него оптимальный отдаленный прогноз.

В заключении хотелось бы отметить, что субклинический тиреотоксикоз с уровнем ТТГ менее 0,3 мЕд/л, наиболее вероятно следует признать, как имеющий клиническое значение и, как правило, требующий лечения. То, что

развиваются у существенной части пациентов, получающих заместительную терапию. Уровень ТТГ снижен примерно у трети таких пациентов, а сама по себе передозировка L-T₄ является наиболее частой причиной снижения уровня ТТГ в популяции, которое, как ни удивительно, в реальной клинической практике оказалось ни так просто скорректировать.

Табл. 2. Факторы риска, ассоциированные с субклиническим гипотиреозом

- Нарушение диастолической функции левого желудочка.
- Влияние на систолическую функцию не вполне понятно.
- Оба предшествующих нарушения обратимы на фоне заместительной терапии.
- Увеличение периферического сосудистого сопротивления и ригидности стенок сосудов; эндотелиальная дисфункция.
- Противоречивые результаты о влиянии на липидный спектр и «не традиционные» факторы сердечно-сосудистого риска.
- Изменения метаболизма мышечной ткани и снижение толерантности к нагрузкам.

касается верхнего предела референсного значения для ТТГ, имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований свидетельствуют против его снижения от значений в 4–5 мЕд/л. Сохранение принятого до настоящего времени референсного интервала для уровня ТТГ предотвратит появление очень большой группы новых «пациентов с щитовидкой». Тем не менее, это идет в разрез с доказательными данными популяционных исследований, которые свидетельствуют о более низком уровне ТТГ (до 2–3 мЕд/л) у лиц молодого возраста. Определенные надежды можно возложить на ёмкие контролируемые исследования, в которые войдут пациенты (в идеале носители антител к ЩЖ) с уровнем ТТГ между 3,0 и 5,0 мЕд/л и симптомами, сходными с таковыми при гипотиреозе.

Список литературы

1. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76–131.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
3. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005;15:279–85.
4. Benson ES. The concept of the normal range. *Human Pathol* 1972;3:152–5.
5. Sunderman FW. Current concepts of ‘normal values’, ‘reference values’, and ‘discrimination values’ in clinical chemistry. *Clin Chem* 1975;21:1873–7.
6. Malvano R, Chiecchio A, Borsa M, Messeri G. The uncertainty associated with the predictive value of test results. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:463–8.
7. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease; implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1224–30.
8. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005;51:1480–6.
9. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000;143:485–91.
10. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:824–32.
11. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4236–40.
12. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575–82.
13. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1130–4.
14. Ferrari E, Cravello L, Falvo F, et al. Neuroendocrine features in extreme longevity. *Exp Gerontol* 2008;43:88–94.
15. Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:403–9.
16. Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004;37:791–7.
17. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian schoolage children. *Clin Endocrinol* 2008;68:369–74.
18. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1–47.

19. Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:61–6.
20. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 2008;115:602–6.
21. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid stimulating hormone receptor structure–function relationships. *Physiol Rev* 2002;82:473–502.
22. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *New Engl J Med* 1985;312:1085–90.
23. Browning MC, Ford RP, Callaghan SJ, Fraser CG. Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin Chem* 1986;32:962–6.
24. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.
25. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TI, Kyvik KO, Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary–thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1181–7.
26. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4019–24.
27. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008;18:303–8.
28. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Interval between tests and thyroxine estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1634–40.
29. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4124–7.
30. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007;167:1533–8.
31. 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;154:633–7.
32. Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1997;273:536–42.
33. Adriaanse R, Romijn JA, Brabant G, Ender E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1313–7.
34. Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Köhrle J, Hesch RD, von zur Mühlen A. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 1992;41:1093–6.
35. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA* 2003;290:3195–6.
36. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489–96.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2-2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1-2006** Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- N 4-2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3-2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебири, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2-2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1-2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5-2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премардана, Джон Лазарус)
- N 4-2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3-2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2-2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1-2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5-2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4-2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3-2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2-2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1-2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5-2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4-2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3-2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2-2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1-2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5-2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4-2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3-2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2-2001** Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков "Thyroid International" на английском языке Вы можете найти в интернете:

<http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов "Thyroid International", а также другую информацию по тиреоидологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ:

www.thyronet.ru