Ретроспективное определение референсных интервалов тиреотропного гормона для российской популяции

А.Ю. Ольховик, рук. проектов¹

Д. А. Павлов, к.б.н., н.с. ^{2,3}

А.В. Васильев, рук. отдела контроля качества лабораторных исследований 1

П.С. Садовников, рук. проектов

В. Л. Эмануэль, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины 4

- ¹ Лабораторная служба ООО НПФ «Хеликс», г. Санкт-Петербург
- ² GIGA-Neurosciences, Льежский университет, г. Льеж (Бельгия)
- 3ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва
- ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Retrospective determination of reference intervals of thyroid-stimulating hormone for Russian population

A. Yu. Olkhovik, D.A. Pavlov, A.V. Vasilyev, P.S. Sadovnikov, V.L. Emanuel

Helix Laboratory Services, Saint-Petersburg, Russia; GIGA-Neurosciences, University of Liège, Liège, Belgium; Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia; First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Среди всех гормональных исследований тиреотропный гормон (ПГ) остается самым часто отклоняющимся от референсных интервалов (РИ), несмотря на то что аналитические характеристики методов оценки его концентрации год от года совершенствуются, а функциональная чувствительность каждой последующей генерации по отношению к предыдущей улучшается. На текущий момент консенсус относительно клинически обоснованной границы верхнего значения ТГ для здоровых людей в мировом сообществе отсутствует и, по сути, текущий РИ объединяет два диапазона: зону практически «полного благополучия» (0,4-2,5 мкМЕ/мл) и зону латентной патологии и (или) «высоконормальные» значения (2,5-4,0 [5,0] мкМЕ/мл). Учитывая тот факт, что каждая лаборатория должна сама определить РИ для измеряемых аналитов, исходя из особенностей обследуемого контингента, характеристик используемых аналитических систем, достижения необходимой диагностической эффективности методики, собственных практических и экономических возможностей, целью данной работы явилось ретроспективное определение РИ ПГ для российской популяции на основании анализа 400394 заказов, включающих ПГ, произведенных в течение года наблюдений. Последовательное усложнение критериев исключения и алгоритмов расчета позволило условно выделить семь анализируемых групп и этапов определения РИ, по итогам каждого из которых были определены промежуточные и итоговые результаты исследования.

Ключевые слова: **тиреотропный гормон**, **референсные интервалы**, **референсные значения**, **популяционные различия**.

Summary

Among all hormonal studies, thyroid-stimulating hormone (TSH) remains the most often deviating from reference intervals (RI), despite the fact that the analytical characteristics of methods for assessing its concentration are improved from year to year, and the functional sensitivity of each subsequent generation is improved compared to the previous one. Currently, there is no consensus in the world community on the clinically justified limit of the upper TSH value for healthy people and, in fact, the current RI combines two ranges: the zone of almost 'complete well-being' (0.4–2.5 μ MU/ml) and the one of latent pathology and/or 'highly normal' values (2.5–4.0 [5.0] µIU/ml). Considering the fact that each laboratory should determine the RI for measured analytes on the basis of the characteristics of the examined population, the characteristics of the used analytical systems, the achievement of the necessary diagnostic efficiency of the technique, its own practical and economic possibilities, the aim of this work was to retrospectively determine the TSH RI for the Russian population based on the analysis of 400394 orders, including TSH, made during one year of observation. Consistent complication of exclusion criteria and calculation algorithms allowed to conditionally distinguish seven analyzed groups and stages of determining RI, based on the results of each of which intermediate and final results of the study were determined.

Key words: thyroid-stimulating hormone, reference ranges, reference values, ethnic differences.

Введение

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) рассматривается как наиболее чувствительный тест для оценки продукции гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и качества компенсации первичного гипотиреоза [1].

При интерпретации результатов количественных исследований клиницисты, а равно и специалисты лабораторий, чаще всего прибегают к оценке

соответствия результата референсным интервалам (РИ). При этом каждая лаборатория должна сама определить их для измеряемых аналитов, исходя из особенностей обследуемого контингента, характеристик используемых аналитических систем, достижения необходимой диагностической эффективности методики, собственных практических и экономических возможностей [2].

Однако ввиду проблем организационно-экономического характера подавляющее большинство лабораторий на практике используют данные литературы и рекомендации производителей оборудования в качестве своих РИ. При этом ТТГ остается самым часто отклоняющимся от РИ среди всех гормональных исследований, несмотря на то что аналитические характерис-

тики методов оценки его концентрации год от года совершенствуются, при этом функциональная чувствительность каждой последующей генерации по сравнению с предыдущим поколением тестов улучшается [3].

На текущий момент консенсус относительно клинически обоснованной границы верхнего значения ТТГ для здоровых людей в мировом сообществе отсутствует [4-7]. В целом характер распределения концентрации ТТГ среди здорового населения в разных ретроспективных исследованиях остается практически одинаковым [8-10] и ненормально распределенным. Характерно, что в область относительно высоких значений РИ (свыше 2,5 мкМЕ/мл) попадает лишь незначительная часть выборки — от 5 до 15% [8, 11, 12], однако их отнесение к группе больных гипотиреозом приведет к колоссальным финансовым затратам, а также к эмоционально-личностным расстройствам у этих люлей.

При исключении из общей выборки лиц, которые являются носителями антител к гормонам ЩЖ, у которых определяется зоб или есть ближайшие родственники с патологией ЩЖ, оказывается, что у 95% пациентов полученной выборки уровень ТТГ не превышает 2,5-3,0 мкМЕ/мл. Снижение верхнего порога нормы ТТГ предлагалось неоднократно различными исследованиями с начала 2000-х годов: до 2,12 мкМЕ/мл, по данным SHIP-1 [12]; до 2,5 мкМЕ/мл, по данным NHANES III [13]; до 3,0 ME/л, по данным Американской ассоциации клинических эндокринологов [14].

Дополнительно к этому свой вклад в неопределенность вносят индивидуальная биологическая вариация ТТГ, различие подходов к методам и анализу данных для расчета РИ (начиная от различий подходов *a priori* и *a posteriori*, заканчивая используемыми математическими алгоритмами и критериям исключения), а также тот факт, что установочная точка уровня ТТГ по отношению к уровню свободного тироксина (св. Т4) у каждого человека своя [15]. Индивидуальная биологическая вариация для ТТГ в сыворотке определена на уровне 19,3 %,

в плазме — 29,3 %. Биологическая внутригрупповая вариация установлена как 24,6 % для сыворотки и 48,4 % для плазмы [16].

Целью данной работы является сравнительный анализ результатов ретроспективного определения РИ ТТГ для российской популяции, полученных разными подходами к анализу данных исходно одной выборки пациентов.

Материалы и методы

Анализу подверглись все заказы, выполненные в лабораторной службе «Хеликс» с 1 января по 31 декабря 2017 года включительно, и содержащие исследование уровня ТТГ среди небеременных пациентов старше 18 лет. В дальнейшем для формирования каждой анализируемой выборки последовательно добавлялись новые критерии исключения с последующим расчетом РИ для всех полученных групп и сравнения результатов между собой. Для каждой выборки рассчитывались РИ для групп старше 18, 60 лет и в промежутке от 18 до 60 лет.

Так, в первую анализируемую группу (I) вошли небеременные пациенты старше 18 лет с уровнем бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л (при наличии) — 400 394 заказа: 57 039 мужчин (М) и 343 355 женщин (Ж), что позволило дополнительно исключить пациентов, не знающих (не сообщивших) о своей беременности, проводивших хирургический аборт незадолго до проведения исследования, принимающих препараты ХГЧ и потенциально имеющих опухоли, продуцирующие ХГЧ.

Далее к данной выборке был применен алгоритм отсеивания выбросов с использованием метода Хорна и межквартильного размаха Тьюки с преобразованием данных по Боксу-Коксу (n = 367088, M = 52277, Ж = 314811), что привело к формированию второй анализируемой группы (II). Данный алгоритм будет повторно применяться для каждой анализируемой группы, описанной ниже.

Следующим шагом, дополнительно к предыдущим критериям, были отобраны пациенты, сдававшие ТТГ лишь один раз за 2017 год (n =

290614, M = 44119, $\mathcal{K} = 246495$) третья группа (III). Это преследовало одновременно две цели. Во-первых, пациент, которому тест повторяется неоднократно, с большей вероятностью окажется болен и будет иметь патологические результаты, вклад которых в расчет мы стараемся минимизировать. Во-вторых, что важнее, повторное включение данных одних и тех же пациентов приведет к превалированию компонента внутрииндивидуальной вариации над межиндивидуальной и в конечном счете к сужению ширины рассчитанного РИ.

По данной выборке строилась корреляционная матрица, объединяющая все показатели, входящие в заказы пациентов. Теснота связи между ними оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена при статистической значимости р < 0,001, что позволило составить тепловую корреляционную карту. Затем происходило исключение тех результатов ТТГ, коррелированные с которыми лабораторные показатели у конкретных пациентов имели результат, выходящий за текущие РИ этих тестов. При этом не играло роли, попадали ли, собственно, значения исследуемого показателя в его текущий РИ. Например, если уровень общего Т3 значимо коррелирует с уровнем ТТГ, то в случае патологического значения общего ТЗ у пациента, его значение ТТГ исключалось из расчета. В то же время при «нормальном» уровне общего ТЗ значение ТТГ включалось в расчет независимо от величины. Данный алгоритм применялся последовательно ко всем показателям, которые были включены в корреляционную матрицу. В случае, если у пациента был нестандартный набор тестов, не позволяющий оценить коррелированные аналиты, результат исследуемого показателя включался в выборку и мог быть в дальнейшем исключен лишь как выброс. На основании данных критериев была составлена выборка в размере 196322 уникальных пациентов (М = 26146, Ж = 170176), сформировавших четвертую анализируемую группу (IV).

Однако примененный нами ранее

Таблица 1 Результаты референсных интервалов ТГГ (мкМЕ/мл) исследуемых групп

Возраст	18–60			18+			60+		
Пол	м + ж	M	ж	M + Ж	M	ж	M + Ж	M	ж
1	0,02-10,84	0,02-11,72	0,02-10,73	0,02-12,19	0,02-13,26	0,02-12,03	0,02-16,41	0,01-18,42	0,02-16,14
II	0,46-6,41	0,52-5,70	0,45-6,48	0,43-6,99	0,50-6,33	0,41-7,10	0,30-9,26	0,39-8,71	0,29-9,30
III	0,55-5,30	0,57-4,73	0,54–5,45	0,53-5,74	0,57-5,04	0,52-5,87	0,45-7,58	0,50-6,63	0,44–7,68
IV	0,54-5,08	0,58-4,68	0,53-5,13	0,52-5,49	0,56-5,02	0,51-5,60	0,42-7,28	0,49-6,73	0,41-7,33
V	0,55-4,90	0,58-4,55	0,55–4,95	0,54-5,27	0,58-4,83	0,53-5,32	0,46-6,92	0,51-6,22	0,45–7,01
VI	0,49-4,78	0,52-5,50	0,47-4,66	0,48-4,78	0,42-5,33	0,45-4,64	0,37-4,82	0,42-6,77	0,32-4,71
VII	0,42-2,39	0,68-2,29	0,36-2,40	0,27-2,57	0,16-2,62	0,46-2,52	0,98-2,36	1,18–2,19	-

Примечание. I — небеременные пациенты; старше 18 лет; бета-ХГЧ < 5 МЕ/л (при наличии); n=400394 М (мужчин) = 57039, Ж (женщин) = 343355. II — группа I + исключение выбросов с использованием метода Хорна и межквартильного размаха Тыюки с преобразованием данных по Боксу-Коксу (n=367088; M=52277, X=314811). III — группа I + исключение выбросов + 1 сдача ТПГ в 2017 году (n=290614; M=44119, M=246495). IV — группа III + исключение по результатам коррелирующих аналитов (m=196322; M=26146, M=170176). V — группа IV + исключение пациентов с повторной сдачей ТПГ в IV квартале 2016-го или I квартале 2018 года (m=177493; M=24336, M=153157). VI — небеременные пациенты; старше 18 лет; 1 сдача ТПГ за период с IV квартала 2016-го по I квартал 2018 года включительно; бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л (при наличии); анти-ТП — в пределах используемого РИ — менее 115 МЕ/л, анти-ТПО — в пределах используемого РИ — менее 34 МЕ/лл; 34 гисключение по результатам коррелирующих аналитов (m=1086; M=265, M=265, M=821). VII — группа VI + использование метода математического разделения смешанных выборок Bhattacharya.

критерий исключения всех пациентов, которым выполняли рассматриваемый тест за охватываемый период более одного раза, несет в себе недостаток пограничных случаев повторной сдачи. Так, по данному критерию в выборку могут войти пациенты, сдавшие ТТГ, например, 30 декабря 2016 года и повторно сдавшие данный тест через месяц уже в 2017 году (без дальнейших повторных сдач в 2017-м). Аналогичный случай может произойти и на стыке 2017 и 2018 годов. Ввиду этого нами дополнительно были отслежены повторные случае сдачи в IV квартале 2016-го и І квартале 2018 года с последующим исключением данных пациентов из итоговой выборки (n = 177493, M = 24336, K = 153157) пятая группа (V).

Стоит отметить, что доступное нам количество данных позволило параллельно составить шестую группу (VI), наиболее строгую выборку референсной группы пациентов. В нее вошли небеременные пациенты старше 18 лет, сдававшие ТТГ за 2017 год не более одного раза, в заказе которых одновременно с определением уровня ТТГ были получены следующие результаты: бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л (при наличии); анти-ТГ — в пределах используемого РИ — менее 115 МЕ/мл; анти-ТПО — в пределах

используемого РИ — менее 34 МЕ/мл; FT4 — в пределах используемого РИ — 10,8—22,0 пмоль/л; анти-ТТГ — в пределах используемого РИ — менее 1,75 МЕ/л (n=1086, M=265, Ж = 821). Подобные методы исключения позволяют отсеить пациентов с возможной скрытой аутоиммунной патологией ЩЖ, что в подобных масштабах сложно реализовать в рамках эксперимента *а priori*.

Дополнительно к этому данные последней описанной группы пациентов позволили провести определение РИ группы пациентов методом Bhattacharya, условно седьмая группа (VII).

Во всех полученных референсных группах был произведен расчет РИ одним из рекомендованных CLSI способов — непараметрическим (с использованием пакета Reference Intervals для R-Studio). Для статистического анализа данных использовались методы описательной статистики, анализа распределений, выборочных сравнений и поиска зависимостей, выполненных в пакетах статистических программ: R 3.3.2 и PAST 3.20.

Выполнение всех исследований проводилось на аналитической системе Roche cobas 8000, модуль е 602. Процедуры внутрилабораторного контроля качества выполнялись в соответствии с требованиями ГОСТ Р

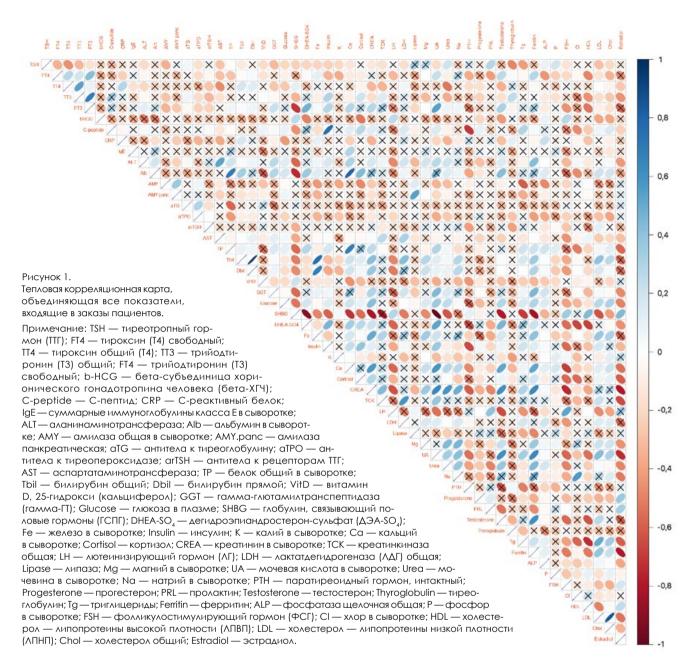
53133.2—2008 [17] с использованием аттестованных контрольных материалов производства Roche Diagnostics и Bio-Rad Laboratories. Внешняя оценка качества подтверждена результатами программ EQAS, межлабораторного сличения UNITY (Bio-Rad Laboratories) и RIQAS (Randox Laboratories). Метрологическая прослеживаемость значений калибраторов — согласно ГОСТ ISO 17511—2011 [18].

Результаты и обсуждение

Референсные интервалы, полученные для каждой анализируемой группы в ходе данного исследования, представлены в табл. 1.

Безусловно, референсные интервалы, определенные в группе I, не несут какой-либо практической ценности (близость верхней границы РИ к принятой границе назначения заместительной терапии левотироксином скорее случайна) и приведены для сравнения и демонстрации важности использования алгоритмов исключения выбросов при анализе данных, которыми, к сожалению, склонны пренебрегать.

Одно исключение выбросов с использованием метода Хорна и межквартильного размаха Тьюки с преобразованием данных по Боксу-Коксу позволило существенно сузить РИ,



однако лишь этого критерия исключения явно недостаточно для получения релевантной выборки пациентов.

Первоначальная гипотеза о влиянии повторной сдачи аналита за исследуемый промежуток времени подтвердилась по результатам группы III, что позволило еще раз качественно сузить границу РИ.

Хорошей практикой ретроспективного определения РИ считается учет результатов сопутствующих аналитов, которые пациенты сдавали вместе с целевым аналитом [19] (рис. 1).

Исключение тех результатов ТТГ, коррелированные с которым тесты у конкретных пациентов имели ре-

зультат, выходящий за их текущие РИ, и дополнительный отсев повторных сдач целевого аналита за квартал до и после анализируемого промежутка времени позволили получить результат ретроспективного определения РИ в виде границ 0,55—4,90 мкМЕ/мл V группы. По сути, алгоритм анализа данных, примененный до данного этапа, является универсальным для ретроспективного определения РИ любого аналита и может быть рекомендован для практического использования.

Полученное распределение ТТГ соответствует данным литературы и также характеризуется ненормаль-

ностью со скошенностью среднего в сторону меньших значений (рис. 2 а). Принято считать, что «высоконормальные» [20, 21] значения обусловлены пациентами со скрытой аутоиммунной патологией [22].

Накопленный клинический опыт и большая выборка пациентов позволяют провести более глубокое вторичное исключение, исключив потенциальное влияние данной группы пациентов на конечный результат. Так, по результатам сопутствующих аналитов, мы можем исключить пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ, что на практике не всегда используется даже при прямом определении РИ (рис. 2, 3).

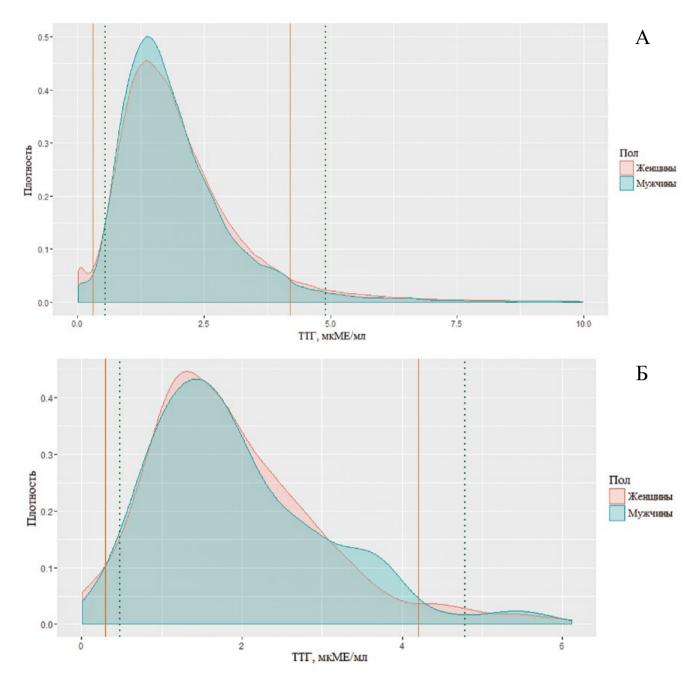


Рисунок 2. Плотность гендерного распределения ТТГ. Сплошная линия — текущий рекомендованный РИ, пунктирная — расчетный РИ по данным настоящего исследования. А — группа V; Б — группа VI.

При сравнении графиков плотности распределения групп V и VI видно, что исключение потенциальной группы пациентов с аутоиммунной патологией не привело к общей нормализации распределения, «высоконормальный» хвост, по сути, остался неизменным, значение РИ сузилось лишь до 0,49—4,78 мкМЕ/мл. Однако мы можем наблюдать исчезновение локального пика распределения до нижней границы РИ. За счет меньшего числа мужчин в выборке, по сравнению с женщи-

нами (рис. 3), график плотности распределения для мужчин в области «высоконормальных» значений не столь плавный.

График эмпирической функции кумулятивного распределения ТТГ для VI группы (рис. 4) позволяет более детально проследить распределение пациентов по соответствующим перцентилям. Так, нельзя сказать, что принятые границы РИ в 2,5 и 97,5 перцентилей соответствуют значимым локальным экстремумам. Относительно резкое увеличение числа

пациентов наблюдается до границы 1 мкМЕ/мл с плавным увеличением вплоть до значений 3,5 мкМЕ/мл, после которого происходит спад. Разницы распределений между полами не обнаружено.

В практике лабораторий также может быть использован расчет РИ по методу Bhattacharya [23]. Этот математико-статистический метод позволяет разделять смешанный массив данных на группы, имеющие нормальные распределения. Гипотетически у здоровых людей разброс

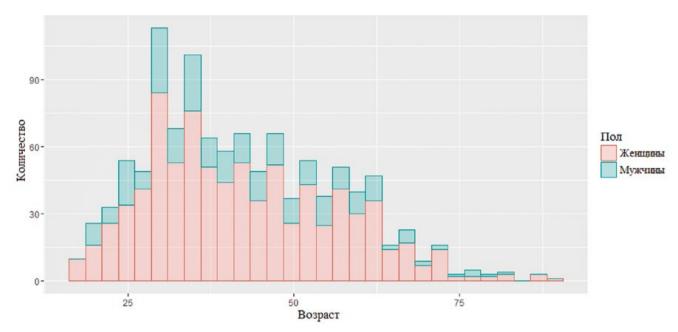


Рисунок 3. Распределение по полу и возрасту шестой анализируемой группы (VI).

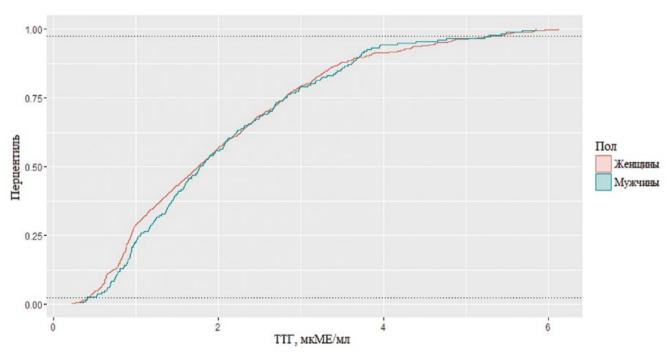


Рисунок 4. Эмпирическая функция кумулятивного распределения ТТГ VI группы. Пунктирные линии соответствуют 2,5 и 97,5 перцентилям, по которым принято устанавливать границы референсного интервала.

значений многих аналитов формирует частотное распределение, близкое к нормальному, которое может быть описано с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Однако за счет гипотетического присутствия в общей выборке патологических результатов общий вид распределения будет непараметрическим: скошенным или полиноминальным. Данный метод в рамках нашего исследования может быть применен к наиболее жестко ото-

бранной группе пациентов (рис. 5). Примечательно, что ярко выраженной нормально распределенной группы пациентов, покрывающей подавляющее большинство результатов, определить не удалось, однако наиболее близкие из них представлены на рис. 5. Скорее всего именно эти две группы составляют костяк текущих используемых РИ: синяя линия — медиана = 1,41 мкМЕ/мл; SD = 0,503; РИ = 0,42–2,39 мкМЕ/мл, что соответствует одним из наиболее

строгих РИ [13]; красная линия — медиана = 2,71 мкМЕ/мл, SD = 0,41, что соответствует текущим «высоконормальным» значениям.

Стоит отметить, что на определенное смещение РИ в сторону более высоких значений, полученных в данном исследовании, могло оказать влияние тест-систем Roche Diagnostics. Так, содержание ТТГ в образцах пациентов и контрольных материалах, полученное на системах Roche Diagnostics, обычно выше, чем

абсолютные значения, полученные на системах Abbott. Эта особенность была установлена, опираясь на литературные данные [24] и сравнение методов в системах внешней оценки качества. Зависимость референсных интервалов от производителя аналитической системы необходимо учитывать при определении целевых значений при беременности, лечении заболеваний ЩЖ и оценке субклинического гипотиреоза.

Заключение

Проблема определения и валидации РИ известна, а ТТГ является одним из наиболее ярких ее примеров. Текущий уровень обеспечения информационными технологиями лабораторных комплексов и усовершенствованные методы анализа данных позволяют работать с большими объемами данных за продолжительные промежутки времени. Однако ввиду относительно слабой изученности данного вопроса каждый из представленных методов расчета следует валидировать экспериментально. Так, для экспериментального доказательства корректности принципов расчетов следует провести прямое определение РИ методом a priori с формированием наиболее строгой выборки пациентов, обязательным предварительным медицинским обследованием и сбором анамнеза. В случае успешного подтверждения описанных методов подобный подход для определения РИ имел бы значительный экономический эффект на систему здравоохранения вследствие оперативного формирования актуализированных клинических рекомендаций. Потенциально подобные принципы могут быть оформлены в официальные валидированные рекомендации и использованы при расчетах и корректировках РИ других аналитов.

Список литературы

- Zimmermann M., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015, 3 (4), 286–295. DOI: 10.1016/s2213–8587(14)70225–6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory —

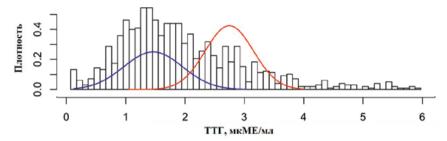


Рисунок 5. Плотность распределения с выделенными нормально распределенными частями по Bhattacharya. Красная линия — «высоконормальные» значения.

- Approved Guideline Third Edition CLSI Document EP28-A3c. (ISBN 1-56238-682-4) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA, 19087-1898, USA, 2010.
- Теряева Н. Б., Мошкин А. В. Граница референсного диапазона ТГ: многолетняя дискуссия и возможности современной постаналитики. Клиническая лабораторная диагностика. 2016, 61 (11).
- Jensen E., Hyltoft Petersen P., Blaabjerg O., Hansen P.S., Brix T.H., Hegeds L. 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): 824–832.
- 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): 329–330.
- Fatourechi V. Editorial: upper limit of normal serum thyroid hormone: a moving and now an aging target? // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007; 92 (12): 4560-4562
- Farrell C., Nguyen L., Carter A. Data mining for age-related TSH reference intervals in adulthood. Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM). 2017, 55 (10). DOI: 10.1515/ cclm-2016-1123.
- Surks M. I., Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(2): 496–502.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C. A., Braverman LE. Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489–99.
- Kratzsch J., Fiedler G.M., Leichtle A., Brigel 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: 1480–1486.
- 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: 1224–1230.
- Völzke H., Alte D., Kohlmann T., L?demann J., Nauck M., John U., Meng W. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-defi cient area. Thyroid. 2005. 15: 279–85.
- 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: 3–126.
- 14. Baskin H. J., Cobin R. H., Duick D. S., Gharib H., Guttler R. B., Kaplan M. M., Segal R. L. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002; 8 (6): 457–469.
- А. В. Подзолков, В. В. Фадеев. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ПГ. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009, том 5. № 2.
- Desirable Biological Variation Database specifications — Westgard. Retrieved from westgard. com/biodatabase1.htm.
- 17. ГОСТ Р 53133.2-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». [Ссылка активна на 16.04.2018]. Доступно по ссылке: docs. crid.ru/document/1200072567 (11).
- 18. ГОСТ ISO 17511-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам». [Ссылка активна 16.04.2018]. Доступно по ссылке: docs. cntd.ru/document/1200098671 [12].
- Grossi, E. The RELAB Project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data. / E. Grossi, R. Colombo, S. Cavuta, C. Franzini // Clin Chem. 2005; 51: 1232–40. 10.1373/clinchem.2005.047787.
- Фадеев В. В. Нормативы уровня ТПГ: нужны ли изменения. Клиническая тиреоидология. 2004, 2 (3): 5–9.
- 21. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ПГ. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009; 5 (2): 4–16.
- Spencer. Clinical implications of the new TSH reference range. AACC Expert Access. August 15, 2006. aacc.org/events/expert_access/2006/tshrange/pages/default.aspx.
- Bhattacharya C.A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. / C. G. Bhattacharya // Biometrics. 1967; 23: 115–35. 10.2307/2528285.
- Sarkar R. TSH comparison between chemiluminescence (Architect) and electrochemiluminescence (Cobas) immunoassays: an Indian population perspective. Indian journal of clinical biochemistry. 2014; 29 (2): 189–195.

Для цитирования. Ольховик А.Ю., Павлов Д.А., Васильев А.В., Садовников П.С., Эмануэль В.Л. Ретроспективное определение референсных интервалов тиреотропного гормона для российской популяции // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория».— 2019 — Т. 3.— 22(397).— С. 71–77.

