

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ УРОВНЕЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЁННОЙ РЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**Т.А.Мальцева¹, В.П.Колосов¹, А.Б.Пирогов¹, С.Д.Чжоу², Ц.Ли², Ю.М.Перельман¹**¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Вторая госпитальная клиника Чунцинского медицинского университета, КНР, 400010, г. Чунцин, ул. Линьцзян, 76**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования было определение патогномических для развития тиреоидной недостаточности изменений гормонального профиля системы «гипофиз-щитовидная железа» у больных неконтролируемой бронхиальной астмой и оценка их роли в формировании и реализации холодового бронхоспазма. У 124 больных бронхиальной астмой без явной патологии щитовидной железы и 25 практически здоровых лиц одновременно изучены исходные сывороточные уровни тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т₄), общего трийодтиронина (Т₃) и свободных фракций этих гормонов (сТ₄ и сТ₃), и через 60 минут после бронхопровокационной пробы с холодным воздухом. У большинства больных (73%) установлены изменения функционального состояния щитовидной железы, в 48% случаев проявляющиеся уменьшением продукции Т₄ в диапазоне «высоконормальных» значений ТТГ в крови – от 2,5 до 4,0 мЕд/л, и в 25% случаев – от 4,0 до 10 мЕд/л в форме «лёгкого» гипотиреоза, соответственно I и II степени, увеличивающиеся по мере нарастания холодовой гиперреактивности бронхов. Одновременно прослеживается инициирующее влияния холодовой гиперреактивности бронхов на компенсаторный рост тиреотропина и ускорение конверсии тиреоидных гормонов в наиболее активные формы гормонов – Т₃ и сТ₃. Реализация данного явления отмечается в большей мере у больных бронхиальной астмой с уровнем значений ТТГ в диапазоне от 2,5 до 4,0 мЕд/л (I степень тиреопатии), чем у больных с уровнем ТТГ в пределах от 4,0 до 10,0 мЕд/л (II степень тиреопатии).

Ключевые слова: бронхиальная астма, гормоны гипоталамико-тиреоидной системы, реактивность бронхов.

SUMMARY**EFFECTIVENESS OF VARIABILITY OF THYROID STIMULATING HORMONE LEVELS IN THE BLOOD AT THE ESTIMATION OF THE CHANGED RESPONSIVENESS OF BRONCHI IN ASMATHICS****T.A.Mal'tseva¹, V.P.Kolosov¹, A.B.Pirogov¹, X.D.Zhou², Q.Li², J.M.Perelman¹**¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,

Russian Federation

²The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing, 400010, China

The aim of the research was to define pathognomonic changes of hormonal profile of the system «hypothesis-thyroid gland» for the development of thyroid insufficiency in patients with uncontrolled bronchial asthma and the estimation of their role in the formation and realization of cold bronchospasm. 124 patients with bronchial asthma without evident pathology of thyroid gland and 25 practically healthy people simultaneously were examined upon the primary serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), general thyroxine (T₄), general triiodothyronine (T₃) and free fractions of these hormones (сT₄ and сT₃), and in 60 minutes after bronchoprovocation challenge with cold air. Most patients (73%) had the changes of the functional state of the thyroid gland which in 48% were revealed through the decrease of T₄ products in the range of «highly normal» values of TSH in the blood: from 2.5 till 4.0 mUn/l, and in 25% from 4.0 till 10 mUn/l in the form of «light» hypothyroidism of I and II degree respectively; the values increased alongside with the growth of cold hyperresponsiveness of bronchi. At the same time there was an initiating influence of cold hyperresponsiveness of bronchi on the compensatory growth of thyrotropin and acceleration of the conversion of thyroid hormones into the most active forms of hormones – T₃ and сT₃. The realization of this phenomenon was more characteristic for the patients with bronchial asthma with the TSH value levels in the range from 2.5 till 4.0 mUn/l (I degree of thyropathy) than in patients with the level of TSH from 4.0 till 10.0 mUn/l (II degree of thyropathy).

Key words: bronchial asthma, hormones of hypothesis and thyroid system, bronchi responsiveness.

В последние десятилетия в научной литературе и клинической практике подчёркивается отягощающая роль широкого спектра заболеваний щитовидной железы в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы (БА). Проявления таких основных компонентов астмы, как симптомы, обратимость бронхиальной обструкции, бронхиальная гиперреактивность и воспаление в дыхательных путях встречаются достоверно в большей мере у больных БА с патологией щитовидной железы, чем в изолированном варианте течения заболевания [1, 6, 7].

На сегодняшний день предметом многих обсужде-

ний в клинической практике и на международных эндокринологических форумах явились представления о феномене «высоконормального» уровня наиболее чувствительного маркера продукции тиреоидных гормонов – тиреотропного гормона (ТТГ) в крови в пределах 2,5-3,0 мЕд/л – предиктора ранней по времени фазы развития и степени выраженности гипотиреоза [8, 10, 15]. Поводом для обсуждений этой спорной проблемы послужили результаты, полученные в ходе эпидемиологических исследований 13344 лиц с отсутствием заболеваний щитовидной железы, проведенных Национальной академией клинической биохимии США, которые показали, что уровни ТТГ в крови выше 2,5 мЕд/л определяются лишь у 5% популяции. Отсюда последовали рекомендации снизить верхний нормативный уровень ТТГ в крови с 4 до 2,5-3,0 мЕд/л [9, 13, 15]. Тем не менее, следует учесть, что в широкой клинической практике используются референсные пределы для уровня ТТГ – 0,5-5,0 мЕд/л [5, 12]. В свете представленных результатов ряда исследователей такой уровень ТТГ в крови взрослых ассоциируется с высоким уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний [11], нарушений липидного обмена, метаболизма железа [11], гестационной гипотироксинемии [4]. Анализируя данные литературы относительно возможных усугублений клинических и функциональных проявлений БА при минимальной нестабильности тиреоидного гомеостаза, мы не нашли сообщений, которые позволяют с уверенностью подтвердить или исключить значение минимальной тиреоидной недостаточности в системе тиреоидного обеспечения больных астмой. Указанное суждение явилось определяющим в целесообразности проведения клинического исследования относительно особенностей функциональных изменений щитовидной железы, развивающихся при неконтролируемой бронхиальной астме (БА), и их влияния на неотъемлемый компонент астмы – бронхиальную гиперреактивность. Последняя в условиях резко континентального и муссонного климата Дальнего Востока в наибольшей мере (в 87%) регистрируется в зимнее время года при вдыхании холодного воздуха (холодовая бронхиальная гиперреактивность – хБГР), оказывая довольно значимое негативное влияние на достижение и поддержания контроля над БА [2].

Целью данного исследования было определение патогномоничных для развития тиреоидной недостаточности изменений гормонального статуса щитовидной железы у больных неконтролируемой БА в зимний период года и оценка их роли в формировании и реализации холодового бронхоспазма.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 124 больных БА, в том числе 57 (46%) лёгкой степени и 67 (54%) средней степени тяжести. Смешанная форма астмы диагностирована у 79 (64%), неаллергическая – у 23 (18%), аллергическая – у 22 (18%) пациентов. Группу сравнения составили 25 здоровых пациентов с полным отсутствием в анамнезе данных о заболевании щитовидной железы, приема

препаратов йода, лития, тиреоидных гормонов либо других медикаментозных средств, которые могли влиять на ее функцию. В группу исключения попадали пациенты с носительством антител к различным компонентам щитовидной железы. Все больные на момент начала обследования находились в стационаре и соответствовали следующим критериям отбора:

- лица мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 и ≤ 45 лет;
- документально подтверждённый диагноз персистирующей кортикочувствительной БА, длительностью не менее 12 недель на момент включения в исследование;
- показатель объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 60\%$ от должного значения;
- уровень контроля астмы согласно числовым многомерным показателям валидизированного опросника «Asthma Control Taste» > 10 и ≤ 19 баллов, т.е. неконтролируемое течение БА;
- тиреоидный статус: отсутствие явной патологии щитовидной железы, нормальный (до 18 см³ у женщин и 25 см³ у мужчин) объём тиреоидной ткани, средней экзогенности и однородной по структуре по данным ультразвукового исследования. Уровень циркулирующих сывороточных аутоантител к тиреоидной пероксидазе < 30 Ед/мл;
- получение от пациента до участия в исследовании письменного информированного согласия.

У большинства (82%) пациентов, вошедших в исследование, проводимая антиастматическая терапия характеризовалась как неадекватная и нерегулярная. 40 (32%) больных ранее не принимали базисных фармакотерапевтических препаратов по различным причинам.

Обследование пациентов, проводившееся исходно и через 60 минут после однократного выполнения холодовой бронхопровокационной пробы, в 10-дневном вводном периоде включало:

- оценку функции внешнего дыхания с помощью спирографии с анализом кривой «поток-объём» по стандартной методике на аппарате «Flowscreen» (Erich Jaeger, Германия);
- измерение сывороточных уровней ТТГ, общего тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), свободных фракций этих гормонов (cT_4 и cT_3), тиреоглобулина методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя;
- оценку реактивности бронхов в стандартном ингаляционном тесте путём изокпапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом; наличие хБГР устанавливали по снижению $ОФВ_1 \geq 10\%$ от исходной величины после холодовой провокации.

В соответствии с протоколом исследования все больные БА были разделены на 2 группы: 68 (55%) пациентов с хБГР ($\Delta ОФВ_1 = -15,9 \pm 1,17\%$) и 56 (45%) больных без признаков хБГР ($\Delta ОФВ_1 = -4,72 \pm 0,39\%$). Для степенной оценки гиперреактивности бронхов на холодовой стимул использованы статистические критерии отклонения от нормальных значений (Н.Н.Ка-

наев, 1980): уровень хБГР рассматривался как высокий при значениях $\Delta\text{ОФВ}_1$ в пределах от -18 до -21%, умеренный – от -14 до -17% и низкий – от -10 до -13%.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении исходных параметров функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы в общей выборке больных БА, не имевших явной патологии щитовидной железы, диагностировалась чётко выраженная неоднородность определяемого гормонального профиля. Наибольшей вариабельностью отмечались показатели центрального звена: концентрации ТТГ в крови пациентов колебались от 0,2 до 6 мЕд/л при верхнем референсном пределе $\leq 2,4$ мЕд/л.

С целью аргументирования правомочности клинического и прогностического значения предложенных интервалов концентрации ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л и от 4 до 10 мЕд/л в качестве ранних лабораторных тестов не только явно выраженной, но и угрожаемой тиреоидной недостаточности (ТН), нами были выделены две степени ТН у обследованных больных БА. В соответствии с рекомендациями Н.Н.Канаева (1980) за диапазон референсного уровня ТТГ в крови были взяты изменения показателя в контрольной группе, находившиеся в пределах $M \pm 1,64\sigma$ (в данном случае $\sigma = 0,51$). Параметры ТТГ, превышающие установленную границу «нормы», отражали развитие ТН. Отклонения в интервале 1,65-5,0 σ (уровень ТТГ в крови от 2,5 до 4,0 мЕд/л) были отнесены к I степени развития ТН, при отклонении более 5,0 σ (уровень ТТГ в крови от 4,0 до 10 мЕд/л) устанавливали II степень развития ТН. За вариант отсутствия ТН приняты значения, входящие в доверительный интервал у пациентов контрольной группы (уровень ТТГ в крови от 0,2 до 2,5 мЕд/л).

Из 124 больных БА у 90 (73%) отмечено формирование различной по степени выраженности ТН: у 59 (66%) пациентов зарегистрирована I степень ТН (1 группа), у 31 (34%) II степень ТН (2 группа). Группу 3 составили 34 (27%) пациента с отсутствием ТН.

При анализе частоты встречаемости ТН в зависимости от тяжести заболевания было установлено, что признаки ТН в равной мере ($\chi^2 = 0,67$; $p > 0,05$) наблюдались у 37 (41%) больных лёгкой и у 53 (59%) больных среднетяжелой астмой. И тем не менее у 31 (53%) больных астмой лёгкого течения определялась ТН I степени, у остальных 6 (19%) – ТН II степени ($p < 0,01$). В отличие от предыдущей группы, в выборке больных среднетяжелой астмой в равной мере зарегистрирована ТН I и II степени (соответственно в 28 (48%) и 25 (81%) случаях).

В выполненных нами ранее работах подчёркивается значительная роль тиреоидных гормонов в многофакторных механизмах формирования и поддержания синдрома хБГР у больных БА [3]. Действительно, результаты настоящего исследования подтверждают и существенно детализируют сопряжённость интенсификации реакции бронхов на холодовой стимул в провокационном тесте с понижением функциональной активности щитовидной же-

лезы у больных астмой в зимний период года при неконтролируемом течении болезни. Так, большинство (91%) больных с изменённой реактивностью бронхов регистрировалось в выборке больных с ТН. Наиболее часто пациенты с наличием хБГР встречались во 2 группе больных с ТН – в 27 (87%) и в 1 группе – в 35 (59%) случаях, и достоверно реже ($p < 0,01$) в 3 группе – в 6 (9%) случаях. Одновременно установлены взаимосвязи между степенью хБГР и выраженностью ТН. У больных 1 группы преобладал низкий уровень хБГР (в 87% случаев), в меньшей мере ($p < 0,01$) отмечалась умеренная хБГР (11% случаев). Обратная закономерность характерна для пациентов 2 группы: среди них преимущественно диагностировалась умеренная хБГР (77%), низкие показатели хБГР регистрировались значительно реже (27%). И наконец, у больных 3 группы с отсутствием ТН и с наименьшим числом пациентов с хБГР – 6 (18%) отмечен только низкий уровень хБГР. Больные БА с высокими показателями хБГР не были выявлены ни в одном случае.

Таким образом, у большинства (в 73%) больных неконтролируемой астмой в исходном периоде выявлялось напряжение тиреотропной функции гипофиза, направленное на регуляцию продукции гормонов щитовидной железы и связанное с возрастающей в условиях хБГР потребностью в тиреоидном обеспечении внутриклеточных энергетических и пластических ресурсов, опосредованном через эффекты симпатико-адреналовой системы.

С этих позиций особый интерес представляет рассмотрение особенностей проявлений функциональной активности щитовидной железы у пациентов обследованных групп при использовании в качестве критерия разделения «нормы» и гипотиреоидного состояния уровней ТТГ в крови в диапазоне от 2,5 до 4 мЕд/л и от 4,0 до 10 мЕд/л до и после проведения «острой» бронхопровокационной пробы с холодным воздухом. Сравнительный анализ полученных результатов исходного содержания гормонов в двух выборках больных с различным уровнем базального ТТГ в крови по отношению к «норме» и к 3 группе больных (с отсутствием ТН) выявил явную тенденцию к снижению значения T_4 в 1 группе (ТН I степени) и статистически значимое уменьшение средних величин T_4 во 2 группе (ТН II степени) при сохранении нормальных уровней T_3 и cT_3 – главных биологически активных тиреоидных гормонов. Процентное выражение отношения концентрации T_4 к cT_4 характеризовалось увеличением во 2 группе. Оценка значений рассмотренных гормонов гипофизарно-тиреоидной системы указывает на напряжение и возможные ассоциативные связи в функционировании центрального и периферического звеньев гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и появление признаков развития гипотиреоидных состояний у больных 1 и 2 групп (более выраженных во 2 группе). Последние сопряжены с изменением синтеза тиреоглобулина, уменьшением продукции T_4 на фоне нормального уровня T_3 , имеющего в основном экстратиреоидное происхождение, и cT_3 , обусловленного сохранением активности дейодиназы.

На патофизиологическую значимость участия ТН в формировании изменённой реактивности бронхов указывают полученные нами данные относительно характера и выраженности срочной перестройки отдельных звеньев гипофизарно-тиреоидной системы у рассмотренных групп больных БА через 60 минут под

воздействием острого стрессорного фактора – холодовой бронхопровокационной пробы. Сопоставление внутригрупповых значений ответных тиреоидных реакций на изменение дыхательного гомеостаза выявило три принципиально различных варианта их реализации (табл.).

Таблица

Изменения тиреоидного гормонального статуса в группах больных БА с различным уровнем ТТГ в сыворотке крови

Показатели	Контроль	Больные БА		
		1 группа	2 группа	3 группа
ТТГ, мЕд/л	$\frac{1,61 \pm 0,12}{1,73 \pm 0,14}$	$\frac{3,05 \pm 0,15^{**1}}{3,21 \pm 0,22^{**1}}$	$\frac{4,77 \pm 0,24^{**2}}{4,89 \pm 0,27^{**2}}$	$\frac{1,87 \pm 0,09}{1,39 \pm 0,12^{*+}}$
T ₄ , нмоль/л	$\frac{102,4 \pm 6,8}{94,5 \pm 7,1}$	$\frac{90,4 \pm 5,4}{71,8 \pm 6,3^{*+}}$	$\frac{81,3 \pm 4,25^{*2}}{60,2 \pm 5,1^{+2}}$	$\frac{100,3 \pm 4,16}{109,3 \pm 4,41}$
cT ₄ , пмоль/л	$\frac{17,3 \pm 1,8}{19,6 \pm 1,2}$	$\frac{21,7 \pm 1,5}{17,1 \pm 2,3}$	$\frac{21,9 \pm 2,1}{16,8 \pm 2,6}$	$\frac{18,5 \pm 1,9}{20,0 \pm 2,8}$
Относительное содержание cT ₄ , %	$\frac{0,018 \pm 0,004}{0,018 \pm 0,003}$	$\frac{0,024 \pm 0,01}{0,020 \pm 0,03}$	$\frac{0,025 \pm 0,02}{0,025 \pm 0,03}$	$\frac{0,019 \pm 0,003}{0,020 \pm 0,02}$
T ₃ , нмоль/л	$\frac{1,96 \pm 0,12}{2,34 \pm 0,18}$	$\frac{2,23 \pm 0,08}{2,09 \pm 0,11}$	$\frac{2,03 \pm 0,06}{2,12 \pm 0,16}$	$\frac{2,04 \pm 0,18}{2,28 \pm 0,27}$
cT ₃ , пмоль/л	$\frac{5,17 \pm 0,11}{5,41 \pm 0,16}$	$\frac{5,43 \pm 0,19}{5,01 \pm 0,21}$	$\frac{4,96 \pm 0,17}{4,02 \pm 0,19^{**2}}$	$\frac{5,03 \pm 0,12}{5,64 \pm 0,35}$
Относительное содержание cT ₃ , %	$\frac{0,28 \pm 0,01}{0,24 \pm 0,03}$	$\frac{0,25 \pm 0,03}{0,23 \pm 0,01}$	$\frac{0,27 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01^{+*2}}$	$\frac{0,26 \pm 0,02}{0,23 \pm 0,02}$
Тиреоглобулин, мкг/л	$\frac{18,61 \pm 2,74}{19,24 \pm 1,96}$	$\frac{12,63 \pm 2,05}{13,64 \pm 2,411}$	$\frac{12,13 \pm 1,98}{9,37 \pm 2,24^{**2}}$	$\frac{17,44 \pm 2,98}{18,0 \pm 12,01}$

Примечание: в числителе представлены исходные значения, в знаменателе – после холодовой бронхопровокационной пробы; ⁺ – $p < 0,05$, ⁺⁺ – $p < 0,001$ для всех значений по сравнению с исходными данными; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ для всех групп больных по сравнению с контролем; ¹ – $p < 0,001$ для 1 группы по сравнению со 2 группой; ² – $p < 0,001$ для 2 группы по сравнению с 3 группой.

Так, по сравнению с соответствующими исходными данными (табл.) в контрольной группе реакция имела эутиреоидную направленность. Содержание ТТГ, как и тиреоидных гормонов и их фракций, не изменялось. У пациентов 1 и 2 групп (I-II степень ТН) наблюдался гипотиреоидный путь функционирования щитовидной железы, о чём свидетельствовало снижение средних значений T₄ в обеих группах (в большей мере во 2 группе) на фоне тенденции к уменьшению cT₄. При этом у больных БА по мере развития повышенной холодовой реактивности бронхов и нарастания бронхоконстрикторного ответа уровень продукции T₃ сохранялся в пределах нормальных значений. Одновременно величины процентного содержания cT₄ и cT₃ в 1 группе как по отношению к аналогичным в «контроле», так и к 3 группе, не изменились. Во 2 группе пациентов относительный уровень cT₄ остался прежним, а cT₃ – достоверно снизился, что указывает на увеличение потребности клеток-мишеней в тиреоидных гормонах. Таким образом, полученные нами данные следует трактовать как результат нарушения деятельности периферического звена гипофизарно-тиреоидной системы – непосредственно щитовидной железы, не проявляющей, в противоположность гипофизу,

адекватного участия в гормональном обеспечении стресс-реакции дыхательной системы на холодовой стимул.

Одновременно следует учесть, что ТТГ, являясь активатором всех фаз секреторного цикла щитовидной железы, прежде всего способствует процессу резорбции в её фолликулах тиреоглобулина, отщеплению от него T₄ и T₃ и выделению гормонов в кровь [14]. Регистрируемый у больных 1 и 2 групп как в исходном состоянии, так и после пробы с холодным воздухом уровень тиреоглобулина, не повышающийся в ответ на стимулирующее действие ТТГ, по-видимому, свидетельствует об имеющемся дисбалансе между внутрифолликулярными синтетическими и резорбционными процессами, в основе которого лежат нарушения активности эпителиальных лизосомальных протеаз, протеолиза и резорбции тиреоглобулина. Данные изменения, вероятнее всего, и приводят к снижению содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у больных неконтролируемой БА.

Выводы

1. У большинства больных неконтролируемой БА (в 73%) в зимний период года изменения функциональ-

ного состояния щитовидной железы диагностируются в диапазоне «высоконормальных» значений ТТГ в крови – от 2,5 до 4,0 мЕд/л (в 48% случаев) и от 4,0 до 10 мЕд/л (у 25% больных). Указанные изменения имеют форму «лёгкого» гипотиреоза, соответственно, I и II степени.

2. Механизм формирования тиреоидной недостаточности у больных БА обусловлен преимущественно изолированным снижением активности щитовидной железы (уменьшение продукции T_4) в гормональном обеспечении дыхательного гомеостаза в режиме при неконтролируемом течении БА.

3. Физиологически значимые величины наиболее метаболически активных тиреоидных гормонов – T_3 и cT_3 при неконтролируемой астме остаются в пределах вариабельности нормальных значений.

4. Установленные статистически значимые корреляционные связи между показателями реактивности бронхов к холодному воздуху и уровнем ТТГ в крови свидетельствуют о существенном влиянии последнего на формирование хБГР в зимний период года при неконтролируемом течении БА.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №12-04-91162).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина О.Ю. Особенности развития, клинического течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб, 2006. 19с.

2. Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодной бронхиальной гиперреактивностью в контрастные сезоны года / В.П.Колосов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.25–27.

3. Влияние стероидных гормонов коры надпочечников на функциональное состояние гипотизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмы / Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.41–45.

4. Тиреоидный статус женщин детородного возраста, проживающих в условиях умеренного йодного дефицита / Л.Н.Самсонова [и др.] // Пробл. эндокринологии. 2007. Т.53, №4. С.26–28.

5. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике // Клини. и эксперим. тиреолог. 2008. №4. С.16–24.

6. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы / Л.Д.Сидорова [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2011. №1. С.102–106.

7. Уразова С.Н. Особенности бронхиальной астмы у детей с эндокринопатиями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астана, 2010. 34 с.

8. Фадеев В.В. Верхний референсный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения // Пробл. эндокринологии. 2008. Т.54, №1. С.46–50.

9. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z.Baloch [et al.] // Thyroid. 2003. Vol.13, №1. P.3–126.

10. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? / G.Brabant [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol.154, №5. P.633–637.

11. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L.H.Duntas, G.Brenta // Med. Clin. North Am. 2012. Vol.96, №2. P.269–281.

12. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls / M.H.Eftekhari [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2006. Vol.15, №1. P.50–55.

13. Serum TSH, $T(4)$, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G.Hollowell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol.87, №2. P.489–499.

14. Teppermeren J., Teppermeren H.M. Metabolic and endocrine physiology an introductory text. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987. 369 p.

15. Waise A., Price H.C. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism // Ann. Clin. Biochem. 2009. Vol.46 (Pt 2). P.93–98.

REFERENCES

1. Il'ina O.Yu. *Osobennosti razvitiya, klinicheskogo techeniya bronkhial'noy astmy v sochetanii s patologiei shchitovidnoy zhelezy: avtoreferat dissertatsii doctora meditsinskikh nauk* [Features of bronchial asthma development and clinical course in combination with thyroid gland pathology: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. St. Petersburg; 2006.

2. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Semirech Yu.O., Ushakova E.V., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:25–27.

3. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 44:41–45.

4. Samsonova L.N., Chubarova Yu.D., Pykov I.M., Ibragimova G.V., Bozhenko T.S., Bebisheva N.I., Emets L.A., Tsvetkova N.I., Kasatkina E.P. *Problemy endokrinologii* 2007; 53(4):26–28.

5. Sviridonova M.A., Fadeev V.V. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2008; 4:16–24.

6. Sidorova L.D., Popova N.V., Kudelya L.M., Bondar' I.A., Korolyova O.V. *Byulleten' SB RAMS* 2011; 1:102–106.

7. Urazova S.N. *Osobennosti bronkhial'noy astmy u detey s endokrinopatiyami: avtoreferat dissertatsii doctora meditsinskikh nauk* [Features of asthma in children with endocrinopathies: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Astana; 2010.

8. Fadeev V.V. *Problemy endokrinologii* 2008; 54(1):46–50.

9. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F., LiVosli V.A., Niccoli-Sire P., John R., Ruj J., Smyth P.P., Spencer C.A., Stockigt J.R., Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1):3–126.

10. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B., Laurberg P., Orgiazzi J., Szabolcs I., Weetman A.P., Wiersinga W.M. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154(5):633–637.
11. Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96(2):269–281.
12. Hassan E.M., Keshavarz S.A., Jalali M., Elguero E., Eshraghian M.R., Simondon K.B. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2006; 15(1):50–55.
13. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2):489–499.
14. Teppermen J., Teppermen H.M. Metabolic and endocrine physiology an introductory text. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987.
15. Waise A., Price H.C. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. *Ann. Clin. Biochem.* 2009; 46(Pt 2):93–98.

Поступила 01.11.2012

Контактная информация

Татьяна Анатольевна Мальцева,
аспирант лаборатории профилактики НЗЛ,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana A. Mal'tseva,
MD, Postgraduate student of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru