

Н.І. Афанасьєва,  
О.В. Мужичук

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків,

Харківський державний  
медичний університет

## Характеристика тироїдного гормонального стану та тиротропної функції гіпофіза в хворих на тироїдний рак, поєднаний із доброякісною патологією щитоподібної залози

Thyroid hormone state and hypophysis thyrotropic  
function in patients with thyroid cancer  
accompanied with benign thyroid pathology

**Цель работы:** Изучить состояние гормонального тиреоидного гомеостаза у пациентов, страдающих раком щитовидной железы (РЩЖ) и доброкачественной тиреоидной патологией (ДТП).

**Материалы и методы:** Изучение содержания тиреоидных гормонов ( $T_3$ ,  $T_4$ ) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) проведено у пациентов, страдающих РЩЖ и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) (1-я группа — 20 женщин); РЩЖ и узловым зобом (УЗ) (2-я гр. — 16 женщин); РЩЖ и коллоидным зобом (КЗ) (3-я гр. — 32 больных: 30 женщин, 2 мужчин). Проведено соответственное сравнение с группами больных, страдающих РЩЖ (4-я гр. — 30 женщин), АИТ (5-я гр. — 72 больных: 60 женщин, 12 мужчин), УЗ (6-я гр. — 64 больных: 59 женщин, 5 мужчин), КЗ (7-я гр. — 51 женщина) и у здоровых лиц (8-я гр. — 50 женщин).

Содержание  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ исследовано с применением стандартных РИА-наборов фирмы «Immunotech» (Чехия), статистическая обработка полученных данных — с помощью программы STATISTICA на ПК.

**Результаты:** Анализ тиреоидного гормонального статуса и содержания ТТГ у пациентов, страдающих РЩЖ в сочетании с АИТ, УЗ, КЗ, свидетельствует о наличии у них признаков лабораторного гипотиреоза, более выраженного у больных, страдающих РЩЖ и АИТ, а также РЩЖ и УЗ.

**Выводы:** Существование ДТП, такой как АИТ, УЗ, КЗ, в случае неадекватного лечения может создавать фон лабораторного гипотиреоза, который может стимулировать развитие неопластического процесса. Наиболее неблагоприятным фоном, приводящим к возникновению тиреоидного рака, по нашим данным, является аутоиммунный тиреоидит и узловый зоб. Течение этих заболеваний может маскировать возникновение РЩЖ и обуславливать неоправданно длительное и неадекватное медикаментозное лечение, а также несвоевременное установление диагноза тиреоидного рака. Гормональная терапия узловых ДТП должна иметь подавляющий, а не заместительный характер.

**Ключевые слова:** сочетанная тиреоидная доброкачественная и злокачественная патология, тиреоидные гормоны, ТТГ.

**Objective:** To study the state of hormonal homeostasis in patients with thyroid cancer (TC) and benign thyroid pathology (BTP).

**Material and Methods:** The amount of thyroid hormones ( $T_3$ ,  $T_4$ ) and TTH was evaluated in patients with TC and autoimmune thyroiditis (AIT) (group 1 – 20 women); CT and nodular goiter (NG) (group 2 – 16 women), TC and colloid goiter (CG) (group 3 – 32 patients, of them 30 women and 2 men). The patients were compared with the groups suffering from CT (group 4 – 30 women), AIT (group 5 – 72 patients, of them 60 women and 12 men), NG (group 6 – 64 patients, of them 59 women and 5 men), CG (group 7 – 51 women) and healthy subjects (group 8 – 50 women).

$T_3$ ,  $T_4$ , TTH amount was studied with the use of standard RIA kits (IMMUNOTECH, Czech republic), statistical evaluation of the data was done with STATISTICA software.

**Results:** The analysis of thyroid hormone state and TTH amount in patients with TC accompanied by AIT, NG, CG suggested the presence of laboratory hypothyroidism, which was more pronounced in patients with concomitant CT and AIT, CT and NG.

**Conclusion:** The presence of BTP (AIT, NG, CG) can make a background for laboratory hypothyroidism when is not treated adequately, which can stimulate development of neoplastic process. The most unfavorable background causing thyroid cancer is autoimmune thyroiditis and nodular goiter. The course of these diseases can disguise thyroid cancer and be a cause of prolonged inadequate drug therapy and diagnosis of thyroid cancer. Hormone therapy of nodular BTP must be suppressive, not substitutive.

**Key words:** combined thyroid benign and malignant pathology, thyroid hormones, TTH.

Більшість авторів вважають, що одним із механізмів проліферації тироцитів, який може стати одним із перших етапів канцерогенезу, особливо в умовах йодного дефіциту, є гіперпродукція менш йодованого, але більш активного трийодтироніну ( $T_3$ ) для підтримки еутироїдного стану, тоді як вміст тироксину ( $T_4$ ) — основного гормону щитоподібної залози (ЩЗ) — знижується. Внаслідок зворотно-

го зв'язку підвищується секреція тиротропіну (ТТГ), що спричиняє проліферацію тироцитів [1]. Відомо, що  $T_3$  впливає на гіпофізарні гени, які кодують субодиниці тиротропіну. Разом із тим відомо, що тироїдні гормони пригнічують продукцію ТТГ [2], а в разі їх дефіциту продукування ТТГ стимулюється, що відповідно є основою проліферації тироцитів. Клінічний та субклінічний гіпотироз, які в 44 % випадків

супроводжують автоімунний тироїдит (АІТ), корелюють з імунологічними порушеннями, властивими автоімунній патології ЩЗ, і в комплексі з генетичною схильністю та впливом несприятливих чинників довкілля зумовлюють виснаження тироїдного епітелію, блокування імунними комплексами рецепторів і зниження чутливості ЩЗ до ТТГ, заміщення тироцитів сполучною тканиною й підтримку та посилення ознак гіпотирозу. Констатація таких фактів є тим більш важливою, що асоціація тироїдиту Хашімото (особливо його дифузно-вузлової форми) з тироїдною карциномою нині не підлягає сумніву [2–4]. Оскільки при доброякісній патології ЩЗ — АІТ, вузлового й колоїдно-му зобах (ВЗ й КЗ), аденомах — відзначається порушення тироїдного гормонального стану та секреції ТТГ, важливим є вивчення останнього в пацієнтів із поєднаною доброякісною й злоякісною патологією. Таке дослідження уможливить виявлення особливостей вмісту тироїдних гормонів і ТТГ при перебігу раку ЩЗ (РЩЗ) із доброякісною тироїдною патологією, а отримані відомості можуть бути корисними для визначення терапевтичних заходів при існуванні доброякісної патології ЩЗ та спрямовані на коректну стабілізацію гормонального тироїдного статусу з метою попередити розвиток злоякісної патології ЩЗ.

## Методика дослідження

Дослідження вмісту тироїдних гормонів ( $T_3$ ,  $T_4$ ) і тиротропного гормону гіпофіза (ТТГ) проведено в сироватці крові пацієнтів, хворих на РЩЗ та АІТ (1-ша група — 20 жінок); РЩЗ і ВЗ (2-га група — 16 жінок); РЩЗ і КЗ (3-тя група — 30 жінок, 2 чоловіки); РЩЗ (4-та група — 30 жінок); АІТ (5-та група — 60 жінок, 12 чоловіків); ВЗ (6-та група — 59 жінок, 5 чоловіків); КЗ (7-ма група — 51 жінка), та здорових осіб (контрольна 8-ма група — 50 жінок). Вік обстежених становив 37–56 років.

Дослідження рівнів  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ проведено з використанням стандартних РІА-наборів фірми «IMMUNOTECN» (Чехія). Наявність диференційованих форм РЩЗ та доброякісної тироїдної патології (ДТП) в оперованих хворих підтверджено трьома незалежними морфологами, а в частини хворих на ДТП — трьома фахівцями-цитологами при дослідженні матеріалу аспіраційної пункційної біопсії. Дослідження неоперованих пацієнтів із ДТП проведено до початку медикаментозного лікування. Всі хворі з поєднаними злоякісними й доброякісними тироїдними патологіями до хірургічного лікування з приводу РЩЗ उपродовж різного часу (6–60 міс.) мали АІТ, ВЗ та іншу патологію ЩЗ і перебували під спостереженням фахівців за місцем проживання.

Зазначені показники вивчали в пацієнтів на доопераційному етапі, а розподіл по групах (1–7) здійснювали

після отримання патогістологічного або цитологічного висновку.

Статистична обробка результатів дослідження проведена на персональному комп'ютері з використанням програми STATISTICA з визначенням стандартних показників — медіан та стандартного відхилення.

## Результати та їх обговорення

Порівняння медіан вмісту  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ у сироватці крові пацієнтів 1-ї та 2-ї груп свідчило, що вірогідну різницю — зниження ( $p < 0,04$ ) спостерігали лише відносно вмісту  $T_3$  в хворих 1-ї —  $M$  (медіана) = 0,92 нмоль/л та 2-ї групи —  $M$  = 1,11 нмоль/л відповідно, вміст  $T_4$  і ТТГ у цих хворих не відрізнявся (табл. 1).

Аналогічні зіставлення показників 1-ї та 3-ї груп виявили, що в хворих на РЩЗ і АІТ вміст  $T_3$  і  $T_4$  у сироватці був суттєво нижчим ( $M T_3$  = 1,21 нмоль/л;  $M T_4$  = 143 нмоль/л відповідно), а рівень ТТГ у пацієнтів 1-ї групи вірогідно перевищував ( $p < 0,01$   $M$  ТТГ = 3,25 мМОд/л) цей показник у хворих на РЩЗ і ВЗ ( $M$  ТТГ = 2,0 мМОд/л).

При порівнянні гормонального тироїдного стану в хворих на РЩЗ і ВЗ (2-га гр.) та РЩЗ і КЗ (3-тя гр.) простежувалося вірогідне зниження вмісту  $T_4$  ( $M T_4$  = 63,5 нмоль/л,  $M T_4$  = 143,0 нмоль/л відповідно) ( $p < 0,00001$ ) й деяке підвищення вмісту ТТГ ( $M$  ТТГ = 2,98 мМОд/л) ( $p < 0,02$ ) в 2-й групі порівняно з  $M$  ТТГ = 2,0 мМОд/л ( $p < 0,02$ ) у 3-й групі (див. табл. 1).

Порівняння вмісту тироїдних гормонів у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп із поєднаними патологіями у хворих на РЩЗ (4-та група) показало, що вміст  $T_3$  і  $T_4$  у хворих на РЩЗ і АІТ вірогідно нижчий:  $M T_3$  = 0,92 нмоль/л;  $M T_4$  = 62 нмоль/л ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0008$  відповідно), ніж у пацієнтів із РЩЗ ( $M T_3$  = 1,03 нмоль/л;  $M T_4$  = 83,5 нмоль/л) при стабільному вмісті ТТГ.

Зіставлення гормонального стану хворих на РЩЗ і ВЗ (2-га група) та РЩЗ (4-та група) встановило значне зниження вмісту  $T_4$  у 2-й групі ( $M T_4$  = 63,5 нмоль/л) порівняно з таким у пацієнтів 4-ї групи ( $M T_4$  = 83,5 нмоль/л,  $p < 0,004$ ) та вірогідну розбіжність вмісту ТТГ у цих хворих ( $M$  ТТГ = 2,98 мМОд/л;  $M$  ТТГ = 3,92 мМОд/л відповідно,  $p < 0,01$ ).

Таблиця 1 — Вміст тиреоїдних гормонів та ТТГ у пацієнтів із доброякісною та злоякісною тиреоїдними патологіями

Table 1 – The amount of thyroid hormones and TTH in patients with benign and malignant thyroid pathology

Група	Т <sub>3</sub> , нмоль/л			Т <sub>4</sub> , нмоль/л			ТТГ, мМОд/л		
	медіана	середнє значення	стандартне відхилення	медіана	середнє значення	стандартне відхилення	медіана	середнє значення	стандартне відхилення
1	0,92	0,85	0,24	62,0	65,7	8,4	2,85	3,47	1,69
2	1,11	1,1	0,18	63,5	66,8	10,2	2,98	3,08	0,99
3	1,21	1,24	0,19	143,0	129,5	27,9	2,0	2,35	1,03
4	1,04	1,12	0,26	83,5	85,7	22,2	3,92	4,44	3,1
5	1,16	1,14	0,29	112	109,8	26,1	4,51	4,07	1,48
6	1,57	1,52	0,33	125,0	111,8	35,5	2,98	2,8	0,4
7	1,47	1,55	0,35	117,0	118,4	23,7	2,62	2,56	1,1
8	1,5	1,47	0,23	101,0	102,4	24,2	3,23	3,14	0,85
	ρ			ρ			ρ		
1–2	0,004			0,79			0,79		
1–3	0,00001			0,00001			0,01		
2–3	0,06			0,00001			0,02		
1–4	0,001			0,0008			0,1		
2–4	0,77			0,004			0,01		
3–4	0,007			0,00001			0,00001		
1–5	0,0006			0,00001			0,09		
2–6	0,00001			0,00002			0,76		
3–7	0,00001			0,03			0,45		
1–8	0,00001			0,00001			0,7		
2–8	0,00001			0,00001			0,75		
3–8	0,00001			0,00003			0,00041		
4–8	0,00001			0,004			0,00064		
5–8	0,00001			0,77			0,00046		
6–8	0,2			0,12			0,4		
7–8	0,69			0,002			0,005		

Значна розбіжність у показниках, що вивчалися, зафіксована при порівнянні вмісту досліджуваних гормонів у сироватці крові спостережуваних 3-ї і 4-ї груп — вірогідно нижчі рівні Т<sub>3</sub> (М Т<sub>3</sub> = 1,03 нмоль/л), Т<sub>4</sub> (М Т<sub>4</sub> = 83,5 нмоль/л) та підвищений вміст ТТГ (М ТТГ = 3,92 мМОд/л), зафіксовані в хворих на РЦЗ порівняно з такими у хворих на РЦЗ та КЗ (див. табл. 1).

Отже, у всіх осіб з поєднаною злоякісною та доброякісною тиреоїдною патологією зафіксовано певне зниження вмісту Т<sub>3</sub> і/або Т<sub>4</sub> порівняно з показниками пацієнтів із РЦЗ. При цьому середній рівень ТТГ хоч інколи вірогідно й відрізнявся від показника хворих на РЦЗ, все ж у більшості випадків перебував у межах норми, як і в групах порівняння. Разом

із цим графік функції ТТГ у хворих на РЦЗ і АІТ свідчить про наявність у 15 % ознак субклінічного гіпотирозу, вміст ТТГ у сироватці крові був вищим від 5,5 мМОд/л (рис. 3). Винятком були пацієнти з тиреоїдним раком та КЗ, у яких показники Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> були вищими, а вміст ТТГ нижчим (ρ < 0,00001), ніж у хворих на РЦЗ.

Порівняння вмісту Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у сироватці крові хворих на поєднану злоякісну й доброякісну тиреоїдну патологію з групою із аналогічною ДТП показало, що рівень тиреоїдних гормонів у 38–95 % хворих 1–3-ї груп був вірогідно нижчим не тільки, ніж у 5–7-й групах, а й ніж мінімальні нормальні показники, тоді як вміст ТТГ у 15 % хворих з АІТ перевищував верхню межу норми (рис. 1–6). Стає очевидним,

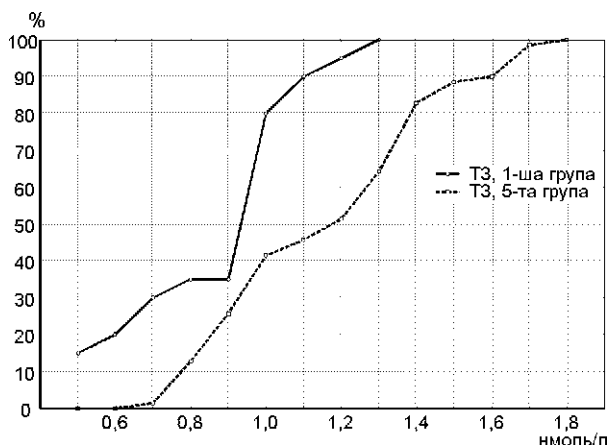


Рис. 1 — Функція розподілу  $T_3$  у пацієнтів із РЩЗ+АІТ і АІТ  
Fig. 1 —  $T_3$  distribution in patients with TC+AIT and AIT

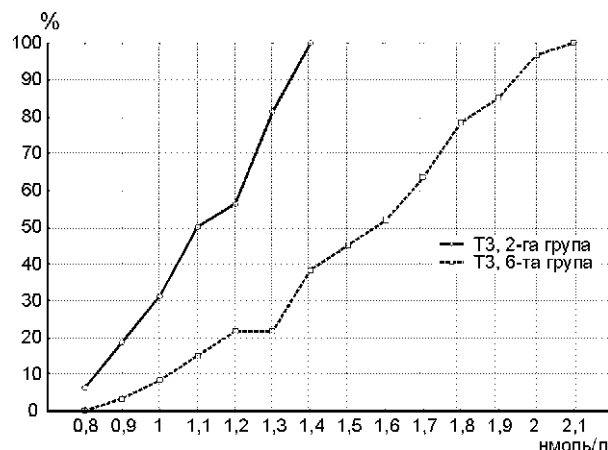


Рис. 4 — Функція розподілу  $T_3$  у пацієнтів із РЩЗ+ВЗ і ВЗ  
Fig. 4 —  $T_3$  distribution in patients with TC+NG and NG

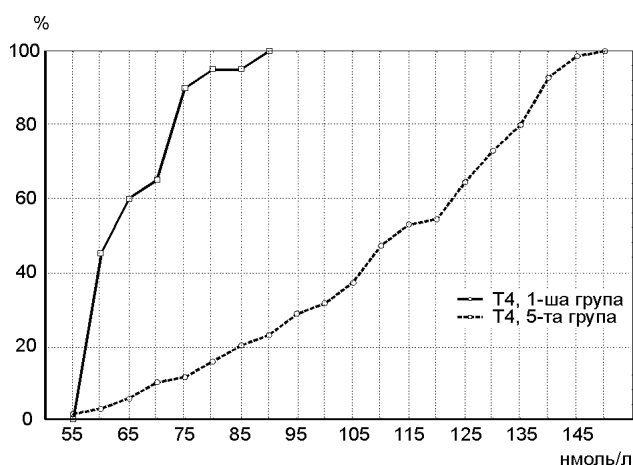


Рис. 2 — Функція розподілу  $T_4$  у пацієнтів із РЩЗ+АІТ і АІТ  
Fig. 2 —  $T_4$  distribution in patients with TC+AIT and AIT

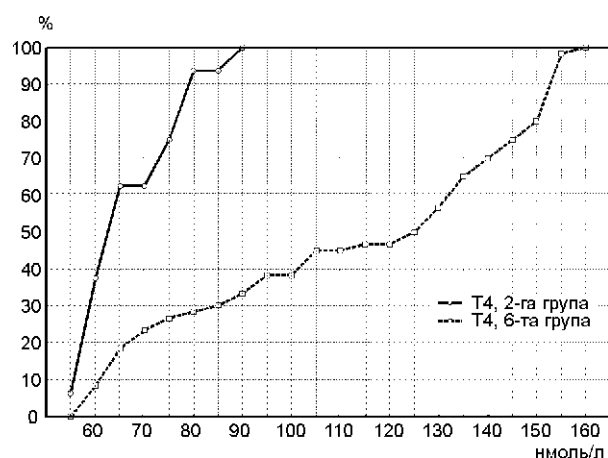


Рис. 5 — Функція розподілу  $T_4$  у пацієнтів із РЩЗ+ВЗ і ВЗ  
Fig. 5 —  $T_4$  distribution in patients with TC+NG and NG

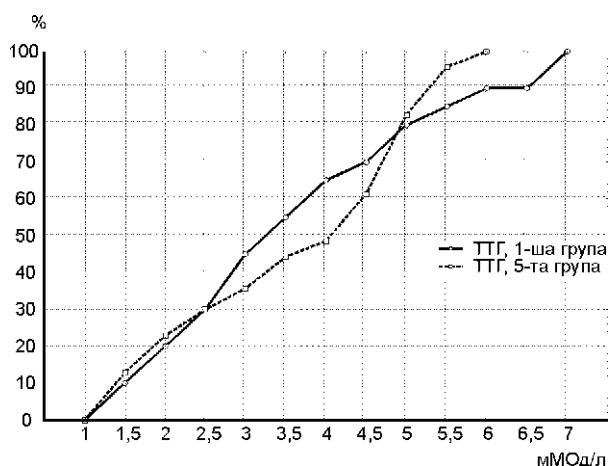


Рис. 3 — Функція розподілу ТТГ у пацієнтів із РЩЗ+АІТ і АІТ  
Fig. 3 — TTH distribution in patients with TC+AIT and AIT

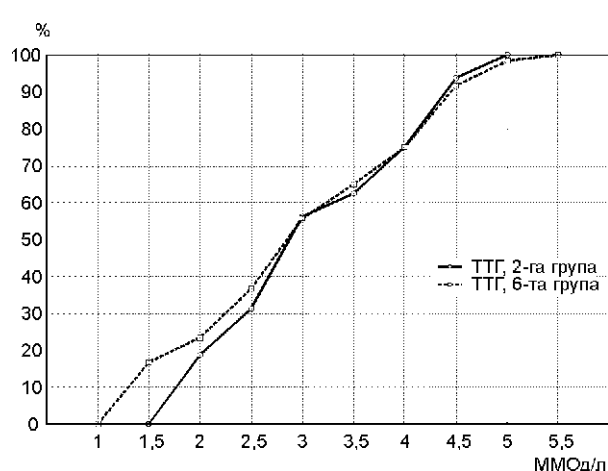


Рис. 6 — Функція розподілу ТТГ у пацієнтів з РЩЗ+ВЗ і ВЗ  
Fig. 6 — TTH distribution in patients with TC+NG and NG

що поєднання доброякісної та злоякісної патологій ЩЗ призводить до більш виражених ознак субклінічного гіпотирозу, ніж при самостійній ДТГ. Це чітко простежується на рис. 1, 2, 4, 5, де продемонстровані графіки

функції  $T_3$  й  $T_4$  у пацієнтів зазначених вище груп. Графік (рис. 6) свідчить про відсутність вірогідної різниці між вмістом ТТГ у пацієнтів з РЩЗ і ВЗ порівняно з хворими на ВЗ, хоча вміст ТТГ у сироватці крові останніх був віро-

гідно нижчим, ніж аналогічний показник у здорових осіб (табл. 1). У хворих на РЩЗ і КЗ був відзначений лише вірогідно менший вміст  $T_3$ , ніж у хворих на КЗ, тоді як значення вмісту  $T_4$  і ТТГ не відрізнялись.

Виявлені нами певні відмінності в показниках гормонального тироїдного стану та вмісту ТТГ у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп порівнювалися з показниками здорових осіб. Проведений аналіз свідчить про вірогідне зниження вмісту  $T_3$  у сироватці хворих усіх досліджуваних груп, яке більшою мірою було виражене при поєднанні РЩЗ й АІТ і меншою — при РЩЗ і КЗ. Встановлено також значне зниження вмісту  $T_4$  у сироватці крові багатьох осіб із поєднанням РЩЗ з АІТ і ВЗ (у 45 і 38 % менше 60 нмоль/л відповідно, рис. 2, 4), тоді як при поєднанні з КЗ показники  $T_4$  були навіть вірогідно вищими від показників здорових осіб, втім у межах норми. Істотних відмінностей у медіанах вмісту ТТГ серед порівнюваних груп не було виявлено.

Дослідження вмісту  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ у пацієнтів із АІТ, ВЗ, КЗ порівняно зі здоровими особами показало, що захворювання розвивається здебільшого на фоні субклінічного гіпотирозу, особливо при АІТ, коли простежується вірогідне зниження  $T_3$  і підвищення ТТГ. Вміст  $T_4$  не виходив за межі норми. Особливо привертає увагу гіпотиреоїдний фон перебігу РЩЗ. Майже всі досліджувані параметри вірогідно відрізнялися від показників здорових осіб (див. табл. 1).

Отже, аналіз тироїдного гормонального стану та вмісту ТТГ у хворих на РЩЗ, поєднаний з АІТ, ВЗ, КЗ, свідчить про наявність у певної частини з них ознак субклінічного гіпотирозу, найбільш вираженого за наявності поєднання РЩЗ з АІТ та РЩЗ із ВЗ. При поєднанні РЩЗ із КЗ гормональний фон лишається сприятливим і значно не відрізняється від такого у здорових осіб та пацієнтів тільки з КЗ. У частини пацієнтів простежується вірогідне зниження вмісту тироїдних гормонів у сироватці крові при стабільному рівні тиротропіну. Це може свідчити про функціональну автономію ЩЗ, що сформувалась у хворих на осередкову тироїдну патологію [5], на тлі якої згодом виник РЩЗ.

Отже, існування ДТП, такої як АІТ, КЗ, ВЗ, у разі відсутності адекватного лікування у частини пацієнтів створює фон субклінічного гіпотирозу, на тлі якого може виникати неопластичний процес [1]. Найбільш несприятливим фоном, що призводить до виникнення тироїдного раку, є АІТ та ВЗ. Перебіг цих захворювань може маскувати виникнення РЩЗ й зумовлювати невиправдано довге неадекватне медикаментозне лікування та несвоєчасне встановлення діагнозу тироїдного раку. З огляду на певну роль зниження рівнів  $T_3$  і  $T_4$  та підвищення вмісту ТТГ у патогенезі РЩЗ вважається необхідним застосування таких доз гормональних препаратів (L-тироксину), які в пацієнтів із вузловою й аутоімунною патологією будуть не тільки компенсувати ознаки субклінічного гіпотирозу, а й утримувати досить низький рівень ТТГ. Застосовувати пригнічуючі дози тироксину в хворих на вузлову патологію доцільно навіть за умов нормальних рівнів тиротропіну, оскільки одним із шляхів індукції проліферації тироцитів є вплив ТТГ на фосфорилазу С з активацією діацилглицерину (ДАГ), що активує протеїнкіназу С навіть у фізіологічних концентраціях [6, 7]. Отже, ми вважаємо, що в лікуванні пацієнтів із доброякісною вузловою патологією гормонотерапія L-тироксином у дозах, що наближуються до пригнічуючих, є необхідною. Подібна терапія доброякісних вузлових утворів ЩЗ буде одним із етапів профілактики розвитку РЩЗ у таких хворих.

## Література

1. Воскобойников В.В., Ванушко В.Э., Артемова А.М. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 2. — С. 5–12.
2. Кандрор В.И. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 3–8.
3. Калинин А.В. // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1–2. — С. 16–22.
4. McKee R.F., Krukowski Z.H., Matheson N.A. // Brit. J. of Surg. — 1993. — Vol. 80, № 10. — P. 1303–1304.
5. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 5. — С. 35–41.
6. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. // Журн. Акад. мед. наук. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 503–515.
7. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 22–30.

Дата надходження: 31.07.2002.

Адреса для листування:

Афанасьева Наталья Іванівна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,  
Харків, 61024, Україна