

С.І. Турчина

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

## Визначення вмісту тироксинзв'язуючого глобуліну в підлітків із дифузним нетоксичним зобом при застосуванні радіоімунних методів

### Determining thyroxin binding globulin amount in adolescents with diffuse non-toxic goiter using radioimmune methods

**Summary.** The purpose of the work was to determine the character of thyroxin binding globulin (TBG) production in adolescents with diffuse non-toxic goiter (DNTG). Blood serum TBG, TTH, free fractions of thyroxin and triiodothyronine, total fractions of testosterone and estradiol levels were investigated in 140 teen-agers of both genders aged 19-16 with DNTG by radioimmune method using Immunotech kits (Czech Republic). The obtained findings suggest that TBG level is increased in girls with DNTG in the period of early puberty, which can be promoted by increased estradiol production. It was proven that increased TBG production was combined with increased TTH level. In boys with DNTG, TBG level in the period of early puberty was significantly lower than in girls and was not associated with TTH indices.

**Key words:** thyroxin binding globulin, diffuse non-toxic goiter, teen-agers.

**Резюме.** Нашей целью было определить характер продукции тироксинсвязывающего глобулина у подростков с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ). Для этого у 140 подростков обо-его пола, 10–16 лет, с ДНЗ, в сыворотке крови радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы Immunotech (Чехия) определяли уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), тиреотропина (ТТГ), свободных фракций тироксина и трийодтиронина, общих фракций тестостерона и эстрадиола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у девушек с ДНЗ в период раннего пубертата увеличивается уровень ТСГ, что обусловлено, прежде всего, усилением продукции эстрадиола. Доказано, что увеличение продукции ТСГ сочетается с повышением

уровня ТТГ. У мальчиков-подростков продукция ТСГ в период раннего пубертата достоверно ниже, чем у девушек и не связана со значениями ТТГ.

**Ключевые слова:** тироксинсвязывающий глобулин, диффузный нетоксический зоб, подростки.

**Ключові слова:** тироксинзв'язуючий глобулін, дифузний нетоксичний зоб, підлітки.

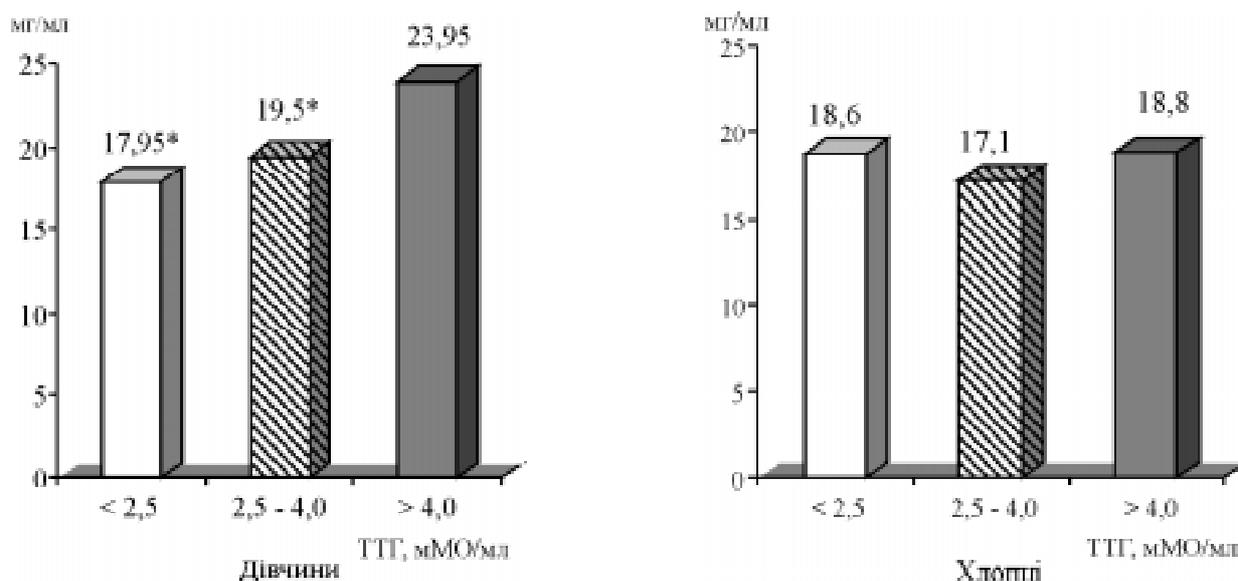
Нині не викликає сумнівів, що при вивченні тиреоїдного статусу необхідно визначити не тільки концентрації тиреотропіну та тиреоїдних гормонів, але й рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), від якого залежить кількість вільних біологічно активних фракцій тиреоїдних гормонів [1, 2]. В свою чергу, продукція ТЗГ має тісний взаємозв'язок зі статевими гормонами [3], що підтверджується змінами його рівня під час вагітності та на фоні прийому естрогенів. Слід зазначити, що естрогени та андрогени мають протилежну спрямованість впливу на синтез ТЗГ. Так, естрогени посилюють, а андрогени, навпаки, зменшують його продукцію [4]. Висловлюється думка про стимулювальний ефект естрогенів на геном клітин печінки, що призводить до індукції синтезу ТЗГ та обмеження периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів [5].

В період статевого дозрівання відбуваються поступові зміни у гіпофізарно-гонадній системі, що не може не впливати на функціональний стан тиреоїдної системи. Ймовірно, саме цим зумовлені зміни продукції ТЗГ на етапах онтогенезу [2].

З огляду на наведені дані вважалось доцільним вивчити вплив статевого дозрівання на характер продукції ТЗГ у підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ).

Метою дослідження стало визначення характеру продукції тироксинзв'язуючого глобуліну у підлітків із ДНЗ.

У умовах стаціонару ендокринологічного відділення проведено комплексне обстеження 59 дівчин та 81 хлопця, 10–16 років, хворих на ДНЗ. Стан щитоподібної залози вивчали відповідно до Протоколів надання медичної



\*  $p_u < 0,05$  – вірогідність відмінностей відносно групи хворих із рівнем ТТГ > 4,0 мМО/мл

Рис. 1. Показники рівня ТЗГ у підлітків, хворих на ДНЗ, залежно від рівня ТТГ

## Показники тиреоїдного статусу та статевих гормонів у підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб, із різним рівнем статевого розвитку

Me [Lq; Uq]

Рівень статевого дозрівання	Стать	Гормональні показники					
		ТТГ, мМО/мл	fT <sub>4</sub> , пмоль/л	fT <sub>3</sub> , пмоль/л	ТЗГ, мг/мл	Т, нмоль/л	E <sub>2</sub> , нмоль/л
Препубертат (n = 30)	дівчини (n = 9)	1,95 [1,61; 3,10]	18,95 [15,60; 23,05]	4,80 [3,88; 6,00]	20,00 [17,60; 20,20]	0,75 [0,65; 1,56]	0,09 [0,07; 0,18]
	хлопці (n = 21)	2,40 [1,49; 3,50]	16,30 [14,05; 17,80]	4,20 [3,15; 4,90]	17,80 [16,90; 19,80]	3,81* [1,94; 6,1]	0,11 [0,07; 0,16]
Ранній пубертат (n = 64)	дівчини (n = 23)	2,30 [1,50; 3,80]	16,00 [14,10; 20,10]	4,30 [3,50; 5,30]	22,65 [20,90; 23,95]	1,50 [1,00; 2,08]	0,20 [0,10; 0,25]
	хлопці (n = 41)	2,50 [1,90; 3,50]	14,95* [12,20; 15,80]	4,30 [3,20; 4,40]	16,90* [14,10; 22,00]	6,93* [3,12; 13,7]	0,13* [0,08; 0,19]
Власне пубертат (n = 46)	дівчини (n = 27)	1,10 [0,74; 2,20]	16,25 [14,70; 19,20]	3,90 [3,40; 4,75]	18,80 [17,20; 20,00]	2,58 [1,39; 3,12]	0,41 [0,16; 0,64]
	хлопці (n = 19)	1,8 [1,40; 3,20]	16,30 [14,40; 17,70]	3,20 [3,20; 4,70]	17,80 [15,20; 22,60]	22,88* [13,52; 37,44]	0,18* [0,14; 0,23]
P <sub>H</sub>	дівчини (n = 59)	P <sub>H</sub> < 0,05 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,05 P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>1-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,1 P <sub>1-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,01 P <sub>2-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,001 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,001 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05
	хлопці (n = 81)	P <sub>H</sub> > 0,05	P <sub>H</sub> < 0,05 P <sub>1-2</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> > 0,05	P <sub>H</sub> > 0,05	P <sub>H</sub> < 0,001 P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05	P <sub>H</sub> < 0,001 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05

Примітки: \* — P<sub>U</sub> < 0,05 вірогідність відмінностей показників у дівчин та хлопців із однаковим рівнем статевого розвитку;  
P<sub>H</sub> — вірогідність відмінностей показників у підлітків однієї статі та з різним рівнем статевого розвитку.

допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [6]. Рівень статевого розвитку (СР) визначали за W.A. Marshall і J.M. Tanner [7]. Залежно від отриманих результатів виділено такі групи:

1-ша (препубертат) — діти 10–11 років, в яких були відсутні вторинні статеві ознаки, у хлопчиків могло бути первинне збільшення яєчок (I стадія за Tanner);

2-га (ранній пубертат) — підлітки 10–13 років, рівень СР яких відповідав II–III стадії за Tanner (хлопці: G<sub>2-3</sub>, P<sub>2-3</sub>, Ax<sub>1-2</sub>, F<sub>0</sub>; дівчини: Ma<sub>2-3</sub>, P<sub>2-3</sub>, Ax<sub>1-2</sub>, Me<sub>0</sub>);

3-тя (власне пубертат) — підлітки 14–16 років із рівнем СР, що відповідав IV стадії за Tanner, менструальний вік дівчин менш, ніж три роки.

Вивчення гормонального статусу передбачало визначення рівня ТЗГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну — fT<sub>3</sub> та тироксину — fT<sub>4</sub>), тиреотропіну (ТТГ), загальних фракцій статевих гормонів (тестостерону — Т, естрадіолу — E<sub>2</sub>) радіоімунним методом за допомогою стандартних комерційних наборів Immunotech (Чехія).

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, які математично опрацьовані за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel із визначенням основних статистичних параметрів ряду. Отримані результати наведено в тексті у вигляді (Me [Lq; Uq]), де Me — медіана ряду, Lq та Uq — 25-й та 75-й квартиль ряду. Проведено регресійний та кореляційний аналізи. Для оцінки вірогідності розбіжностей між ознаками застосовували критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні (критерій «U»), критерій «Н» (тест Крускала–Уолліса).

Визначення концентрації ТЗГ у підлітків, хворих на ДНЗ, дозволило встановити, що загальний його рівень

у дівчин (19,10 [17,60; 20,40] мг/мл) та хлопців (17,80 [15,20; 22,00] мг/мл) вірогідно не відрізнявся. Проте при вивченні продукції ТЗГ у групах із різним рівнем СР були визначені статеві особливості, як в його рівні, так і факторах, що впливають на його продукцію.

Так, аналіз значень ТЗГ у дівчин, хворих на ДНЗ, дозволив встановити, що в препубертаті, особливо, в ранньому пубертаті, рівні показників ТЗГ вірогідно перевищували значення, характерні для дівчин у період власне пубертату (табл. 1). Слід зазначити, що саме в період формування грудних залоз відбувається збільшення продукції естрогенів, які, за даними літератури, збільшують продукцію ТЗГ [4, 5]. Наявність тісного взаємозв'язку між ТЗГ та E<sub>2</sub> підтверджується результатами покрокової регресійної процедури, при виконанні якої отримано рівняння, що описує 92,6% вибірки (ТЗГ = 104,8 E<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 92,6%, p = 0,01). Слід зазначити, що в період раннього пубертату у дівчин відбувається збільшення рівня ТТГ та помірне зниження вільних фракцій тиреоїдних гормонів (див. табл. 1).

Визначення вмісту ТЗГ у дівчин із різними рівнями ТТГ дозволило встановити наявність прямої кореляції між ТЗГ та ТТГ (r = 0,48, p < 0,05). Наведені на рис. 1 дані свідчать, що найбільші значення ТЗГ притаманні дівчинам із рівнями ТТГ більш ніж 4,0 мМО/мл (23,95 [23,50; 24,40] мг/мл), які вірогідно перевищують рівні показників, отримані у дівчин із рівнем ТТГ менше 2,5 мМО/мл (17,95 [17,40; 20,20] мг/мл, p<sub>11</sub> < 0,05) та при значеннях ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/мл (19,50 [18,80; 20,00] мг/мл, p<sub>12</sub> < 0,05).

Отримані результати підтверджують дані літератури, що на фоні посилення продукції ТЗГ під впливом естрогенів відбувається також і посилення продукції тиреоїдних гормонів та транзиторне зменшення їх метаболічного клірен-

су, доки не буде досягнуто нового стабільного стану [5]. В нашому випадку — стабільно високий рівень функціональної активності статевої системи в період власне пубертату, для якого характерне зменшення рівня ТЗГ (18,80 [17,20; 20,00] мг/мл,  $p_u < 0,05$ ) у поєднанні зі зниженням концентрації ТТГ (1,10 [0,74; 2,20] мМО/мл,  $p_u < 0,05$ ). Таким чином, пубертатна гормональна перебудова може призводити до формування зоба в період раннього пубертату та збільшення його частоти у дівчин 11–12 років [8].

На відміну від дівчин, у хлопців із ДНЗ не визначена чітка залежність між ТТГ і ТЗГ (див. рис. 1) та впливом статевого дозрівання на продукцію ТЗГ (див. табл. 1). Проте доведено, що в період раннього пубертату рівень ТЗГ у хлопців (16,90 [14,10; 22,00] мг/мл), був вірогідно нижчим, ніж у дівчин (22,65 [20,90; 23,95] мг/мл,  $p_u < 0,05$ ), що може бути зумовлено особливостями продукції статевих гормонів. У період раннього пубертату спостерігається значне посилення продукції саме андрогенів, які зменшують продукцію ТЗГ. Також меншою мірою збільшується рівень естрогенів, особливо в порівнянні з дівчинами. Отримані дані дозволяють зробити припущення, що зменшення концентрації  $fT_4$  у хлопців в цьому періоді пубертату, певно, не пов'язане зі збільшенням продукції ТЗГ, а зумовлене функціональною недостатністю щитоподібної залози, механізми формування якої ще потребують подальшого дослідження.

Отже, було визначено статеві особливості продукції ТЗГ у підлітків із різним рівнем статевого розвитку. У дівчин із ДНЗ продукція ТЗГ залежить від рівня статевого дозрівання, про що свідчать вірогідно більші його значення в період раннього пубертату. Доведено наявність взаємозв'язку між ТЗГ, естрогеном та ТТГ. У хлопців із ДНЗ рівень ТЗГ в період раннього пубертату вірогідно нижчий, ніж у дівчин і не має зв'язку зі значеннями ТТГ.

### Література

1. Schussler G.C. // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10, № 2. – P. 141–1499.
2. Elmlinger M.W., Kuhnel W., Lambrecht H.G., Ranke M.B. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 39, № 10. – P. 973–979.
3. Tahboub R., Arafah B.M. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 769–780.
4. Bisschop P.H., Toorians A.W. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, № 1. – P. 11–16.
5. Sawhney R.C., Rasttigi I., Rastagi G.K. // *Metabol.* – Vol. 27. – P. 279.
6. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». – К., 2006. – 94 с.
7. Marshall W.A. // *Arch. Dis. Child.* – 1970. – Vol. 45. – P. 13.
8. Плехова Е.И., Турчина С.И., Косовцова А.В., Костенко Т.П. // *Актуальні питання відновлювальної медицини в санаторно-курортній практиці оздоровлення і реабілітації дітей та підлітків: Матер. сателіт. симп.* – Євпаторія, 2008. – С. 262–264.

М.М. Фірсова, Д.С. Мечев, Н.І. Полякова,  
О.В. Кашченко

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,*

*Київська міська онкологічна лікарня*

## Досвід застосування I-131 у лікуванні дифузного токсичного зоба

### The experience of I-131 application in treatment of diffuse toxic goiter

**Summary.** The article deals with the analysis of iodine-131 therapy efficacy in patients with diffuse toxic goiter (DTG). Considerable improvement of the state of the patients, including those with ophthalmological signs, as well as absence of side-effects are shown. The literature data and the original experience allow to recommend iodine-therapy for wider use in treatment of this disease.

**Key words:** diffuse toxic goiter, iodine therapy, ophthalmopathy.

**Резюме.** Стаття посвячена аналізу ефективності йод-131 терапії больних с дифузним токсическим зобом. Показано значительное улучшение состояния пациентов, в том числе и с офтальмологическими симптомами, а также отсутствие побочных эффектов лечения. Данные литературы и собственный опыт позволяют рекомендовать йодотерапию для более широкого использования в лечении больных этой патологией.

**Ключевые слова:** дифузний токсический зоб, йодотерапія, офтальмопатія.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, йодотерапія, офтальмопатія.

Лікування дифузного токсичного зоба (ДТЗ) є важливою проблемою ендокринології. На сьогодні медикаментозна терапія є першою лінією лікування тиреотоксичних станів, проте, як свідчать дані літератури, довгострокового ефекту вдається досягти лише у 15–30% хворих [1], а ризик виникнення раку щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих після оперативного втручання або  $I^{131}$ -терапії (йодотерапії) нижчий у 8–10 разів, ніж від застосування медикаментозної терапії в монорежимі [1].

Світова та вітчизняна практика мають великий досвід ефективного застосування радіонуклідної  $I^{131}$ -терапії для лікування ДТЗ, тиреотоксикозу і їх ускладнених форм. Вперше цей метод лікування описано і впроваджено ще у 1942 році [2]. Лікування радіоактивним йодом ( $I^{131}$ ) ґрунтується на здатності бета-частинок викликати загибель фолікулярного епітелію ЩЗ наступним заміщенням його сполучною тканиною. В Україні, на жаль, він не такий популярний, як у європейських країнах або США. Сучасна вітчизняна йодотерапія застосовується переважно для лікування високодиференційованих форм раку ЩЗ. Проблема ДТЗ та тиреотоксикозу, можливо, і не набуває особливого значення, втім, також заслуговує на увагу лікаря-радіолога з огляду на її ефективність. Оптимальний ефект лікування ДТЗ та тиреотоксикозу передбачає повернення ЩЗ до еутиреоїдного стану. Згідно із сучасними підходами, лікування тиреостатиками не повинно тривати більше 18 місяців. Після їх відміни частота рецидивів тиреотоксикозу та ДТЗ складає близько 60%. Тривала відмова від радикального лікування ДТЗ нерідко обертається розвитком ускладнень (в першу чергу — кардіальних) внаслідок