

## **Состояние гипофизарно-гонадной системы у юношей 14-18 лет, оперированных по поводу рака щитовидной железы**

Мы изучали состояние гипофизарно-гонадной системы у 95 юношей 14-18 лет, оперированных по поводу рака щитовидной железы в зависимости от возраста на момент начала лечения и вида проводимой терапии. Было выявлено наличие дисфункции гипофизарно-гонадной системы с повышением уровня гонадотропных гормонов на фоне комбинированного лечения. Наиболее значимые изменения в функциональном статусе гипофизарно-гонадной системы выявлены у юношей 16-18 лет. Более выраженные изменения в гормональном статусе гипофизарно-гонадной системы у пациентов отмечаются после проведения РИТ. Выявлены группы риска развития дисфункции гипофизарно-гонадной системы: юноши в возрасте 16-18 лет;

пациенты в течение первого года после проведения РИТ; пациенты, получившие высокую суммарную активность I131.

Ключевые слова: гипофизарно-гонадная система, гонадотропные и половые гормоны, радиоiodтерапия, рак щитовидной железы, тироксин.

Shaverda H.

### **THE STATE OF PITUITARY-GONADAL SYSTEM OF MEN AT THE AGE OF 14-18 YEARS OPERATED ON FOR THYROID CARCINOMA**

We have studied a state of pituitary-gonadal system of men 14-18 y.o. operated on for thyroid cancer with respect to the age at the moment of a beginning of treatment and kind of therapy. We found out the dysfunction of the pituitary-gonadal system with increasing of gonadotropic hormones' levels in comparison with healthy age-matched persons. The men after radioiodine therapy and at the age of 16-18 years had more changes in the functional state of the pituitary-gonadal system. The risk's groups of the development of the pituitary-gonadal system's dysfunction are revealed: the young men in the age of 16-18 years; the patients during the first year after radioiodine therapy; the patients who have received high total activity I131.

Key words: pituitary-gonadal system, gonadotropic and sex hormones, thyroid carcinoma, radioiodine therapy, thyroxin.

Гипофизарно - гонадная система, особенно в подростковом возрасте в связи с особенностями функциональной перестройки в организме, очень чувствительна к негативным внешним и внутренним воздействиям.

Лечение рака щитовидной железы может оказывать влияние на состояние гипофизарно-гонадной системы как через изменение гомеостаза тироидных гормонов, так и за счет влияния радиоактивного йода, используемого для диагностики и лечения.

Дефицит тироидных гормонов приводит к снижению андрогенной функции тестикул, в то же время их избыток оказывает непосредственное стимулирующее действие на аденогипофиз, клетки Лейдига, сетчатую зону коры надпочечников [1, 2]. Подростки после хирургического лечения рака щитовидной железы могут находиться как в состоянии гипотироза, особенно в период подготовки к

радиойоддиагностике (РИД) или радиойодтерапии (РИТ), так и в состоянии медикаментозного субклинического гипертириоза (супрессия ТТГ на фоне проведения терапии L-тироксина при нормальном уровне Т4 и Т3).

Многие исследователи убедительно доказали, что герминативный эпителий очень чувствителен к радиации. Даже маленькие дозы (0,5 Гр) могут приводить к транзиторному подавлению сперматогенеза. Дозы больше чем 6 Гр связаны с высоким риском бесплодия [3, 4]. Клетки Лейдига более стойки к облучению, но дозы более 15 Гр могут затрагивать их функцию, приводя к уменьшению уровня тестостерона [3, 8]. В нашем исследовании у части детей РИТ проводилась во время препубертата, суммарная активность в подростковом возрасте была от 19000 до 47000 МБк.

Представляется важным изучить влияние супрессивной терапии тироксином и радиойодтерапии на гипофизарно-гонадную систему подростков, оперированных по поводу рака щитовидной железы.

Материалы и методы. Было обследовано 95 юношей 14-18 лет (основная группа) с раком щитовидной железы (средний возраст  $16,2 \pm 0,07$  года), которые были разделены на две возрастные подгруппы: 14-15 лет и 16-18 лет. После оперативного лечения рака щитовидной железы пациенты получают супрессивную терапию тироксином и, при необходимости, РИТ. В зависимости от вида проводимой терапии, пациенты были разделены на 2 подгруппы: без РИТ и с РИТ. Контрольную группу составили 42 практически здоровых подростка соответствующего возраста. Определялась концентрация ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Полученные результаты обработаны с использованием не- и параметрических методов биологической статистики при помощи пакета Statistica 6.0. Измерения считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Используемые методы математической обработки и анализа приведены в пособиях по биологической статистике.

Результаты и обсуждение. Так как наши пациенты были оперированы как до пубертата, так и во время пубертата, представляла интерес оценка изменений уровней гонадотропных и половых гормонов в зависимости от возраста на момент первой операции. Пациенты в обеих возрастных группах были разделены на 2 подгруппы: 1) операция которым была проведена в возрасте до 10 лет; 2) после 10 лет. Значимых различий в уровнях гонадотропных и половых гормонов в зависимости от возраста на момент первой операции в группе пациентов 14-15 лет мы не выявили. У мальчиков 14-15 лет повышенный уровень ФСГ (от 8,3 до 26,0 МЕ/л) отмечался у 5 пациентов (23,8%), оперированных в возрасте до 10 лет ( $8,7 \pm 0,65$  года). У пациентов, операция которым была проведена после 10 лет ( $13,2 \pm 1,17$  года), увеличение ФСГ было выявлено у четверых (16,7%) больных (от 9,0 до 14,0 МЕ/л). Уровень остальных гормонов не выходил за пределы референтных норм.

В группе пациентов 16-18 достоверных различий в уровнях гонадотропных и половых гормонов в зависимости от возраста операции также не было найдено. У 6 из 11 ребят, оперированных до 10 лет (средний возраст на момент операции  $7,5 \pm 0,56$  года), уровень ФСГ был выше нормы и находился в пределах от 9,2 до 17,6 МЕ/л. В

группе оперированных после 10 лет (в 13,9±0,42 года) уровень ФСГ превышал верхнюю границу у 13 юношей (30,2%) (от 8,3 до 26,4 МЕ/л).

С целью изучения влияния радиойодтерапии на состояние гипофизарно-гонадной системы, было проведено исследование гормонального состояния пациентов, получивших РИТ до и после 10 летнего возраста. Терапия I131 до 10 летнего возраста была проведена у 8 мальчиков возрастной группы 14-15 лет. У одного из них уровень ФСГ составил 16,6 МЕ/л. У остальных пациентов этой возрастной группы подобное лечение проводилось в более старшем возрасте. В подгруппе мальчиков с РИТ, проведенной в возрасте старше 10 лет, повышение значений ФСГ было отмечено у 5 подростков (от 8,9 до 14,0 МЕ/л), уровень тестостерона был снижен у четырех (17%) в пределах от 0,3 до 1,65 МЕ/л. Уровни ЛГ не выходили за пределы нормы.

В группе юношей 16-18 лет РИТ в возрасте до 10 лет была проведена у 4 пациентов. У одного из них уровень ФСГ превышал верхнюю границу нормы и составил 13,4 МЕ/л. У остальных 40 пациентов РИТ была уже после 10 лет. Средний возраст на момент проведения РИТ у них составил 14,2±0,26 года. Уровень ЛГ не выходил за пределы нормальных значений и составил 14,2±0,26 МЕ/л. У двенадцати юношей (30%) значения ФСГ превышали верхнюю границу нормы (от 8,3 до 26,4 МЕ/л). Уровни тестостерона были снижены у двоих из 25 пациентов и составили 0,13 и 1,27 МЕ/л.

Таким образом, достоверных изменений в состоянии системы гипофиз-гонады у юношей в зависимости от возраста на момент начала лечения мы не выявили.

Мы проанализировали параметры состояния гипфизарно-гонадной системы в зависимости от проведения радиойодтерапии (таблица).

Таблица

Уровень гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови у юношей, оперированных по поводу карциномы щитовидной железы

Группы	N	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Пролактин, нг/мл	Тестостерон, нг/мл	N	Эстрадиол, пг/мл
<b>14-15 лет</b>							
<b>1.Основная</b>	45	2,9±0,43 (1,9)	5,1±0,74 (3,6)	12,8±0,71	5,1±0,39	19	18,1±1,97
<b>2.С РИТ</b>	30	3,0±0,56 (1,9)	5,2±0,74 (4,1)	12,8±0,83	4,8±0,49	14	18,9±2,62
<b>3.Без РИТ</b>	15	2,7±0,65 (2,1)	4,8±1,69 (2,2)	13,0±1,37	5,6±0,64	5	16,0±1,69
<b>4.Контроль</b>	15	1,1±0,28 (0,84)	2,6±0,22 (2,4)	6,2±0,86	3,1±0,68	14	19,3±3,78
<b>Р</b>		P1-4<0,01 P2-4<0,05 P3-4<0,05	-	P1-4<0,001 P2-4<0,001 P3-4<0,001	P1-4<0,05 P3-4<0,05	-	-
<b>16-18 лет</b>							
<b>1.Основная</b>	51	5,0±0,37	6,0±0,79 (3,4)	11,8±0,67	6,7±0,46	16	31,1±2,91
<b>2.С РИТ</b>	29	5,6±0,51	7,9±1,2 (7,1)	12,5±0,90	6,9±0,67	11	31,0±4,00
<b>3.Без РИТ</b>	22	4,5±0,49	3,5±0,76 (2,1)	10,8±1,00	6,5±0,58	5	31,2±3,66
<b>4.Контроль</b>	26	3,5±0,35	3,7±0,49 (2,9)	7,8±0,79	6,4±0,58	24	26,2±2,42
<b>Р</b>		1-4<0,05 2-4<0,01	1-4<0,01 2-3<0,01 2-4<0,01	1-4<0,01 2-4<0,01 3-4<0,05			

Примечания:

1. P1-4, P 2-4, P 2-3, P 3-4 - достоверность различий между показателями (в 1 и 4 группах, во 2 и 4 группах, во 2 и 3 группах, в 3 и 4 группах, соответственно).

2. В круглых скобках указаны значения медианы (Me) при непараметрическом распределении. Достоверность в этих столбцах определялась с использованием критерия Манна-Уитни.

Средний уровень ЛГ в сыворотке крови пациентов 14-15 лет в основной группе составил 2,9±0,43 МЕ/л, что было достоверно выше значений в контроле (1,1±0,28 МЕ/л) (p<0,01). Уровень ЛГ в группе с РИТ (3,0±0,56 МЕ/л) и без РИТ (2,7±0,65 МЕ/л) был также достоверно выше контрольных значений (1,1±0,28 МЕ/л) (p<0,05). У юношей второй возрастной группы (16-18 лет) было выявлено достоверно более высокие значения уровня ЛГ в основной группе (5,0±0,37 МЕ/л) и у пациентов после РИТ (5,6±0,51 МЕ/л), по сравнению со здоровыми (3,5±0,35 МЕ/л) (p<0,05 и p<0,01 соответственно).

Достоверных отличий по уровню ФСГ от контроля у мальчиков 14-15 лет выявлено не было. Однако, при проведении индивидуального анализа показателей, было обнаружено, что у 9 больных (20%) уровень ФСГ был выше верхней границы референтных норм (от 8,3 до 26,0 МЕ/л). Из них 3 пациента (6,7%) не получали РИТ, 6 (13,3%) – после терапии I131. Достоверных отличий между относительным числом пациентов с повышенным уровнем ФСГ в зависимости от проведения РИТ выявлено не было.

Среди оперированных больных 16-18 лет уровень ФСГ статистически значимо был выше у пациентов основной группы ( $6,0 \pm 0,79$  МЕ/л) и после РИТ ( $7,9 \pm 1,2$  МЕ/л) по сравнению с контролем ( $3,7 \pm 0,49$  МЕ/л). Отмечалась достоверная разница в значениях ФСГ внутри группы оперированных в зависимости от вида проведенной терапии. У юношей 16-18 лет после проведения радиойодтерапии средние значения ФСГ ( $7,9 \pm 1,2$  МЕ/л) были выше, чем у пациентов, принимавших только супрессивную терапию L-тироксина ( $3,5 \pm 0,76$  МЕ/л) ( $p < 0,01$ ). При индивидуальном анализе данных, у 19 больных (37,3%) уровень ФСГ выходил за пределы референтной нормы ( $12,2 \pm 1,02$  МЕ/л). Терапию радиойодом из них получили 14 пациентов (27,4%), только супрессивная терапия тироксином была у 5 больных (9,8%) от общего числа всех пациентов этой возрастной группы ( $p < 0,01$ ). У юношей 16-18 лет процент повышения уровня ФСГ (37,3%) был достоверно выше, чем у мальчиков 14-15 лет (20%) ( $p < 0,05$ ) (рис.). Известно, что ФСГ отражает активность сперматогенеза. Поэтому более высокий процент повышения ФСГ в старшей группе может быть объяснен более частыми нарушениями со стороны герминативного эпителия, так как пролиферация клеток в этом возрасте более активная. Это связано с высокой чувствительностью сперматогониев к действию I131[5].

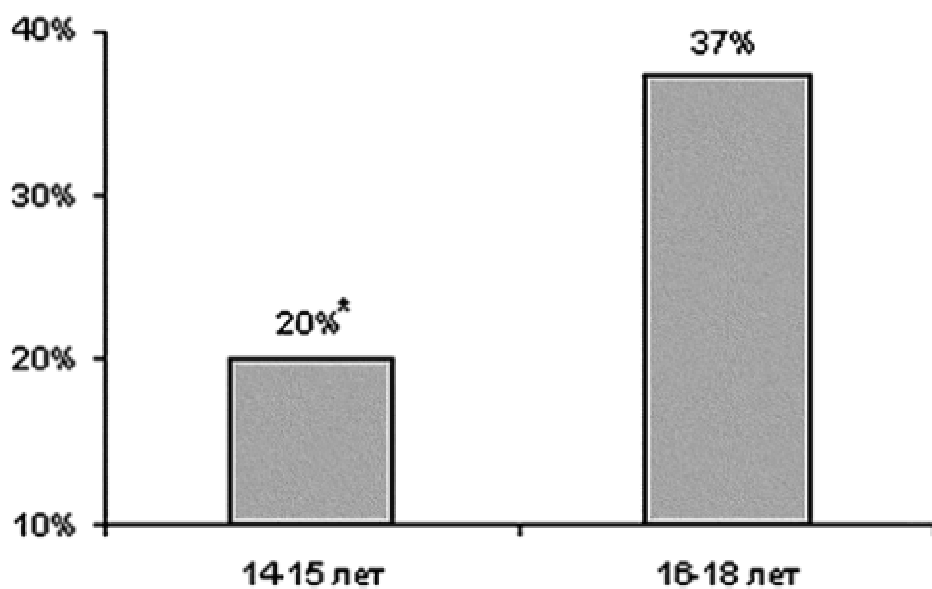


Рис. Относительное число пациентов с повышением уровня ФСГ по возрастам.

Значения пролактина в основной группе мальчиков 14-15 лет составили  $12,8 \pm 0,71$  нг/мл, в группе после проведения РИТ –  $12,8 \pm 0,83$  нг/мл, без РИТ –  $13,0 \pm 1,37$ , что было достоверно выше концентрации пролактина в группе контроля ( $6,2 \pm 0,86$  нг/мл) ( $p < 0,001$  для всех групп).

В группе обследованных 16-18 лет средние значения пролактина были выше у оперированных юношей при всех видах лечения в сравнении со здоровыми. В основной группе уровень пролактина был  $11,8 \pm 0,67$  нг/мл, у юношей после РИТ –  $12,5 \pm 0,90$  нг/мл, без РИТ –  $6,5 \pm 0,58$  нг/мл, в то время как в контрольной группе значения пролактина составляли  $7,8 \pm 0,79$  нг/мл ( $p < 0,001$  для всех групп). Максимальное значение среднего уровня пролактина было у больных после проведения РИТ, однако значимых отличий внутри групп оперированных больных выявлено не было.

Уровень общего тестостерона у мальчиков 14-15 лет был достоверно выше в основной группе оперированных (5,1?0,39нг/мл) и группе без РИТ (5,6?0,64 нг/мл), чем у здоровых юношей (3,1?0,68нг/мл) ( $p<0,05$ ). У пациентов после РИТ отмечалась тенденция к повышению уровня тестостерона (4,8?0,49 нг/мл). В старшей возрастной группе уровень тестостерона не отличался от контрольных значений.

Достоверных различий в уровне эстрадиола не было выявлено ни в одной из возрастных групп больных по сравнению с контролем.

Представляла интерес оценка влияния полученной при радиойодтерапии активности I131 на гормональный статус. Мы проанализировали уровень гонадотропных и половых гормонов у пациентов в зависимости от полученной активности и срока, прошедшего после последнего курса радиойодтерапии. Пациенты были разделены на две подгруппы по суммарной активности I131: до 5000 МБк и больше 5000 МБк.

Достоверных изменений в уровнях гонадотропных и половых гормонов в зависимости от активности полученного I131 мы не выявили. В то же время, при индивидуальном анализе данных в группе юношей 16-18 лет уровень ФСГ выходил за пределы верхней границы нормы у 5 из 12 пациентов в группе, получивших активность I 131 до 5000 МБк (3700?510 МБк). Значения ФСГ составили от 9,1 до 12,9 МЕ/л. В группе больных, получивших активность больше 5000 МБк (10700?1860 МБк), у 9 пациентов из 17 уровень ФСГ был выше нормальных значений и находился в пределах от 8,3 до 26,4 МЕ/л.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену, выявлена прямая корреляция между активностью РИ и уровнем ФСГ ( $r=0,3?$   $p<0,05$ ), что было обнаружено и некоторыми другими исследователями [4, 6, 7].

Представляло интерес изучить состояние гормонального статуса у пациентов в разные сроки после проведения РИТ. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1) – обследованные в течение первого года после РИТ, 2) – и в период времени более года.

В группе мальчиков 14-15 лет, обследованных в течение первого года после РИТ, уровень ФСГ составил 7,4?1,45 МЕ/л и был достоверно выше, чем в группе, в которой время после проведения радиойодтерапии на момент обследования составило больше года (3,7?0,59 МЕ/л) ( $p<0,05$ ). Со стороны остальных гормонов достоверных различий между подгруппами выявлено не было.

Уровень ФСГ превышал норму у 5 больных из 12 обследованных в течение года после РИТ и составил 12,1?0,45 МЕ/л. Уровень тестостерона был снижен у 3 пациентов (от 0,3 до 0,8 нг/мл). У 2 пациентов было выявлено увеличение эстрадиола (90,45 и 120,3 нг/мл). У мальчиков, обследованных позже, чем через год после РИТ, уровень ФСГ был повышен у 1 из 18 пациентов (9,12 МЕ/л), значения тестостерона были снижены у троих больных (0,15? 0,3 и 0,63 нг/мл).

У юношей 16-18 лет не было выявлено значимых различий в уровнях гормонов в группе пациентов, обследованных через год после РИТ и в более отдаленном периоде. При индивидуальном анализе было выявлено увеличение содержания ФСГ у 3 пациентов из 9, обследование которых было проведено через 0,4?0,08 года после терапии. Значения ФСГ составили 9,45, 11,95 и 19,21 МЕ/л. У одного пациента выявлено снижение тестостерона (0,13 нг/мл). У юношей, обследованных через

3,1±0,52 года, повышение уровня ФСГ отмечено у 11 пациентов из 19. Значения ФСГ составляли от 8,3 до 26,4 МЕ/л.

Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии изменений в состоянии гормонального статуса у оперированных пациентов по сравнению с контрольной группой. Повышение уровня ФСГ, являющегося маркером состояния герминативных клеток, больше выражено после проведения РИТ.

В зависимости от уровня медикаментозной компенсации тиреоидной функции L-тироксин, больные были разделены на 3 группы (1 – с супрессией ТТГ, 2 – в состоянии эутироза, 3 – гипотироза). Достоверных изменений в параметрах гонадотропных и половых гормонов в зависимости от уровня супрессии ТТГ выявлено не было ни в одной из возрастных групп.

Выводы.

1. Возраст проведения операции и РИТ не оказывал влияния на состояние гипофизарно-гонадной системы.

2. У юношей, оперированных по поводу карциномы ЩЖ, на фоне комбинированного лечения, отмечается дисфункция гипофизарно-гонадной системы с повышением уровня гонадотропных гормонов. Наиболее значимые изменения в функциональном статусе гипофизарно-гонадной системы выявлены у юношей 16-18 лет.

3. Более выраженные изменения в гормональном статусе гипофизарно-гонадной системы у пациентов отмечаются после проведения РИТ, особенно у юношей 16-18 лет, что подтверждается достоверно более высоким уровнем ФСГ после РИТ (7,9±1,2 МЕ/л) в сравнении с пациентами только на супрессивной терапии L-тироксин (3,5±0,76 МЕ/л) ( $p < 0,05$ ).

4. Относительное число пациентов с повышением ФСГ выше у юношей 16-18 лет (37,3% в старшей группе и 20% у 14-15 летних,  $p < 0,05$ ) и в этой же возрастной группе после РИТ (27,4% после РИТ и 9,8% у юношей без РИТ,  $p < 0,01$ ). Эти изменения могут быть связаны с более высокой функциональной активностью гипофизарно – гонадной системы в более старшем возрасте.

5. В группе мальчиков 14-15 лет уровень ФСГ составил 7,4±1,45 МЕ/л в первый год после РИТ и был достоверно выше, чем в группе, в которой время после проведения радиодтерапии на момент обследования составило больше года (3,7±0,59 МЕ/л) ( $p < 0,05$ ).

6. Выявлены группы риска развития дисфункции гипофизарно-гонадной системы:

- юноши в возрасте 16-18 лет;
- пациенты в течение первого года после проведения РИТ;
- пациенты, получившие высокую суммарную активность I131.

Литература.

1. Алешин Б.В., Бондаренко Л.Я. // Проб. эндок.- 1984.-т.30, №4 – с. 49-52
2. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxin. //Clinical Endocrinology. - 2000. – Vol.52, №2. – P.197.
3. Effects of fractionated irradiation of endocrine aspects of testicular function. E. Shapiro, T.J. Kinsella, R.W. Makuch, B.A. Fraass e.a. //J. Clin. Oncol. – 1985. –Vol.3, №9. – P.1232-1239.

4. Erickson B.H. Effect of  $^{60}\text{Co}$  gamma radiation on the stem and differing spermatogonia of the postpubertal rat. //Radiat. Res. – 1976. – Vol.68. - P.433.
5. Mazzaferri E., Kloos R. Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. //J. Clinical. Endocr. Metab. – 2001. - Vol.86, №4. – P.1447-1463.
6. Risk damage to mouse testis cells from  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate. T.A. Mian, N. Suzuki, H.J. Glenn, T.P. Haynie e.a. //J. Nucl. Med. – Vol.18, №11. – P.1116-1122.
7. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. F. Pacini, M. Gaspery, L. Fugazzola, C. Cecarelli e.a. //J. Nucl. Med. – 1994. – Vol.35. – P.1418-1422.
8. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. M. Wichers, E. Benz, H. Palmedo e.a. //Eur. J. Nucl. Med. – 2000. – Vol.27. – P.503–507.