

Варіативність показників тиреотропного гормону в клінічній практиці

М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук,
І.І. Комісаренко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Визначення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) є одним із найбільш поширених аналізів у світі. У статті розглядається варіабельність рівня ТТГ в крові та її причини в контексті надійності оцінки цього показника. Також обговорюється визначення терміну субклінічного гіпотиреозу, а саме того рівню ТТГ, який повинен бути приводом до призначення тироксину. Більшість авторів на сьогодні вважають, що, в загальному випадку, при первинному виявленні гіпотиреозу, призначення тироксину здебільшого потрібно лише при ТТГ >10 мОд/л. **Мета дослідження** – виявити ступінь розбіжностей між двома вимірюваннями ТТГ з інтервалом не більше 7 діб. Матеріалом дослідження послужили результати неодноразових вимірювань ТТГ (із розмірністю мОд/л) у пацієнтів, за період 2000-2023 рр. Всього таких пар вимірювань ТТГ (із проміжком не більше ніж тиждень) було знайдено в електронному реєстрі 316. Також було проаналізовано випадки, де проміжок між вимірюваннями склав 6, 5, 4 та 3 доби. При цьому пар вимірювань із проміжком у 3 доби виявилось 104. **Результати та обговорення.** Більшість випадків знаходиться в межах розбіжності значень ТТГ до 10 мОд/л, але значна кількість різниць значень двох вимірювань ТТГ є більшою за 10 мОд/л, та навіть може сягати понад 100 мОд/л. Встановлено відсутність залежності від проміжку часу між двома вимірюваннями, віком пацієнта, а також відсутність кореляції різниці вимірювань ТТГ від року вимірювання (2000-2023). Вважаємо, що розбіжності у вимірюваннях ТТГ за декілька днів наперед за все виникають внаслідок наявності циркадних ритмів, імпульсного характеру секреції та впливу зовнішніх факторів (різниці в часі забору, наявності сніданку і т.ін.). **Висновки.** Вперше виявлений результат ТТГ поза межами норми не повинен бути підставою для встановлення діагнозу гіпотиреозу та призначення лікування, окрім випадків, коли він цілком відповідає клінічним ознакам та термінове призначення лікування необхідно для покращення стану хворого. При наявності невідповідності результату ТТГ та клінічної картини бажана перевірка в різних лабораторіях, визначення вільних трийодтироніну та тироксину. У будь-яких клінічних випадках, не слід намагатися підтримувати ТТГ у вузьких межах лічених одиниць, бо фактичні коливання при вимірюванні частіше за все є більшими, що робить такі намагання марними.

Ключові слова: тиреотропний гормон, варіабельність, гіпотиреоз, тироксин, аналізи.

Відомо, що визначення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) є одним із найбільш поширених аналізів у світі. Це зрозуміло, бо гормони щитоподібної залози впливають майже на всі без виключення системи організму, а ТТГ є важливим показником зворотного зв'язку в системі тиреоїдного гомеостазу, що є загальновизнаним та підтверджується чисельними дослідженнями

[1, 2]. При цьому набуває першочергового значення коректна оцінка отриманих результатів. Попри наявність відомих референтних значень щодо ТТГ, «баталії» за окремими випадками застосування цих норм ведуться вже багато років та продовжуються по цей час. У цілому, верхня та нижня межі норми за різними лабораторіями коливаються в дуже незначних межах (0,3-0,5

та 4-5 мОд/л відповідно), але застосування цих норм на практиці зазнає суттєвих змін.

Однією з таких ситуацій є вагітність. Так, у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA) від 2011 р. зазначалось, що в першому триместрі бажано дотримуватись норми 0,1-2,5 мОд/л, у другому 0,2-3,0 мОд/л, у третьому 0,3-3,0 мОд/л [3]. При цьому, у цих же рекомендаціях, відзначалися розбіжності за окремими дослідниками та за різними расами та популяціями. Як результат обговорення цієї проблеми широким колом спеціалістів, у рекомендаціях ATA від 2017 року з'явилась фраза «визначення верхньої межі ТТГ залишається суперечливим...» [4]. Принципово новою в цих рекомендаціях також виглядає пропозиція «коли це можливо, референтні діапазони для конкретних триместрів повинні визначатись на основі даних місцевого населення, які є репрезентативними». Найбільш важливим тут ми бачимо те, що проблема визначення оптимального рівня ТТГ при вагітності була і залишається дискусійною [5-8], попри наявність достатньо обґрунтованих рекомендацій із чіткими межами.

Треба також відмітити, що увага дослідників до ТТГ була зосереджена не тільки на верхній його межі. Деякі автори відмічають навіть більшу важливість порушення нижньої межі та застерігають від надлишкового лікування (призначення тироксину), зазначаючи при цьому, що ТТГ $\geq 10,0$ мОд/л не був пов'язаним із будь-якими несприятливими наслідками при багатопараметричному аналізі, але, водночас, за даними авторів, ТТГ нижче 0,1 мОд/л збільшував вірогідність передчасних пологів порівняно з контрольною вагітністю [9]. Подібна насторога щодо надлишкової діагностики та лікування гіпотиреозу у вагітних висловлена Yamamoto J.M. зі співавторами на основі аналізу 111 522 вагітних [10]. Більш обережно звучить думка Pearce E., яка на підставі аналізу публікацій за 1982-2022 рр. з головною увагою щодо досліджень останніх років, зазначає, що «у світлі наявних даних доцільно лікувати вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, особливо якщо рівень ТТГ > 10 мОд/л чи наявні антитіла до тиреопероксидази» [11]. Але також лунає межа саме в 10 мОд/л.

Не менш жваві дискусії розгортаються навколо визначення терміну субклінічного гіпотиреозу, а саме того рівня ТТГ, який повинен

бути приводом до призначення тироксину. Більшість авторів сьогодні вважають, що в загальному випадку призначення тироксину потрібно лише при ТТГ > 10 мОд/л [12-15].

У деяких дослідженнях передопераційний рівень ТТГ визначається як предиктор екстра-тиреоїдного розповсюдження та метастазування папілярних карцином [16]. За даними Xiang Y. зі співавторами існує навіть чітка межа ТТГ (2,615 мОд/л) значення вище якої корелюють із гіршою безрецидивною виживаністю [17].

Перелік робіт, в яких одним із ключових питань постає рівень ТТГ, можна продовжувати. Та хоча висловлюються і застереги щодо переоцінки клінічного значення ТТГ [18-19], він залишається дуже важливим показником у тиреоїдологічній практиці, зокрема, саме на нього, у першу чергу, орієнтуються під час замісної чи супресивної терапії тироксином. Тобто важливість визначення рівня ТТГ не викликає сумнівів, але при цьому вочевидь постає питання надійності оцінки цього показника, особливо зважаючи на прив'язки деяких рекомендацій до конкретних значень впритул до не тільки цілих, але й десятих. Тут важливо зазначити, що саме точність вимірювання, як така, сьогодні, за використання імунохемилюмінесцентного аналізу, здебільшого визнається як достатньо висока, але саме «здебільшого». Так, наприклад, Kalagia T. зі співавторами вже неодноразово наводили дані розбіжностей результатів ТТГ за різними лабораторіями у Великій Британії, які сягали до 30-40% [20-22]. Подібні розбіжності були відмічені також у дослідженні da Silva V.A. [23]. Ці дані отримані на порівнянні результатів із використанням тест-систем Cobas Roche Elecsys 600 (Roche Diagnostics) та Abbott Architect I 2000 (Abbott Diagnostics). Зрозуміло, що такі розбіжності ніяк не можуть сприяти адекватності оцінки окремої клінічної ситуації.

Зважаючи на наявність у нашому Інституті електронного реєстру пацієнтів, де, зокрема, фіксуються результати лабораторних досліджень і який працює вже понад 25 років, була поставлена мета – оцінити розбіжності результатів ТТГ, які виконані упродовж щонайбільше 7 днів. Цей проміжок часу обраний як такий, що не повинен суттєво змінювати ТТГ, зважаючи, що, як відомо, він є інтегральним показником та відображає рівень тиреоїдних гормонів протягом щонайменше останнього місяця.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи

Під час дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Матеріалом дослідження послужили результати неодноразових вимірювань ТТГ (з інтервалом щонайбільше 7 діб) у пацієнтів, дані яких знаходяться в електронному реєстрі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені академіка В.П. Комісаренка НАМН України» за період 2000-2023 рр. Цей наш реєстр працює з 1996 року і на сьогодні налічує понад 350 000 амбулаторних карток. До багатьох із них лікарями та середнім медичним персоналом було введено результати вимірювань ТТГ, за якими й було проведено відбір.

Умовами включення до групи аналізу була наявність двох вимірювань ТТГ, між якими пройшло не більше 7 діб. Всі інші обставини (наявність ЩЗ, її захворювань, приймання тироксину і т.ін.) не враховувались. Такий підхід вважаємо доцільним виходячи з логіки та мети дослідження: виявити саме ступінь розбіжностей між двома вимірюваннями ТТГ. Для оцінки факту наявності таких розбіжностей не мають різниці всі інші фактори. Якщо ми виходимо з того, що ТТГ є «інертним» показником, який не може суттєво змінюватись за лічені дні, то будь-які виявлені розбіжності будуть заслуговувати на нашу увагу. При цьому питання причин цих розбіжностей безумовно є важливим і заслуговує окремої уваги, про що буде йти мова в обговоренні та що може стати предметом подальших досліджень.

Усього таких пар вимірювань ТТГ (із проміжком не більше ніж тиждень) було знайдено в електронному реєстрі 316. Враховуючи, що тиждень все ж таки є проміжком часу, за який більш вірогідні деякі зміни ТТГ, ми окремо проаналізували випадки з цієї групи, де проміжок між вимірюваннями складав 6, 5, 4 та 3 доби. При цьому пар вимірювань із проміжком у 3 доби виявилось 104. Зрозуміло, що найкраще було б аналізувати вимірювання в той самий день, але таких випадків дуже мало і вони не зможуть дати можливості ґрунтовного аналізу. При цьому в літературі такі дані наведено в достатній кількості й на них ми окремо зупинимось в обговоренні. Метою саме власного дослідження, заснованого на даних нашого електронного реєстру, було виявлення факту наявності та масштабу розкиду значень при вимірюваннях ТТГ в умовах реальної клінічної практики.

Аналіз даних було проведено стандартними методами варіаційної статистики.

Результати досліджень

Отримана вибірка включала 316 випадків вимірювань ТТГ з інтервалом не більше ніж 7 діб. Окремо аналізувались вибірки з меншим інтервалом між вимірюваннями (6, 5, 4 та 3 доби), які були отримані як підгрупи.

Головним досліджуваним параметром була розбіжність між двома вимірюваннями ТТГ, яка розраховувалась як різниця за модулем та, таким чином, мала таку саму розмірність (мОд/л). Результати статистичного аналізу всіх цих вибірок різниць наведено в **табл.**

З наведених даних можна бачити, що всі вибірки (як головна, так і окремі підгрупи за меншою кількістю діб між вимірюваннями) не мали нормального розподілу. Тому вимірювання рівня статистичної надійності не мало сенсу. Але кореляція між кількістю діб та різницями значень ТТГ була виміряна за Спірменом і виявила відсутність такої (усі коефіцієнти були $<0,3$, що свідчить про відсутність кореляції).

Наочно розкид різниць значень ТТГ за всіма випадками головної групи (3-7 діб між вимірюваннями) можна побачити на діаграмі розсіювання (**рис. 1**). Більшість випадків знаходиться в межах розбіжності до 10 мОд/л, але значна кількість різниць значень двох вимірювань ТТГ є >10 , та навіть >100 .

Аналогічна за структурою діаграма розсіювання за випадками вимірювання ТТГ з різницею не більше 3-х діб наведена на **рис. 2**. Порівняння цих діаграм демонструє відсутність різниці, тобто залежності від проміжку часу

Таблиця. Статистична характеристика вибірок залежно від інтервалу між вимірюваннями ТТГ

Table. Statistical characteristics of samples depending on the interval between TSH measurements

Показники Parameters	Інтервал між вимірюваннями ТТГ, діб Interval between TSH measurements, days				
	3	4	5	6	7
Кількість випадків Number of cases	104	149	180	230	316
Мінімум Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Максимум Maximum	148,42	148,42	148,42	148,42	148,42
Арифметична середня Arithmetic mean	42,33	31,79	26,64	26,64	17,89
Медіана Median	4,75	2,25	1,75	1,75	1,21
Мода Moda	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Дисперсія вибірки Sampling variance	2526,55	2157,71	1913,45	1913,45	1316,87
Стандартне відхилення Standard deviation	50,26	46,45	43,74	43,74	36,29
Стандартна похибка Standard error	4,93	3,81	3,26	3,26	2,04
Коефіцієнт варіації, % Coefficient of variation, %	118,7	146,1	164,2	164,2	202,9
Асиметричність Asymmetry	-0,6	-1,11	-1,40	-1,40	-2,12
Екссес Excesis	-1,27	-0,36	0,4	0,4	3,16
Кореляція Спірмена між кількістю діб та різницею значень ТТГ Spearman's correlation between the number of days and the difference in TSH values	0,14	-0,13	-0,19	-0,19	-0,21

між двома вимірюваннями. В інтервалі 3-х діб також спостерігаються фактично всі рівні розкиду з перевагою до незначних (<10 мОд/л), але наявності і всіх інших.

Ми також провели пошук кореляції різниці вимірювань ТТГ від року вимірювання (2000-2023 рр.), але відповідний коефіцієнт Спірмена становив 0,04 (кореляція відсутня). Аналогічний коефіцієнт кореляції між віком пацієнта на час тестування та різницею ТТГ між двома вимірами становив 0,004, тобто нема ніяких підстав стверджувати, що вік може мати значення у вірогідності виявлення розбіжностей між двома вимірами ТТГ. Треба також наголосити, що відсутність зв'язку з роком виміру була

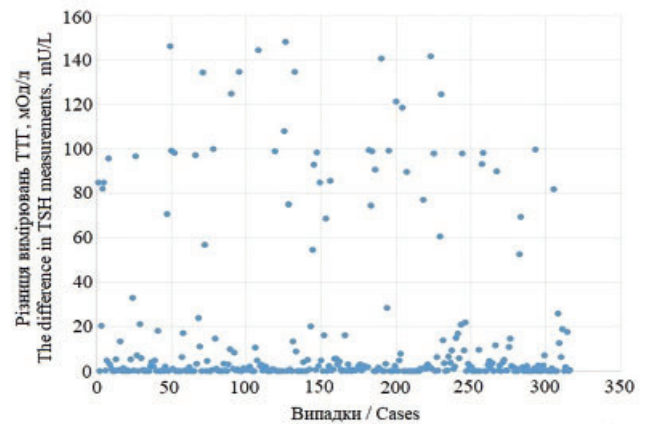


Рис. 1. Діаграма розсіювання різниці ТТГ у межах 3-7 днів вимірів.

Fig. 1. Scatter diagram of TSH difference within 3-7 days of measurements.

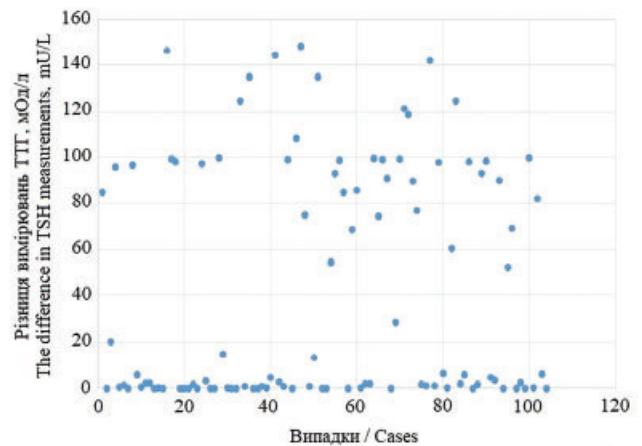


Рис. 2. Діаграма розсіювання різниці ТТГ у межах 3-х днів вимірів

Fig. 2. Scatter diagram of TSH difference within 3 days of measurements.

Оригінальні дослідження

отримана на достатньо великому інтервалі часу (23 роки), а за цей період поступово змінювалися методики вимірювання в різних лабораторіях (тест-системи та апаратура).

Хоча діаграми розсіювання надають уявлення щодо розкиду значень та візуально підтверджують відсутність кореляцій, найбільш інформативною нам видається діаграма всіх випадків за кількістю днів між вимірюваннями та у відсотках (рис. 3).

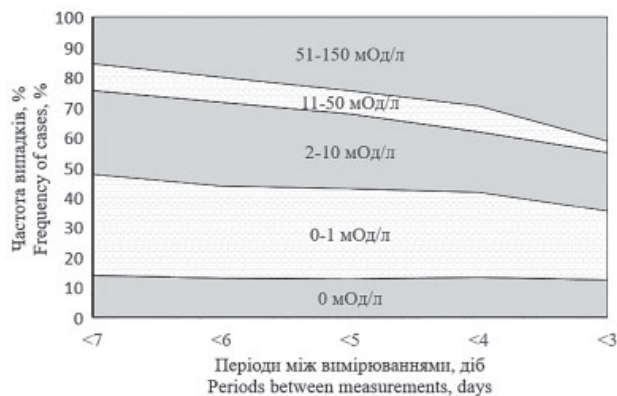


Рис. 3. Діаграма різниці ТТГ у межах 3-7 днів вимірів у відсотках.

Fig. 3. Diagram of the difference of TSH within 3-7 days of measurements in percentage.

Цікавим на наш погляд є той факт, що кількість випадків найбільшої різниці між вимірюваннями ТТГ зростає в напрямку зменшення кількості днів між вимірюваннями. При цьому відсоток випадків за відсутності різниці між двома вимірюваннями залишається сталим, демонструючи повну відсутність залежності від кількості днів між аналізами. Відсоток різниць до 1 мОд/л також виглядає майже незмінним, але все ж таки очевидно має тенденцію до зменшення в напрямку кількості днів між вимірами.

Обговорення

Проведене дослідження не ставило на меті оцінку якості виконання досліджень ТТГ, хоча ми розуміємо, що фактори, які впливають на результат вимірювання (чисто технологічні) безумовно існують. Починаючи від дотримання всіх аспектів забору крові, та закінчуючи якістю тест-систем та обладнання. Але сьогодні технологія лабораторних досліджень досягла

високого рівня і саме якість визначення ТТГ є одним із прикладів високо якісних точних вимірювань. Чому ж тоді існують такі великі розбіжності між вимірюваннями за лічені дні? І це не є поодиноким випадком, отримані результати не становлять «революційної знахідки». Розбіжності результатів за різними лабораторіями вже було розглянуто в цій статті [20-22], але чи тільки цим фактором пояснюються всі розбіжності? Зважаючи на клінічний напрямок нашого дослідження, декілька слів спочатку треба сказати про індивідуальну варіабельність ТТГ. Цей факт здебільшого не пов'язаний із різницею вимірювань у декілька днів, але має значення в контексті визначення меж норми як таких. Ще на початку ХХІ століття було опубліковано дослідження щодо значної індивідуальної варіабельності результатів ТТГ [24-25]. Автори наголошують, що загальноприйняті межі норми можуть неадекватно відображати окрему клінічну ситуацію, підкреслюють необхідність розробки референтних значень на основі популяції. Уважне ставлення до оцінки результатів ТТГ призвело до появи численних публікацій, в яких доводиться вплив на рівень ТТГ віку, статі, раси та безлічі внутрішніх та зовнішніх факторів [26-28]. Низка досліджень присвячена впливу вживання йоду на результати ТТГ [29-30]. У французькому дослідженні Raverot V. зі співавторами зазначається, що використання вікових та статевих норм призвело до перекваліфікації діагнозів (гіпотиреоз/еутиреоз/тиреотоксикоз) до 65,1% жінок та до 37,7% чоловіків [31]. Подібні дані наводить Yamada S. зі співавторами [32]. За їх результатами приблизно в 60% (216/358) жінок, у яких було діагностовано субклінічний гіпотиреоз із використанням референтних діапазонів, рекомендованих виробником, були нормальні результати при використанні вікових та статевих референтних діапазонів.

Крім того, існує багато досліджень, в яких доводиться наявність циркадних ритмів рівня ТТГ [28, 33-34]. За даними Sviridopova M.A. зі співавторами діапазон циркадної мінливості ТТГ досягав рівня 73% [33]. Також важливим, у контексті причин виникнення великої різниці між вимірюваннями ТТГ протягом кількох днів, є імпульсний характер виділення ТТГ, на що звертали увагу Warade J. зі співавторами, вказуючи, що вивільнення здійснюється з інтервалом у 60-90 хвилин [35]. Ще в 1993 році Samuels M.H.

зі співавторами досліджували вплив ін'єкцій тиротропін-релізінг гормону на характер імпульсів вивільнення ТТГ та встановили, що імпульсний вхід тиротропін-релізінг гормону в гіпофіз не визначає імпульсний викид ТТГ. Однак, зазначають автори, тиротропін-релізінг гормон може модулювати амплітуду імпульсу ТТГ [36].

В одній з останніх робіт із субклінічного гіпотиреозу стверджується, що рівні ТТГ можуть змінюватись до 50% між тестами, а щоденні коливання в людей можуть становити 26% [37].

Отримані в нашому дослідженні результати цілком узгоджуються зі всіма наведеними даними. Ми вважаємо, що саме за рахунок наявності циркадних ритмів, імпульсного характеру секреції та впливу зовнішніх факторів (різниці в часі забору, наявності сніданку і т.ін.), виникають подібні розбіжності у вимірюваннях ТТГ за декілька днів. Ще одним важливим фактором у питанні оцінки результатів ТТГ є той аспект, що проведення докладних наукових досліджень у переважній більшості планують з окремою увагою щодо якості проведених вимірювань, враховуючи виробників тест-систем, апаратуру, методики і т.ін. Але в реальній клінічній практиці лікарі отримують результати ТТГ з різних лабораторій (наша клініка обслуговує пацієнтів зі всієї України) та вимушені відштовхуватись від наявних результатів. Немає в клініциста можливості записати пацієнта в наукову програму та багаторазово і надійно виміряти ТТГ із дотриманням всіх вимог, які існують при виконанні наукових досліджень (та тільки після цього ставити діагноз та надавати рекомендації). Саме тут, на наш погляд, може бути одна з головних причин розподілу між «чистими» науковцями, які здебільшого є «законодавцями» в розробці рекомендацій та норм, і клініцистами, особливо першої ланки, які мають справу з реальними пацієнтами та всіма їх особливостями. Так, зокрема, призначення кожного додаткового аналізу може бути складним для пацієнта за звичайними умовами відстані до лабораторії та коштів на дослідження. Водночас, на максимально точно налаштованому обладнанні та з використанням сучасних тест-систем виконуються наукові дослідження та з використанням складних методів статистичного багатфакторного аналізу розробляються саме ті межі норми, які надійно їм відповідають. Хоча саме поняття норми, якщо його розглядати прискіпливо, виявиться зовсім не

таким простим та легко зрозумілим, а виявиться початком складної філософської дискусії.

Повертаючись до отриманих нами даних, які підтверджують той факт, що до окремо отриманого вимірювання ТТГ не слід відноситись як до «істини в останній інстанції», треба зауважити, що отримане збільшення відсотка різниці між вимірюваннями при зменшенні часового інтервалу між ними (від 7 до 3 діб) пояснюється, на наш погляд, тим простим фактом, що саме, коли виникали розбіжності між клінічною картиною та результатами ТТГ, проводилось повторне дослідження. З цим припущенням можна сперечатись, але воно нам здається найбільш вірогідним, не знімаючи впливу всіх розглянутих вище факторів.

Можливо в читача клініциста виникають дуже сумні висновки, бо така кількість можливих причин зміни окремо отриманого результату ТТГ фактично позбавляє його підстав для встановлення діагнозу та призначення лікування. На жаль, частково так безумовно і є насправді. Зважаючи на це, дещо не зовсім адекватно виглядають рекомендації щодо дотримання ТТГ у деяких вузьких межах, як, наприклад, при вагітності. Але такі рекомендації є, вони затверджуються міжнародними товариствами провідних фахівців і видаються як основа для прийняття рішень лікарям. Так, наприклад, у дослідженнях останніх років, на підставі проведеного аналізу, стверджується, що лікування тироксином вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом знижує ризик невиношування вагітності, передчасних пологів та гестаційної гіпертензії [38-39]. При цьому зовсім не розглядається питання адекватності тих чи інших референтних значень ТТГ, вважається, що це питання зрозуміло без пояснень, а хто не в курсі, то може почитати міжнародні рекомендації та запам'ятати собі ті значення, які прийняті поважними професіоналами.

Ні в якому разі ми не намагаємось зменшити доцільність та обґрунтованість ані професіоналів (науковців та клініцистів), ані всі ланки лабораторної служби. Всі виконують свою роботу і, за замовченням, намагаються це робити якнайкраще. Але, інколи між окремими ланками виникають суперечності. Одне з таких, на наш погляд, це проголошення точних меж норми ТТГ на підставі чисельних ґрунтовних досліджень (з одного боку), та (з іншого) виявлення коливань ТТГ за великою кількістю факторів, зокрема таких, які впливають буквально на час взяття крові (зважаючи на імпульсний характер продукції), не

Оригінальні дослідження

кажучи вже про відстань до лабораторії, час підйому пацієнта, сніданок та таке інше.

Які ж можна зробити практичні висновки з цих багаточисленних та інколи суперечливих даних? На наш погляд вони можуть бути зроблені, та можуть допомогти лікарям у практичній роботі з пацієнтами.

По-перше, треба визнати, що рівень ТТГ не є сталим. Так, наприклад, всім відомо, що саме нерівномірне надходження та виведення йоду не дозволяє орієнтуватись на одноразово проведене дослідження його вмісту в сечі для встановлення рівня насиченості організму цим мікроелементом. У дослідженні Pearce E.N. зі співавторами зазначено, що для визначення йодного статусу людини з точністю 20% потрібно 10 вимірювань [40]. Скоріше за все, до рівня ТТГ також треба відноситись, як до такого, який може мати суттєві коливання упродовж годин та діб, та не намагатись за одноразово визначеним показником робити «далекосяжні» висновки, особливо коли вони не відповідають клінічній ситуації. Треба також віддати належне та визнати, що клінічні ознаки при незначних змінах тиреоїдного статусу здебільшого неспецифічні. Ми вважаємо, що це є додатковою підставою не поспішати з встановленням діагнозу та призначенням лікування.

По-друге, можна вважати доведеним, що існують достатньо суттєві коливання норми для окремих груп людей (вікові, статеві, расові та т.ін.). Не завжди існуючі норми, особливо розроблені в інших регіонах (країнах, популяціях та т.ін.) можуть бути застосовані безпосередньо в окремому випадку до конкретного пацієнта. При цьому коливання індивідуальних референтних значень (в однієї людини) треба визнати значно меншими. Звідси випливає, що в тих випадках, коли пацієнт спостерігається тривалий час та має достатньо вимірювань ТТГ, можна з більшою надійністю оцінювати навіть невеликі коливання ТТГ, зокрема при проведенні замісної терапії. Однак, навіть в цьому випадку, ця рекомендація не може бути абсолютною, бо є фактори, які впливають на рівень ТТГ і протягом доби.

По-третє, коли мова йде про титрування дози тироксину, то вкрай важливо намагатись визначати ТТГ в максимально однакових умовах. Треба підкреслити, що не настільки важливим є саме час аналізу чи наявність сніданку як такого, скільки однаковість всіх умов. Бо таким чином

ми зменшуємо вплив цілої низки факторів, які впливають на результат вимірювання. Фактично тільки імпульсивність вивільнення ТТГ не може бути врахована надійно, все інше здебільшого можливо відтворювати майже однаково – підйом, ранкові процедури, шлях до лабораторії, взяття крові.

Висновки

Підсумовуючи отримані результати та враховуючи наведені дані літератури, пропонуємо клініцистам дотримуватись таких підходів:

1. Вперше виявлений результат ТТГ поза межами норми не повинен бути підставою для встановлення діагнозу та призначення лікування, окрім випадків, коли він цілком відповідає клінічним ознакам та термінове призначення лікування необхідно для покращення стану хворого.
2. Будь-яка зміна ТТГ, навіть на декілька одиниць, не повинна бути самостійною підставою для клінічних висновків, завжди треба оцінювати скарги, історію захворювання та динаміку попередніх результатів.
3. При наявності невідповідності результату ТТГ та клінічної картини бажана перевірка в різних лабораторіях, визначення T_3 та T_4 вільних.
4. Скоріше за все, у будь-яких клінічних випадках, не слід намагатись підтримувати ТТГ у вузьких межах лічених одиниць (тим більше десятих), бо фактичні коливання при вимірюванні (з огляду на всі фактори) частіше за все є більшими, що робить такі намагання марними.
5. При титруванні дози тироксину важливо процедуру визначення ТТГ відтворювати максимально однаково, що важливіше, ніж самі по собі факти наявності сніданку, часу взяття крові та т.ін.

Список використаної літератури

1. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507.
2. Andersen S, Karmisholt J, Bruun NH, Riis J, Noahsen P, Westergaard L, et al. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts. *Thyroid Res.* 2022 Oct 10;15(1):19. doi: 10.1186/s13044-022-00137-1.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during

- pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
 5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 6. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – a review for primary care. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):83-92. doi: 10.3121/cmr.2016.1309.
 7. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Feb;65(2):107-13. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.11.009.
 8. Korevaar TIM. The upper limit for TSH during pregnancy: why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. *Thyroid Res*. 2018 May 21;11:5. doi: 10.1186/s13044-018-0048-7.
 9. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, et al. Thyroid laboratory testing and management in women on thyroid replacement before pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Thyroid*. 2021 May;31(5):841-9. doi: 10.1089/thy.2020.0609.
 10. Yamamoto JM, Metcalfe A, Nerenberg KA, Khurana R, Chin A, Donovan LE. Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. *CMAJ*. 2020 Jun 1;192(22):E596-E602. doi: 10.1503/cmaj.191664.
 11. Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. *Endocr Pract*. 2022 Jul;28(7):711-8. doi: 10.1016/j.eprac.2022.05.004.
 12. Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation. *Prescrire Int*. 2015 Oct;24(164):241-4, 246.
 13. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.
 14. Brito JP, Ross JS, El Kawkgi OM, Maraka S, Deng Y, Shah ND, et al. Levothyroxine use in the United States, 2008-2018. *JAMA Intern Med*. 2021 Oct 1;181(10):1402-5. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2686.
 15. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021 May 15;103(10):605-13.
 16. Demircioglu ZG, Demircioglu MK, Aygun N, Akgun IE, Unlu MT, Kostek M, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone level and aggressive pathological features of papillary thyroid cancer. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022 Mar 28;56(1):126-31. doi: 10.14744/SEMB.2022.14554.
 17. Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, Sindan N, Hirachan S, Yang Q, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15;13(6):6108-16.
 18. Hoermann R, Midgley JE. TSH measurement and its implications for personalised clinical decision-making. *J Thyroid Res*. 2012;2012:438037. doi: 10.1155/2012/438037.
 19. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17;168(2):271-80. doi: 10.1530/EJE-12-0819.
 20. Kalaria T, Sanders A, Fenn J, Ashby HL, Mohammed P, Buch HN, et al. The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent- Implications for clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun;94(6):1012-6. doi: 10.1111/cen.14423.
 21. Kalaria T, Sanders A, Ford C, Buch H, Fenn JS, Ashby HL, et al. Biochemical assessment of adequate levothyroxine replacement in primary hypothyroidism differs with different TSH assays: potential clinical implications. *J Clin Pathol*. 2022 Jun;75(6):379-82. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207316.
 22. Kalaria T, Fenn J, Sanders A, Ford C, Gama R. Clinical concordance assessment should be an integral component of laboratory method comparison studies: A regression transference of routine clinical data approach. *Clin Biochem*. 2022 May;103:25-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.02.008.
 23. da Silva VA, de Almeida RJ, Cavalcante MP, Pereira Junior LA, Reis FM, Pereira MF, et al. Two thyroid stimulating hormone assays correlated in clinical practice show disagreement in subclinical hypothyroidism patients. *Clin Biochem*. 2018 Mar;53:13-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.12.005.
 24. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1068-72. doi: 10.1210/jcem.87.3.8165.
 25. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003 Nov;13(11):1069-78. doi: 10.1089/105072503770867237.
 26. Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, et al. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies. *Endocr Res*. 2014;39(2):56-60. doi: 10.3109/07435800.2013.824896.
 27. Walsh JP. Thyroid function across the lifespan: do age-related changes matter? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):208-19. doi: 10.3803/EnM.2022.1463.
 28. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-person variation in serum thyrotropin concentrations: main sources, potential underlying biological mechanisms, and clinical implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:619568. doi: 10.3389/fendo.2021.619568.
 29. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Sep;95(3):378-89. doi: 10.1111/cen.14454.
 30. Park SY, Kim HI, Oh HK, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015). *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2):e0190738. doi: 10.1371/journal.pone.0190738.
 31. Raverot V, Bonjour M, Abeillon du Payrat J, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and sex-specific TSH upper-limit reference intervals in the general french population: there is a need to adjust our actual practices. *J Clin Med*. 2020 Mar 14;9(3):792. doi: 10.3390/jcm9030792.
 32. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: a multicenter study from Japan. *Thyroid*. 2023 Mar 22. doi: 10.1089/thy.2022.0567.
 33. Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA. Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocr Res*. 2013;38(1):24-31. doi: 10.3109/07435800.2012.710696.
 34. Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does time of sampling or food intake alter thyroid function test? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;21(3):369-72. doi: 10.4103/ijem.IJEM_15_17.
 35. Warade J, Pandey A. Diurnal variation of TSH: factor affecting interpretation of test. *J Pharm Biomed Sci*. 2014;04(09):776-80.
 36. Samuels MH, Henry P, Luther M, Ridgway EC. Pulsatile TSH secretion during 48-hour continuous TRH infusions. *Thyroid*. 1993 Fall;3(3):201-6. doi: 10.1089/thy.1993.3.201.
 37. Allan GM, Morros MP, Young J. Subclinical hypothyroidism and TSH screening. *Can Fam Physician*. 2020 Mar;66(3):188.
 38. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021 Feb 27;21(1):34. doi: 10.1186/s12902-021-00699-5.
 39. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine

Оригінальні дослідження

treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 10;12:797423. doi: 10.3389/fendo.2021.797423.

40. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104 Suppl 3(Suppl 3):898S-901S. doi: 10.3945/ajcn.115.110395.

Список скорочень

TTH – тиреотронний гормон гіпофіза

Variability of thyroid-stimulating hormone indicators in clinical practice

M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, I.I. Komisarenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Determination of pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) is one of the most common tests in the world. The article examines the variability of the TSH level in the blood and its causes in the context of the reliability of the assessment of this indicator. The definition of the term of subclinical hypothyroidism, namely the level of TSH that should be the reason for prescribing thyroxine, is also discussed. Most authors today believe that, in general, when hypothyroidism is first detected, the appointment of thyroxine is mostly required only when TSH >10 mU/L. **The purpose of the study:** to reveal the degree of discrepancies between two TSH measurements with an interval of no more than 7 days. The research materials were the results of repeated measurements of TSH (measured in mU/L) of patients for the period 2000–2023. A total of 316 such pairs of TSH measurements (with an interval of no more than a week) were found in the electronic register. Cases where the interval between measurements was 6, 5, 4, and 3 days were also analyzed. At the same time, there were 104 pairs of measurements with an interval of 3 days. **Results and discussion.** The majority of cases are within the TSH discrepancy of up to 10 mU/L, but a significant number of differences between the two TSH measurements are greater than 10 mU/L, and may even reach more than 100 mU/L. It was established that there is no dependence on the time interval between two measurements, the age of the patient, as well as no correlation of the difference in TSH measurements with the year of measurement (2000–2023). We believe that discrepancies in TSH measurements within several days first of all arise due to the presence of circadian rhythms, the pulsating nature of the secretion and the influence of external factors (different time of sampling, availability of breakfast, etc.). **Conclusions.** The first detected result of TSH outside the normal range should not be the basis for diagnosis of hypothyroidism and prescribing treatment, except for cases when it fully corresponds to clinical signs and urgent treatment is necessary to improve the patient's condition. If there is a discrepancy between the TSH result and the clinical picture, it is desirable to check the results in different laboratories, determine free triiodothyronine and thyroxine. In any clinical cases, you should not try to maintain TSH within the narrow limits of few units, because the actual fluctuations during measurement are greater, which makes such efforts useless.

Keywords: thyroid-stimulating hormone, variability, hypo-thyroidism, thyroxine, tests.

Для цитування: Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Комісаренко ІІ. Варіативність показників тиреотропного гормону в клінічній практиці. *Ендокринологія*. 2023;28(3):222-230. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.222.

Адреса для листування: Болгов Михайло Юрійович, mikebolgov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олексій Вікторович, завідувач відділення хірургії, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Особистий внесок: Болгов М.Ю. – написання статті, аналіз результатів досліджень та даних літератури, Омельчук О.В. – аналіз літератури, редагування статті, Комісаренко І.І. – аналіз літератури, проведення досліджень.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (No державної реєстрації: 0120U100647).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 21.04.2023 р.; перероблена 26.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Bolgov MY, Omelchuk OV, Komisarenko II. Variability of thyroid-stimulating hormone indicators in clinical practice. *Endokrynologia*. 2023;28(3):222-230. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.222.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Omelchuk Oleksii Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Chief of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Komisarenko Ihor Ihorovich, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Personal contribution: Bolgov M.Yu. – writing an article, analysis of research results and literature data, Omelchuk O.V. – literature analysis, article editing, Komisarenko I.I. – literature analysis, conducting research.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (No state registration: 0120U100647).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received April 24, 2023; revised July 26, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023;