

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

В.В. Галицкая

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

В статье освещены рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического гипертиреоза (2015).

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий, снижения минеральной плотности костной ткани, нарушения менструального цикла, бесплодия, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза (ЭСГ) основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свободного тироксина (Т₄св), общего трийодтиронина (Т₃общ) и/или свободного трийодтиронина (Т₃св). Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень ТТГ <0,1 мМЕ/л. Уровни Т₄св и Т₃св, как правило, находятся в пределах средне-высоких значений при субклиническом уровне ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипотиреоза.

Рекомендовано исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики субклинического тиреотоксикоза. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать уровень Т₄св, Т₃св или связанного трийодтиронина. Больные с первично субнормальным уровнем ТТГ при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить сцинтиграфию и по возможности 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии 2-й степени ЭСГ у пациента узлового зоба для определения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование с цветным доплером может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом.

Определение уровня антител к рецептору ТТГ могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией щитовидной железы (ЩЖ) является определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Клинические проявления дисфункции ЩЖ не всегда строго специфичны (например, артериальная гипертензия может встречаться и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе), зачастую только лабораторная диагностика может помочь в установлении окончательного диагноза.

Исследование ТТГ на скрининговом этапе выявления наличия или отсутствия функциональных нарушений ЩЖ

признано в мире самым оптимальным и достаточным. Оценка отклонения уровня гормона в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия беременности позволяет выделить тех пациентов, у которых можно предположить наличие тиреотоксикоза (субклинического или манифестного) или гипотиреоза (центрального) при выявлении сниженного уровня ТТГ. В случае повышения уровня ТТГ предполагается наличие гипотиреоза (субклинического или манифестного).

Для установления окончательного диагноза и выбора тактики лечения определяют уровни периферических гормонов ЩЖ с учетом наличия антител, которые помогают провести дифференциальную диагностику тиреотоксикоза или центрального гипотиреоза, субклинической или манифестной формы заболевания, при сниженном уровне ТТГ, а при повышенном уровне ТТГ подтвердить диагноз субклинического или манифестного гипотиреоза.

На сегодняшний день одной из проблемных тем в эндокринологии остаются варианты дисфункции ЩЖ, которые относятся к категории субклинических форм: субклинический тиреотоксикоз и гипотиреоз. В этих случаях перед специалистом возникает целый ряд вопросов, на которые сегодня нет окончательных ответов: связана ли клиническая картина с патологией ЩЖ, необходимо ли лечить, если да – то как? Ведь уровни периферических гормонов, которые ответственны за развитие клинической картины заболевания, находятся в пределах референтных значений, отмечают только отклонения уровня ТТГ.

В настоящий момент субклинический тиреотоксикоз является серьезной медицинской проблемой и ассоциирован с повышенной смертностью, риском фибрилляции предсердий, слабоумием, болезнью Альцгеймера и потерей костной массы.

В данной статье вниманию семейного врача предлагаются рекомендации руководства Европейской Тиреоидной Ассоциации (European Thyroid Association, ETA) по диагностике и лечению пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ), опубликованные в 2015 г. и ставшие результатом большой работы специальной группы специалистов в данной области. Уровень доказательности каждой рекомендации дан в соответствии с мировыми стандартами: качество выражено в плюсах (+ низкое, ++ умеренное, +++ высокое) и сила (1 – строгая, 2 – слабая). С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте European Thyroid Journal.

Эндогенный субклинический гипертиреоз

ЭСГ может быть результатом болезни Грейвса, автономно функционирующего узла ЩЖ и многоузлового зоба. Диагностика основывается на выявлении постоянно сниженного (субнормального) уровня ТТГ при уровне свободных гормонов ЩЖ, соответствующих референтным пределам.

Большое количество проспективных когортных исследований свидетельствуют, что ЭСГ связан с повышенным риском смерти от ишемической болезни сердца, случаев фибрилляции

предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышением общей смертности у пациентов с уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л (2-я степень ЭСГ). Несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, есть свидетельства, что лечение ЭСГ показано пациентам старше 65 лет со 2-м классом ЭСГ во избежание серьезных сердечно-сосудистых последствий и риска прогрессирования заболевания до манифестного гипертиреоза. Лечение может быть показано больным старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л (1-я степень ЭСГ), так как ЭСГ связан с повышенным риском фибрилляций предсердий, а также может быть оправданным у пациентов в возрасте до 65 лет и 2-й степенью ЭСГ из-за риска прогрессирования, особенно при наличии симптомов и/или базовых факторов риска или сопутствующих заболеваний. На сегодня отсутствуют данные о целесообразности лечения бессимптомных пациентов с ЭСГ в более молодом возрасте с 1-й степенью ЭСГ. Таких больных следует наблюдать без лечения по причине низкого риска прогрессии к манифестному гипертиреозу и слабых доказательств неблагоприятных последствий для здоровья.

Этиология и распространенность ЭСГ

Наиболее частые причины ЭСГ: болезнь Грейвса, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб (таблица). Болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной ЭСГ у пациентов до 65 лет в регионе с нормальным йодным обеспечением, однако токсическая аденома и токсический многоузловой зоб относительно чаще встречаются в йододефицитных районах у людей пожилого возраста (≥65 лет) [8].

Распространенность ЭСГ варьирует от 0,6% и 16% [8–10] в зависимости от критериев диагностики, возраста и пола, потребления йода населением. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) выполнена оценка наличия антител ЩЖ, ТТГ и свободного тироксина (Т4св) у пациентов старше 12 лет, которые представляли географическое и этническое распределение населения США [11]. Распространенность ЭСГ составила 0,7% при значениях порога отсечки ТТГ <0,1 мМЕ/л и 1,8% с точкой отсечения ТТГ <0,4 мМЕ/л. ЭСГ является относительно частым состоянием в йододефицитных регионах и его распространенность составляет 15% среди людей старше 70 лет [12]. Низкие уровни ТТГ также могут возникнуть вследствие ятрогенных (экзогенных) причин, связанных с лечением гормонами ЩЖ: высокие дозы тиреоидных гормонов у пациентов с раком ЩЖ, у пациентов при лечении гипотиреоза или по другим причинам (таблица). Данное руководство рассматривает только вопросы диагностики и лечения эндогенного ЭСГ.

Диагностика ЭСГ

Диагностика ЭСГ основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не на клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней Т4св, общего трийодтиронина (Т3общ) и/или свободного трийодтиронина (Т3св) [2–7].

Современные возможности лабораторного тестирования могут определять крайне низкие уровни ТТГ – 0,01–0,02 мМЕ/л. В соответствии с этим, можно выделить две категории ЭСГ [2–7]:

- 1-я степень ЭСГ: ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л;
- 2-я степень ЭСГ: ТТГ <0,1 мМЕ/л.

Определение ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным тестом диагностики и оценки тяжести ЭСГ [2, 5, 13, 14]. Уровни Т4св и Т3св, как правило, находятся в области средневисоких значений при субклиническом ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза [3–5]. При гипертиреозе сывороточный уровень Т3 часто более повышен чем Т4, что вызвано чрезмерным производством ЩЖ Т3.

Этиология и дифференциальная диагностика ЭСГ

Причины персистирующего ЭСГ
Эндогенные причины
Болезнь Грейвса Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб
Экзогенные причины
Передозировка гормонов ЩЖ при заместительной гормонотерапии Супрессивная терапия гормонами ЩЖ
Причины транзиторного ЭСГ
Лечение манифестного гипертиреоза антитиреоидными препаратами или радиоактивным йодом Подострый тиреоидит, безболевого и «молчаливый» тиреоидит
Причины низкого уровня ТТГ, которые не являются результатом ЭСГ
Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность Психические заболевания Прием препаратов Тяжелая нетиреоидная патология Конец I триместра беременности Расовые особенности (лица с черным цветом кожи) Курение

Исследование Т3общ часто предпочтительнее в клинической практике, потому что анализы, оценивающие Т3св, менее точны, чем исследование Т4св [5, 14]. Тем не менее, определение уровня Т3св в дополнение к ТТГ помогает в раннем выявлении дисфункции ЩЖ. Его избыток вызван фокальной или мультифокальной автономией ЩЖ у пациентов с зобом, проживающих в районах йодного дефицита [14]. У этих пациентов с неопределяемым уровнем ТТГ и нормальными уровнями Т4св и Т3общ, определение Т3св позволяет провести дифференциальную диагностику между ЭСГ и явным Т3-тиреотоксикозом [15].

Перед установлением диагноза ЭСГ необходимо проведение качественного лабораторного тестирования и адекватная интерпретация уровней гормонов ЩЖ с учетом возможного влияния на их уровни целого ряда факторов, в том числе с учетом физиологических состояний (например, беременность), наличия интеркуррентных заболеваний, приема лекарственных препаратов и возможных артефактов при лабораторном тестировании.

ЭСГ следует дифференцировать от других причин низкого уровня ТТГ центрального генеза, таких как прием препаратов, подавляющих ТТГ (допамин, высокие дозы глюкокортикоидов, аналоги соматостатина, добутамин, амфетамин, бексаротен, бромокриптин), наличие психических заболеваний, синдрома псевдодисфункции ЩЖ при соматической патологии и гипоталамо-гипофизарных расстройств, которые вызывают дефицит тиреотропин-рилизинг-гормона или тиреотропного гормона. Уровни Т4св и Т3св при этом, как правило, низко нормальные [4, 6].

Необходимо обязательное исключение причин, которые временно снижают уровень ТТГ, такие как подострый, «молчаливый» или послеродовой тиреоидит [3–6]. Беременность и пожилой возраст могут затруднить диагностику ЭСГ. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина человека может приводить к снижению ТТГ у 18% беременных на ранних сроках, большинство из которых будет иметь нормальные концентрации Т4св [16]. Кроме того, изменение уровня ТТГ может наблюдаться у пациентов пожилого возраста в связи со старением и потенциальным изменением в оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ [17, 18].

Потребление йода и/или прием препаратов часто приводят к вторичным изменениям ЩЖ на фоне нетиреоидной патологии у людей пожилого возраста, что еще более осложняет диагностику ЭСГ [4].

Целый ряд исследований свидетельствуют о смещении уровня ТТГ в сторону больших концентраций у здоровых лиц преклонного возраста в регионах с нормальным потреблением йода [19]. В противоположность этому, концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых здоровых долгожителей в йододефицитных районах [20, 21]. Низкий уровень ТТГ, снижение в сыворотке Т3 и увеличение в сыворотке крови реверсного Т3 позволяет предположить возрастзависимое снижение активности 5'-дейодиназы или изменения в питании у пациентов старческого возраста с длительно существующей йодной недостаточностью [21]. Наконец, субнормальные уровни ТТГ в сыворотке крови часто наблюдаются у людей с темной кожей и здоровых курильщиц [4, 6, 22].

Сцинтиграфия и тест с 24-часовым поглощением радиоактивного йода позволяет провести дифференциальную диагностику между пациентами с болезнью Грейвса с нормальным диффузным и увеличенным поглощением йода, «теплыми» или «горячими» узлами при токсическом многоузловом зобе и автономно функционирующими узлами ЩЖ; пациентов с тиреоидитом; пациентов, получающих гормоны ЩЖ и йодсодержащие препараты при отсутствии или сниженном поглощении радиоактивного йода [2–6, 13].

Измерение 24-часовой экскреции йода с мочой может помочь подтвердить предполагаемое чрезмерное потребление йода [4, 6].

Проведение УЗИ с цветным доплером дает информацию о размерах ЩЖ, ее экзогенности, наличии/отсутствии узлов и васкуляризации, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии поможет выявить рак ЩЖ при многоузловом зобе с гипофункционирующими узлами [4–6, 13].

Рекомендации по диагностике ЭСГ

Первый уровень исследований: установить стойкий характер изменений уровней гормонов ЩЖ

1. Рекомендовано исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики субклинического тиреотоксикоза. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать гормоны ЩЖ (Т4св и Т3общ (или Т3св)) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

Субклінічний гіпертиреоз: діагностичні критерії та принципи лікування

Огляд керівництва Європейської тиреоїдної асоціації 2015 року «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism» В.В. Галицька

У статті висвітлюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) з діагностики та лікування субклінічного гіпертиреозу (2015). Визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) може допомогти у діагностиці цілої низки патологічних станів: артеріальної гіпертензії, миготливої аритмії, фібриляції передсердь, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, порушення менструального циклу, безпліддя, які вимагають специфічного лікування у разі виявлення порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендегенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних критеріях. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів вільного тироксину (Т4віль), загального трийодтироніну (Т3заг) і/або вільного

2. ТТГ повинен бути використаний для оцінки тяжкості ЕСГ і виділення градацій: 1-я ступінь (ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л), 2-я ступінь (ТТГ <0,1 мМЕ/л) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

3. Слід виключити причини транзиторного зниження ТТГ, не пов'язані з ЕСГ, такі як прийом препаратів, недостаточність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні захворювання і синдром аутиреодної патології [4–7] (1/+).

4. При зниженому або погранично низькому рівні ТТГ і концентрації гормонів ЩЖ в межах або на верхній границі нормального діапазону необхідно повторити дослідження через 2–3 місяці, тому що ЕСГ визначається як стійке зниження рівня ТТГ [2–6] (1/+).

Другий рівень досліджень: встановити етіологію ЕСГ

5. Рекомендовано виконати сцинтиграфію і по можливості 24-годинний тест захоплення радіоактивного йода при наявності у пацієнта со 2-ї ступенню ЕСГ вузлового зоба для визначення тактики лікування [2–6, 13] (1/+).

6. УЗІ з доплерографією може бути інформативним у пацієнтів з ЕСГ і вузловим зобом [13] (2/+).

7. Визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу (23) (2/+).

Крім того, АР-рТТГ можуть виявити аутоімунну реакцію навіть при вузловому зобі, тому що близько 17% пацієнтів в йододефіцитних районах з сцинтиграфічними критеріями токсичного многоузлового зоба можуть бути позитивними по АТ-рТТГ [24].

Третій рівень дослідження: встановити обсяг необхідного лікування

О необхідному комплексі оцінки ризиків, асоційованих з ЕСГ, рекомендаціях про принципи лікування читайте в наступному номері.

Тести, рекомендовані Синэво:

Пакет № 2 (Тиреоїдний): ТТГ, Т3 св., Т4 св.) (Тиреотропний гормон (ТТГ); Тироксин вільний (Т4 вільний); Трийодтиронін вільний (Т3 вільний)) / **1096**
Рецептори ТТГ, антитіла IgG (АТрТТГ) / **1106**

трийодтироніну (Т3віль). Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступінь – рівень ТТГ 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступінь – рівень ТТГ <0,1 мМО/л. Рівні Т4віль і Т3віль, як правило, знаходяться у межі середньо-високих значень при субклінічному рівні ТТГ і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу. Рекомендоване дослідження рівня ТТГ як тест першого рівня для діагностики субклінічного тиреотоксикозу. При виявленні низького рівня ТТГ необхідно досліджувати рівень Т4віль, Т3віль або пов'язаного трийодтироніну.

Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ у разі концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс.

Рекомендується виконати сцинтиграфію і за можливості 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду у разі наявності 2-го ступеня ЕСГ у пацієнта вузлового зоба для визначення тактики лікування. Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЕСГ і вузловим зобом. Визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, тиреотоксикоз, гіпертиреоз, хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб.

Все указанное в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment.

Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015
V.V. Galitskaya

This article presents the European Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism, 2015. Determination of thyroid-stimulating hormone levels can help to diagnose a variety of pathological conditions: hypertension, cardiac fibrillation, atrial fibrillation, mineral density reduction in bones, menstrual irregularities, infertility, which require specific treatment after detection of hormonal status disorders (subclinical, overt), taking into account the patient's age.

Diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism is based solely on the results of laboratory tests, not clinical criteria. Endogenous subclinical hyperthyroidism is defined by the presence of sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with normal levels of free thyroxine, total triiodothyronine, and/or free triiodothyronine. There are two categories of endogenous subclinical hyperthyroidism: stage 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; stage 2 –

the level of thyroid-stimulating hormone is <0.1 mIU/l. The levels of free thyroxine and free triiodothyronine, as a rule, are medium-high value at a subclinical level of thyroid hormone and can help differentiate between endogenous subclinical hyperthyroidism from overt hyperthyroidism.

It is recommended to study the thyroid-stimulating hormone level as the first test for the diagnosis of subclinical hyperthyroidism. In identifying low levels of thyroid-stimulating hormone it is necessary to investigate the level of free thyroxine, free or bound triiodothyronine. Patients with primary sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with concentration of thyroid hormones in the upper limit or in normal range should be evaluated within 2-3 months.

It is recommended to perform scintigraphy and possible 24-hour test the absorption of radioactive iodine if in patient with 2nd degree endogenous subclinical hyperthyroidism there is nodular goiter to determine treatment strategy.

Ultrasonography with color Doppler can be informative for patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and nodular goiter.

Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors can confirm the etiology of autoimmune-induced hyperthyroidism.

Key words: *thyroid, thyroid stimulating hormone, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, subclinical hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.*

Сведения об авторе

Галицкая Вита Владимировна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр-т Палладина, 46/2; тел.: (067) 245-46-23. E-mail: vita.galitskaya@synevo.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4:149–163 DOI: 10.1159/000438750.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
- Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–646.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154.
- Mitchell AL, Pearce SH: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292–296.
- Bülow Pedersen I, Knudsen N, Juergensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462–4469.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
- 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: 489–499.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–566.
- Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–361.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
- Figge J, Leinung M, Goodman AD, Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, Line B, Lee DW: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T 3) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229–234.
- Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
- Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 320–326.
- Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
- Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.
- Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, Vignati G, Ferrari E: Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002; 51: 105–109.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.
- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077–6086.
- Diana T, Kanitz M, Lehmann M, Li Y, Olivo PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169–175.
- Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 381–390.

Статья поступила в редакцию 23.09.2016