

БИОХИМИЯ

10. Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2010; (1): 9.
11. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; (3): 55—7.
12. Шевченко А.В., Коненков В.И. Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF. Цитокины и воспаление. 2012; 11(4): 14—20.
13. Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щекотова А.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. *Фундаментальные исследования*. 2013; (9-3): 355—61.
14. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. *Успехи современной биологии*. 2009; 129(4): 1—12.
15. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(4): 786—90.
16. Лебедев П.А., Калакуцкий Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические указания. Самара: Самарский государственный аэрокосмический университет; 2004.
6. Emmrsh J. Monoclonal antibodies and interleukins. *Falk Sympos. Innovative concepts in inflammatory bowel disease*. 2002; 105: 74.
7. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: what are we looking for? *Falk Sympos. Inflammatory bowel disease — from bench to bedside*. 2000; 96: 211—22.
8. Maev I.V., Grigoryan S.S., Gadzhieva M.G., Ovchinnikova N.I. The role of cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 80(1): 15—8. (in Russian)
9. Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu., Sukhareva G.V., Sokolova G.N., Trubitsyna I.E. et al. Cytokines and cytokine therapy in diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76(4): 69—72. (in Russian)
10. Boyko T.I., Stoykevich M.V., Kolbasina E.V., Sorochan E.V. Status of vascular endothelial function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Suchasna gastroenterologiya* (Ukrainian). 2010; (1): 9. (in Russian)
11. Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V. Endothelial dysfunction in patients with chronic colitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; (3): 55—7. (in Russian)
12. Shevchenko A.V., Konenkov V.I. Functional gene polymorphism VEGF. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 11(4): 14—20. (in Russian)
13. Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markers of endothelial dysfunction and its prognostic value in acute pancreatitis with severe flow. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; (9-3): 355—61. (in Russian)
14. Kiseleva E.P., Krylov A.V., Starikova E.A., Kuznetsova S.A. Vascular endothelial growth factor and the immune system. *Uspiehi sovremennoy biologii*. 2009; 129(4): 1—12. (in Russian)
15. Nikitina V.V., Zakharova N.B. Significance of MCP-1 as a predictor of vascular disorders. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(4): 786—90. (in Russian)
16. Lebedev P.A., Kalakutskiy L.I., Vlasova S.P., Gorlov A.P. Diagnosis of Vascular Endothelial Function in Patients with Cardiovascular Diseases: Guidelines [Diagnostika funktsii sosudistogo endoteliiya u bol'nykh s serdечно-sosudistymi zabolovaniyami: metodicheskie ukazaniya]. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy aerokosmicheskiy universitet; 2004. (in Russian)

REFERENCES

1. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of ulcerative colitis mild and moderate flow. *Farmateka*. 2013; (2): 42—6. (in Russian)
2. Rakhimova O.Yu., Payzullaeva Z.K., Aleksandrov V.B. Neuroendocrine changes in inflammatory diseases and cancer of the colon. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; (4): 56—60. (in Russian)
3. Shifrin O.S. Remicade — a new stage in the treatment of inflammatory bowel disease. *Consilium medicum*. 2005; 7(1): 13—6. (in Russian)
4. Camoglio L., Te-Velde A.A., Figges A.J., Das P.K., Van Deventer S.J. Altered expression of IFN- γ and interleukin-4 in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2001; 4(4): 285—90.
5. Gotteland M., Lopez M., Munoz C., Saez R., Altshiller H., Llorens P. et al. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci*. 2001; 44(4): 830—5.

Поступила 30.04.16

Принята к печати 15.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.441-008.64-07:616.154:577.175.44

Теряева Н.Б., Мошкин А.В.

ГРАНИЦА РЕФЕРЕНСНОГО ДИАПАЗОНА ТТГ: МНОГОЛЕТНЯЯ ДИСКУССИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ПОСТАНАЛИТИКИ

ФБАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава Российской Федерации, 125047, Москва

Обзор посвящен проблеме верхней границы референсного интервала (РИ) ТТГ, которая обсуждается преимущественно среди эндокринологов, за пределами лабораторного сообщества. Привычные значения 0,4—4 мЕ/л объединяют, по сути дела, два диапазона: зону практически полного благополучия (0,4—2,5 мЕ/л) и зону латентной патологии и/или высокой вероятности развития клинически значимого гипотиреоза (2,5—4 мЕ/л). Предложение снизить верхнюю границу РИ вызвало в свое время много споров и в итоге не было принято, однако единодушия по этому вопросу достичь не удалось. В статье обсуждаются сведения, заставляющие медицинских специалистов настороженно относиться к значениям ТТГ в интервале 2,5—4 мЕ/л. Одновременно ставится вопрос о целесообразности использования популяционных РИ в отношении не только ТТГ, но и целого ряда других показателей лабораторной диагностики.

Ключевые слова: тиреотропный гормон; референсные интервалы; (субклинический) гипотиреоз.

Для цитирования: Теряева Н.Б., Мошкин А.В. Граница референсного диапазона ТТГ: многолетняя дискуссия и возможности современной постаналитики. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (11): 748-752. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-748-752

Для корреспонденции: Теряева Надежда Борисовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФБАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ; e-mail: nteryaeva@nsi.ru

Teryaeva N.B., Moshkin A.V.

THE LIMIT OF REFERENCE RANGE OF TSH: LONG-TERM DISCUSSION AND POSSIBILITIES OF MODERN DIAGNOSTIC

The N.N. Burdenko research institute of neurosurgery of Minzdrav of Russia, 125-47 Moscow, Russia

The review considers problem of upper limit of reference interval of TSH that is discussed predominantly by endocrinologists out of laboratory community. The common values of 0.4-4.0 mE/l combine as a matter of fact two ranges: zone of practically full well-being (0.4-2.5 mE/l) and zone of latent pathology and/or high possibility of development of clinically significant hypothyroidism (2.5-4.0 mE/l). At one time, the proposal to diminish upper limit of reference interval provoked many discussions and on balance received no approval. However, no unanimity concerning this issue is still to be achieved. The article discusses data forcing medical specialists to be wary of values of TSH in the range of 2.5-4.0 mE/l. At the same time, the question is putted concerning suitability of using population reference intervals in the case of both of TSH and number of other indices of laboratory diagnostic.

Key words: thyrotrophic hormone; reference intervals; sub-clinical hypothyroidism.

For citation: Teryaeva N.B., Moshkin A.V. The limit of reference range of TSH: long-term discussion and possibilities of modern diagnostic. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (11): 748-752. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-748-752*

For correspondence: Teryaeva N.B., candidate of medical sciences, senior research worker. e-mail: nteryaeva@nsi.ru

Information about authors:

Teryaeva N.B. <http://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Moshkin A.V. <http://orcid.org/0000-0002-9965-4578>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 26.04.2016

Accepted 15.05.2016

Диагностическая значимость теста задает требования к качеству определения тиреотропного гормона (ТТГ). Действительно, аналитические характеристики методов оценки его концентрации год от года совершенствуются, при этом функциональная чувствительность каждой последующей генерации по сравнению с предыдущей повышается на порядок: так, для последней, четвертой, генерации тест-систем она составляет уже 0,001—0,002 мЕ/л [1]. В настоящее время для абсолютного большинства коммерческих наборов реагентов калибраторы восходят к единому стандарту — 2nd International Standard for human TSH IRP 80/558 [1], что выгодно отличает лабораторную оценку уровня ТТГ от множества других иммунохимических тестов, для которых пока не удается достичь желаемой стандартизации измерений. Неудивительно, что и референсные интервалы (РИ), предлагаемые разными производителями тест-систем, оказываются практически одинаковыми — от 0,4 до 4 мЕ/л (иногда — до 4,5 мЕ/л), тиражируются из руководства в руководство и воспринимаются большинством специалистов лабораторной диагностики как непреложная истина.

Вместе с тем есть множество оснований сомневаться в объективности использования значения 4 мЕ/л в качестве верхнего порога РИ. Вопрос о пересмотре верхней границы диапазона обсуждается в литературе с начала 2000-х годов, но не решен до настоящего времени [2—8].

Основанием для постановки такого вопроса явились результаты популяционных исследований, выполненных практически одновременно в США и нескольких европейских странах [2, 3, 7, 9—11]. Обследованные популяции различались по многим признакам: возрастной и гендерный состав, расовая, национальная и социальная принадлежность испытуемых. Несмотря на все эти различия, характер распределения концентрации ТТГ среди «здорового» населения оказался практически одинаковым [3, 7, 8, 10, 11]. Прежде всего обращало на себя внимание то, что значения в обследованных популяциях не подчинялись закону нормального (Гауссова) распределения: кривая распределения концентраций представляет собой не симметричный равносторонний «колокол», а значительно сдвинута влево (см. рисунок).

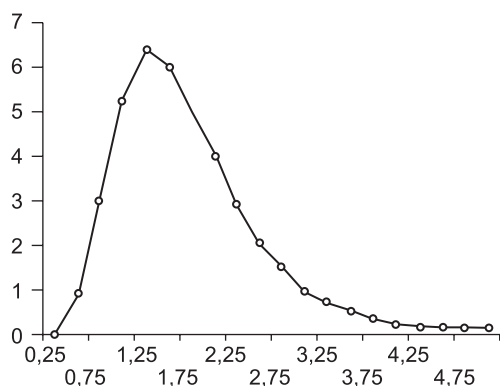
С одной стороны, в этих данных нет ничего удивитель-

ного: для многих лабораторных параметров значения в «здоровой» популяции не подчиняются закону нормального распределения [12]. Для таких тестов в справочных материалах IFCC и CLSI подробно описаны методы определения РИ, преимущественно — с применением непараметрической статистики [8, 13, 14]. С другой стороны, становится понятным, что расчетные значения часто скрывают реальную картину распределения значений в популяции, которая оставляет достаточно много открытых вопросов. Так, в случае ТТГ медианы концентраций во всех обследованных популяциях оказываются близкими к единице (по разным данным, от 0,9 до 1,5), уровень ТТГ у большинства здоровых испытуемых не превышает 2—2,5 мЕ/л, а область значений — от 2 до 4 мЕ/л — представляет собой длинный пологий спуск кривой, именуемый в англоязычной литературе «хвост» (см. рисунок) или «upper normal» [6, 15] (в русскоязычных источниках — «высоконормальный», [22, 23]). Характерно, что в область относительно высоких значений РИ (свыше 2,5 мЕ/л) попадает лишь незначительная часть выборки — от 5 до 15% [7, 10, 11, 13].

Предложение снизить верхний порог «нормы» до 2,5 мЕ/л прозвучало в рекомендациях национальной академии клинической биохимии США в 2003 г. на основании результатов исследования NHANES III [13]. С этими рекомендациями согласуются и выводы европейского исследования SHIP-1, по результатам которого расчетный порог «нормы» оказался равным 2,12 мЕ/л [11]. Американская ассоциация клинических эндокринологов в практических рекомендациях 2002 г. предлагает ограничить верхний порог «нормы» ТТГ цифрой 3 мЕ/л [16].

Эти публикации положили начало ожесточенным спорам вокруг верхнего порога РИ — спорам, которые не утихают до сих пор. К настоящему времени обработаны огромные массивы данных [3, 7, 10, 11, 17], а результаты NHANES III пересчитаны заново [9] с учетом половых, возрастных, расовых, национальных, социальных и других особенностей обследованных добровольцев. Результаты получались неоднозначными. Складывается впечатление, что подходы к анализу данных различались в зависимости от отношения авторов к возможности пересмотра РИ. Так или иначе, тща-

БИОХИМИЯ



Распределение концентрации ТТГ у практически здоровых испытуемых.

По оси абсцисс — концентрация ТТГ (мЕ/л), по оси ординат — встречаемость в популяции (в %).

тельный анализ полученных данных выявил все особенности распределения концентрации ТТГ в популяции, что позволяет свободно обсуждать проблему с разных сторон. Вопрос, по сути дела, сводится к тому, насколько правомочным является включение в область РИ значений, находящихся в зоне «*cirreg normal*» [4, 8, 17, 18]. Соответственно, особый интерес представляют обладатели этих значений. Как выяснилось, эта часть популяции действительно имеет определенную специфику.

Прежде всего именно для носителей значений ТТГ в зоне концентрации от 2,5 до 4 мЕ/л более характерны изменения, которые традиционно считаются ранними признаками патологии щитовидной железы [19]. Так, именно у этой части населения с большей вероятностью в крови определяются антитела к ткани щитовидной железы (анти-ТПО и анти-ТГ) в значимых концентрациях [8, 11]. Характерны для этой группы и изменения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) — снижение эхогенности ткани щитовидной железы, наличие узлов. Если носителей антител и УЗИ-признаков патологии исключить из референсной популяции, «хвост» сглаживается, хотя и не исчезает совсем [3, 5]. Более того, по мнению ряда авторов, в искажении формы кривой распределения концентраций ТТГ проявляются недостаточная чувствительность методов определения уровня анти-ТПО и анти-ТГ в крови и безусловность УЗИ как метода ранней диагностики тиреоидной патологии [5, 8]. Все это хорошо согласуется с высокой вероятностью развития клинически значимого гипотиреоза у носителей ТТГ свыше 2—2,5 мЕ/л [4, 6, 8, 10, 11, 20, 21]. Перечисленные факты признаются не только сторонниками, но и противниками пересмотра РИ ТТГ [8, 18, 22, 23].

Среди факторов, способствующих развитию патологии щитовидной железы, упоминаются и состояния, сопровождающиеся активной выработкой гетерофильных антител: вклад в становление аутоиммунного тиреоидита могут вносить неспецифические антитела любой природы [4, 6]. Возможно, этот механизм также может отчасти объяснить повышение концентрации ТТГ до уровня «*cirreg normal*» и в отсутствие специфических антител к тканям щитовидной железы [6, 8]. По данным Waggen и соавт. [24], у больных сахарным диабетом концентрация ТТГ в крови (выше 1,53 мЕ/л) является лучшим предиктором развития аутоиммунного тиреоидита, чем уровень анти-тиреоидных антител. Неоднократно показанное в разных исследованиях постепенное повышение уровня ТТГ с возрастом [6, 8, 10] также может быть отчасти

связано с накоплением в организме гетерофильных антител.

Среди других возможных причин смещения концентрации ТТГ в сторону относительно высоких значений упоминается преходящее повышение уровня гормона в условиях, сопряженных с повышенными энергозатратами. Как правило, это разные варианты «энергоемких» стрессовых состояний: расстройства сна, выздоровление после тяжелых заболеваний, психическое напряжение, физическая нагрузка [4, 18, 25]. В таких случаях снижение значений показателя, как правило, происходит спонтанно.

Так или иначе, вряд ли можно считать данные популяционных исследований безусловно объективными: латентная патология щитовидной железы и функциональные колебания ее активности не могут не вносить погрешности в определение концентрации ТТГ в так называемой здоровой популяции.

Вместе с тем предполагается, что отношение специалистов к значениям ТТГ в диапазоне 2,5—4 мЕ/л должно быть несколько иным, чем к значениям в диапазоне 0,4—2,5 мЕ/л. Так, в последних рекомендациях ведущих мировых экспертных сообществ упоминаются ситуации, когда значение ТТГ на уровне 2,5 мЕ/л является критерием принятия клинических решений. По мнению экспертов Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации [26], концентрация гормона 2,5 мЕ/л является верхним пределом РИ для женщин при планировании беременности, а также в первом триместре беременности; превышение этого уровня требует назначения терапии L-тироксина. Значение 2,5 мЕ/л для указанных категорий пациентов ограничивает, в соответствии с рекомендациями, и диапазон целевых значений при терапии [26]. Отметим, что для второго и третьего триместров порог постепенно повышается, однако не достигает 4 мЕ/л. Согласно рекомендациям по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации, концентрация ТТГ 2,5 мЕ/л не рекомендуется для диагностики, однако предлагается для оценки адекватности терапии L-тироксина (целевой уровень), причем для всех категорий пациентов, а не только при планировании и ведении беременности [27].

Несмотря на то что по большинству клинических ситуаций в плане тактики ведения пациентов, имеющих ТТГ в зоне «*cirreg normal*», нет полного единодушия [8, 17, 28, 29], при выявлении таких значений рекомендуется как минимум повторное исследование уровня ТТГ через 6—8 нед, желательно — одновременно с оценкой концентрации анти-ТПО [4, 6, 8, 29]. Если у пациента моложе 60 лет концентрация стойко определяется в зоне «*cirreg normal*» (особенно при одновременном значимом повышении уровня анти-тиреоидных антител), предполагается высокая вероятность развития клинически значимого гипотиреоза, и требуется динамическое наблюдение [4, 6, 8, 29]. Эти положения не оспаривают и противники пересмотра РИ [18, 22, 23, 29]. Так или иначе, при выявлении значений ТТГ выше 2,5 мЕ/л оправдана практика определенной настороженности [4, 6, 8, 13]. РИ, таким образом, не в состоянии своевременно проинформировать специалиста о необходимости изменения тактики ведения пациента.

Подходы к решению этой проблемы обсуждаются в литературе достаточно скупо. Казалось бы, использование понятия «*cirreg normal*» позволяет рассматривать этот диапазон как своеобразную «серую зону» — в отличие от интервала 0,4—2,5 мЕ/л, обозначающего зону практически абсолютного благополучия. Однако напрямую эта мысль так и не была сформулирована. Более того, рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации 2012 г. не предписывают выделять дополнительные диапазоны внутри РИ ТТГ — несмотря на

то, что в этих же рекомендациях упоминаются ситуации, в которых значение 2,5 мЕ/л служит порогом для принятия клинических решений [26]. Вместе с тем обсуждается необходимость стратификации референсной популяции, в частности, использования возрастзависимых РИ для ТТГ [6, 19]. Такое пожелание даже сформулировано в качестве одной из рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации [27], хотя нет оснований полагать, что такие диапазоны будут определены в ближайшее время.

Складывается впечатление, что применительно к обсуждаемому вопросу концепция популяционных РИ исчерпала свои возможности, традиционным путем проблема не будет решена никогда и нуждается в привлечении иных подходов. Данные популяционных исследований оставляют много вопросов, а формальный статистический расчет только скрывает их от глаз специалистов. Сама же проблема выходит далеко за рамки практической тиреодологии. Достаточно сказать, что многие показатели, которые активно используются в диагностике и скрининге заболеваний, имеют те же особенности распределения значений в популяции, что и ТТГ (своеобразные «серые» зоны или зоны «высокой нормы»), а соответственно — и столь же неоднозначные РИ. Вместе с тем концепция популяционных РИ, несмотря на ее несомненную ограниченность, долгие годы остается краеугольным камнем в фундаменте лабораторной диагностики. Это в свою очередь породило безоговорочное доверие к РИ как клиницистов, так и специалистов лабораторной диагностики, что только усугубляет проблему.

Есть ли выход из создавшегося положения? Прежде всего мы предлагаем коллегам обратить внимание на концепцию биологической вариации, которая дает возможность оценивать приемлемость популяционных РИ, в частности, учитывая так называемый индекс индивидуальности (ИИ) показателя, предложенный в 1981 г. Harris [30] и блестяще описанный в монографии К. Фрезер [12]. Напомним, что ИИ показателя — это соотношение его внутрииндивидуального и межиндивидуального коэффициентов вариации, который легко рассчитать, используя данные биологической вариации из известной базы данных [31].

Известно, что популяционные РИ лабораторных тестов с высокой индивидуальностью (ИИ менее 0,6) имеют весьма ограниченное применение в диагностике и особенно при мониторинге заболеваний. Для таких показателей полезным оказывается сравнение результатов с данными предыдущих измерений и расчет RCV. Таким образом, существует возможность оценивать данные лабораторных исследований, в известной мере абстрагируясь от традиционного понятия «нормы», при этом значимые изменения могут быть выявлены, даже если значения параметра остаются в пределах РИ. Множество показателей, используемых в лабораторной диагностике, имеют ИИ менее 0,6 (включая такие популярные у клиницистов тесты, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты и креатинин в крови). Лишь немногие параметры — например, рН и лактат в крови, — имеют ИИ более 1,4 (низкая индивидуальность показателя), для которых популяционные РИ можно достаточно успешно использовать в диагностике и скрининге заболеваний [12, 31]. Таким образом, на сегодняшний день в лабораторной диагностике сложилась парадоксальная ситуация: популяционные РИ используются повсеместно, несмотря на то, что число показателей, для которых такое использование оправданно, на самом деле очень невелико.

ТТГ, которому посвящен настоящий обзор, как и множество рутинных биохимических тестов (включая альбумин, билирубин, общий белок, натрий), нельзя рассматривать как показатель с низкой или высокой индивидуальностью: его ИИ составляет чуть менее 0,8. Скорее всего в данном случае диа-

гностическая значимость РИ, рассчитанных по данным популяционных исследований, также не слишком высока. Ключом к решению проблемы верхней границы РИ ТТГ, как и многих других показателей, может стать концепция биологической вариации, возможности которой, к сожалению, несут пока преимущественно теоретический характер. Обладая таким инструментом, как RCV, лабораторная диагностика может не только поставить точку в многолетнем споре практикующих эндокринологов, но и предоставить новые возможности трактовки результатов — такие как оценка изменений, происходящих внутри РИ. В целом концепция биологической вариации, на наш взгляд, может значительно расширить возможности интерпретации результатов лабораторных исследований. Дело за малым — внедрить этот подход в практику.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—11, 13—21, 24—31 см. REFERENCES)

1. Фрейзер К.Г. Биологическая вариация: от теории к практике. Перевод с английского. М.: Медиздат; 2010.
2. Фадеев В.В. Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения. *Клиническая тиреодология*. 2004; 2(3): 5—9.
3. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2009; 5(2): 4—16.

REFERENCES

1. Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E., eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006.
2. Jensen E., Hyltoft Petersen P., Blaabjerg O., Hansen P.S., Brix T.H., Kyvik K.O. et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in health adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42(7): 824—32.
3. Kratzsch J., Fiedler G.M., Leichtle A., Brügel M., Buchbinder S., Otto L. 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(8): 1480—6.
4. Wartofsky L., Dickey R.A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(9): 5483—8.
5. Zöphel K., Wunderlich G., Kotzerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval. *Clin. Chem.* 2006; 52(2): 329—30.
6. Fatourechi V. Editorial: upper limit of normal serum thyroid hormone: a moving and now an aging target? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4560—2.
7. Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Kopecky K.J. 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(4): 1224—30.
8. Surks M.I., Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(2): 496—502.
9. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T., Laurberg P., Ovesen L., Perild 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(4): 485—91.
10. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. 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(2): 489—99.

11. Völzke H., Alte D., Kohlmann T., Lüdemann J., Nauck M., John U. et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005; 15(3): 279—85.
12. Fraser C.G. Biological Variations: from Principles to Practice. Washington: AACCC Press; 2001.
13. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devoix B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F. et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13(1): 3—126.
14. C28-P3: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; proposed guideline — 3rd edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400. Wayne, Pennsylvania, USA; 2008.
15. Dagne A.G., Lekakis J.P., Protogerou A.D., Douridas G.N., Papaioannou T.G., Tryfonopoulos D.J. et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int. J. Cardiol*. 2007; 114(3): 332—8.
16. Baskin H.J., Cobin R.H., Duick D.S., Gharib H., Guttler R.B., Kaplan M.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2002; 8(6): 457—69.
17. Spencer C.A., Hallowel J.G., Kazarosyan M., Braverman L.E. 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(11): 4236—40.
18. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B., Laurberg P., Orgiazzi J., Szabolcs I. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154(5): 633—7.
19. Legakis I., Manousaki M., Detsi S., Nikita D. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Acta Med. Iran.* 2013; 51(1): 25—34.
20. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43(1): 55—68.
21. Walsh J.P., Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J., Brown S.J., O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1095—104.
22. Fadeev V.V. Standards of TSH levels: whether changes are needed. *Klinicheskaya tireoidologiya*. 2004; 2(3): 5—9. (in Russian)
23. Podzolkov A.V., Fadeev V.V. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high-normal TSH-level. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2009; 5(2): 4—16. (in Russian)
24. Warren R.E., Perros P., Nyirenda M.J., Frier B.M. Serum thyrotropin is the better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid auto antibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. *Thyroid*. 2004; 14(10): 853—7.
25. Buxton O.M., Frank S.A., L'Hermite-Balériaux M., Leproult R., Turek F.W., Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (3Pt.1): E536—42.
26. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical Practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr. Pract.* 2012; 18(6): 988—1028.
27. Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H., Monzani F., Peeters R.P., Razvi S. et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013; 2(4): 215—28.
28. Joshi S.R. Laboratory evaluation of thyroid function. *J. Assoc. Physicians India*. 2011; 59 Suppl.: 14—20.
29. Surks M.L., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(9): 5489—96.
30. Harris E.K. Statistical aspects of reference values in clinical pathology. *Prog. Clin. Pathol.* 1981; 8: 45—66.
31. Westgard QC. Available at: www.westgard.com.

Поступила 26.04.16

Принята к печати 15.05.16

© ГИЗИНГЕР О.А., ФРАНЦЕВА О.В., 2016

УДК 616.64-002-022:579.882.11]-07:616.69-008.824.7-074

Гизингер О.А., Францева О.В.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА В СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХЛАМИДИЙНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ И СНИЖЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, Челябинск, Российская Федерация

Выполнено исследование содержания ионов цинка, физико-химических свойств, кинезиограммы и лейкоцитов семенной жидкости пациентов с урогенитальным хламидиозом и здоровых мужчин (средний возраст $35 \pm 9,5$ года). Определение ионов цинка проведено прямым колориметрическим тестом без депротенизации. Среднее содержание цинка у больных с хламидийной инфекцией составило $1,9$ ммоль/л. Выявлено наличие корреляции между содержанием цинка, изменением подвижности, увеличением содержания сперматозоидов и нарушением двигательной активности, что демонстрирует актуальность данного исследования.

Ключевые слова: цинк; семенная жидкость; мочеполовая система; подвижность сперматозоидов; хламидийная инфекция.

Для цитирования: Гизингер О.А., Францева О.В. Диагностическое значение содержания цинка в семенной жидкости пациентов с хламидийным поражением мочеполовой системы и снижением подвижности сперматозоидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 752-755. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-752-755

Для корреспонденции: Гизингер Оксана Анатольевна, д-р биол. наук, доц., проф. каф. микробиологии, иммунологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики, ст. науч. сотр. НИИ иммунологии ЮУГМУ Минздрава РФ; e-mail: franceva.olga@rambler.ru