

На підставі проведених досліджень у 24 (85,7 %) пацієнтів були отримані діагностичні зображення високої якості з інтенсивною акумуляцією РФП у НЕП, а також їх регіонарних та віддалених метастазах. Усі ділянки підвищеного накопичення РФП були також виявлені при комп'ютерній томографії. В 18 (64,3 %) пацієнтів при планарній скінтиграфії та ОФЕКТ із ^{99m}Tc -Tectrotyd були виявлені додаткові ділянки специфічного накопичення препарату, що свідчать про метастатичне ураження, раніше не виявлене на КТ.

Так, на рисунку 2 представлені результати скінтиграфії пацієнтки з НЕП апендикса та метастазами в печінку. При скінтиграфії були отримані дані про ознаки множинних нейроендокринних утворів у печінці. При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах накопичення РФП в S2 відповідало 410%, в S3 — 360 %, в S4A і S4B — 380%, S5 — 600% і S7 — 370%, що було класифіковано як стадія 4 за Кренінгом. При ОФЕКТ підтверджено наявність зазначених ділянок.

На рисунку 3 представлені скінтиграми пацієнтки з НЕП тонкої кишки, метастазами в м'які тканини передньої черевної стінки і праву грудну залозу. При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах визначаються множинні ділянки патологічно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -Tectrotyd у грудній, черевній порожнині, на шкірі (стадія 3–4 за Кренінгом), а також у печінці (при ОФЕКТ — 2 ділянки округлої форми в 6 і 7 сегментах правої частки, стадія 3 за Кренінгом).

У 2 (7,1 %) пацієнтів з НЕП легень, що перенесли пульмоноктомію і перебували на дообстеженні щодо метастазування пухлини, скінтиграфічних даних про наявність вторинного специфічного нейроендокринного ураження отримано не було, розподіл ^{99m}Tc -Tectrotyd відповідав фізіологічному. При комп'ютерній томографії не отримано даних, які б свідчили про метастатичний процес.

В 1 (3,6 %) пацієнтки з підозрою на НЕП гепатодуодено-панкреатичної ділянки, що перебувала на дообстеженні щодо наявності та метастазування пухлини, не було отримано скінтиграфічних ознак специфічного нейроендокринного новоутвору (розподіл ^{99m}Tc -Tectrotyd відповідав фізіологічному). Комп'ютерна томографія не дала вірогідних даних, які б свідчили б про наявність пухлини та метастатичний процес.

В 1 (3,6 %) пацієнтки з НЕП голівки підшлункової залози, яка перенесла оперативне втручання з приводу видалення пухлини та перебувала на дообстеженні щодо метастазування новоутвору, вірогідних скінтиграфічних даних про наявність вторинного специфічного нейроендокринного ураження отримано не було (накопичення в мезогастрії на рівні 130%). Комп'ютерна томографія виявила метастатичне ураження лімфатичних вузлів брижі, що дозволило трактувати дані скінтиграфії як позитивні щодо наявності метастазу зі стадією 1 за Кренінгом.

На рисунку 4 представлені скінтиграми хворої з НЕП лівої легені.

При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах визначалася помірно підвищена фіксація РФП у лівій легені. При ОФЕКТ виявлено ділянку підвищеної фіксації в нижній частці лівої легені (стадія 2 за Кренінгом). Також виявлені ділянки підвищеної фіксації РФП у черевній порожнині, переважно в гіпогастрії (стадія 2 за Кренінгом).

Таким чином, у 87,5% пацієнтів з НЕП різних локалізацій були визначені первинні утвори, рецидиви захворювання або метастатичні ураження різних локалізацій.

Отже, клінічна діагностика НЕП як досить рідкісної

групи злоякісних пухлин викликає значні труднощі. Латентний перебіг на ранніх стадіях ускладнює їх виявлення і вони часто діагностуються на поширеній стадії, вже при наявності локорегіонарних або віддалених метастазів. Труднощі в ранній діагностиці також обумовлені недостатньою поінформованістю і сторожкістю лікарів, малопомітною та неспецифічною симптоматикою НЕП, обмеженістю можливості проведення спеціальних досліджень для верифікації цих пухлин.

Скінтиграфія із РФП ^{99m}Tc -Tectrotyd має високу діагностичну цінність для виявлення НЕП та їх регіонарних і віддалених метастазів, з огляду на досить високу чутливість і специфічність та незалежність від розмірів патологічного осередку, що дозволяє одержувати діагностичні зображення високої якості.

Ураховуючи отримані результати, скінтиграфію з ^{99m}Tc -Tectrotyd доцільно застосовувати для діагностики первинної пухлини нейроендокринного походження, визначення поширеності і стадії захворювання, виявлення прихованої первинної нейроендокринної пухлини, оцінювання прогнозу захворювання, визначення показань для радіометаболічної або хемотерапії та контролю ефективності лікування.

Література

1. Емельянова Г.С. // *РМЖ Онкология*. – 2012. – №2. – С. 34–39.
2. Любимова Н.В., Костылева О.И., Маркович А.А. // *Вест. Московского онкол. об-ва*. – 2010. – № 2. – С. 6–8.
3. Kulke M.H. // *Cancer. Treat. Rev.* – 2003. – Vol. 29. – P. 363–370.
4. Щепотин И.Б., Колесник Е.А., Грабовой А.Н. // *Клин. онкол.* – 2011. – № 3 (3). – С. 10–16.
5. Avenel P., McKendrick A., Silapaswan S. et al. // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 7. – P. 759–763.
6. Самур М.В., Бальшин М.Д., Ковнер Ф.Я. та ін. // *УРЖ*. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 413–414.
7. Yao James C., Hassan M., Phan A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3063–3072.
8. Lu X., Zhang K., Van Sant C. et al. // *BMC Med. Genomics*. – 2010. – Vol. 22, № 3. – P. 23.

Євген Васильович Лучицький¹,
Галина Анатоліївна Зубкова¹,
Віталій Євгенович Лучицький¹,
Віктор Михайлович Рибальченко¹,
Володимир Олександрович Бондаренко²,
Валентин Васильович Марков¹,
Сергій Васильович Гулеватий¹,
Жанна Сергіївна Співак³

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ,

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків,

³КЗ «Обласний клінічний перинатальний центр», Суми

Функціональний стан гіпофізарно-статевої системи у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози

The functional state of pituitary-reproductive system in men with thyroid cancer

Summary. Thyroid cancer (TC) is one of the most common cancers of the endocrine system. Among the male population of Ukraine TC is predominantly diagnosed in the age group over 25 years, which is considered to be the most reproductively active one. The results of the investigation of the levels of sex hormones and pituitary axis indicate the possibility of disorders of the functional state of the pituitary-reproductive system in male patients with TC and development of androgen deficiency syndrome. Further research on more representative groups of patients with functional tests to determine the mechanisms of the disorders is necessary.

Key words: thyroid cancer, male, testosterone, pituitary gland.

Резюме. Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из наиболее распространенных онкопатологий органов эндокринной системы. Среди мужского населения Украины РЩЖ преимущественно диагностируется в возрастной группе старше 25 лет, которая считается наиболее репродуктивно активной. Результаты проведенного исследования уровней гипофизарных и половых гормонов свидетельствуют о возможности нарушения функционального состояния гипофизарно-половой системы у мужчин, больных РЩЖ и развитии у них синдрома андрогендефицита. Необходимы последующие исследования на более репрезентативных группах пациентов с проведением функциональных тестов для определения механизмов развития выявленных нарушений.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, мужчина, тестостерон, гипофиз.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, чоловік, тестостерон, гіпофіз.

Проблема захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) та визначення підходів до їх лікування тривалий час залишаються актуальними в сучасній ендокринології. Вагомого значення ці питання набувають у випадках онкологічних захворювань ЩЗ, які посідають друге місце за поширеністю серед злоякісних новоутворів ендокринної системи. Останніми десятиліттями спостерігається зростання поширеності раку щитоподібної залози (РЩЗ) у загальній популяції, особливо серед людей, яким у дитячому віці довелось зазнати іонізуючої радіації в радіоактивно-забруднених регіонах унаслідок техногенних катастроф (Тронько М.Д. та співавт., 1999, 2005) [1]. Серед чинників, що сприяють збільшенню кількості виявлених випадків раку, окрім техногенного впливу, є не тільки посилення уваги до даної проблеми з боку медичної спільноти, але й доступність та вдосконалення методів ранньої діагностики цієї патології. За даними різних реєстрів, щорічна захворюваність на РЩЗ серед чоловіків складає 1,2–2,8 випадку на 100 000 населення (Коваленко А.Є., 2003). Зважаючи на той факт, що поширеність РЩЗ серед чоловічого населення України припадає на активний репродуктивний вік чоловіків (старше 25 років), доцільним є вивчення впливу РЩЗ та методів його лікування на репродуктивну функцію у чоловіків. Загально визнаним сучасним стандартом лікування РЩЗ є поєднання хірургічного, променевого методів та супресивної гормонотерапії (Комісаренко І.В. та співавт., 2002, Коваленко А.Є., 2003). Превалює метод оперативного лікування РЩЗ — тотальна тиреоїдектомія, після якої розвивається гіпотиреоз.

Таким чином, при лікуванні РЩЗ має місце поєднаний вплив гіпотиреозу та подальшої радіонуклідної терапії на функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. Ефекти впливу недостатності гормонів ЩЗ на чоловічі статеву та репродуктивну функції добре вивчені на тваринних моделях, але мало досліджені в людей. Підвищення рівнів тиротропіну (ТТГ) спричиняє зменшення ваги сім'яників та сім'яних міхурців у самців щурів та

кролів [2]. Експериментальний гіпотиреоз у самців щурів протягом 1 місяця призводив до вираженого погіршення сексуальної функції у вигляді відсутності лібідо та еякуляції. Пролонгація гіпофункції ЩЗ призводила до посилення ураження сім'яників: помірних гістопатологічних порушень тестикулярної тканини, пригнічення сперматогенезу та зниження концентрації тестостерону в сироватці крові [3]. У чоловіків гіпотиреоз справляє виражений негативний вплив на гормональну регуляцію статевої та репродуктивної функцій [4]. Причому в чоловіків з первинним гіпотиреозом спостерігається зниження рівнів секстероїд-зв'язувального глобуліну та загального тестостерону в сироватці крові [4, 5]. Так само, як і в жінок, у чоловіків первинний гіпотиреоз супроводжується підвищенням рівнів пролактину, які нормалізуються за умови компенсації дефіциту гормонів ЩЗ [6]. У більшості досліджень показано, що в гіпогонадних чоловіків на фоні гіпотиреозу спостерігаються нормальні рівні лютропіну (ЛГ) та фолітропіну (ФСГ), що, на думку авторів, є проявом гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, а не недостатністю клітин Лейдіга. Про це свідчить і суперпозитивний ефект проби з хоріонічним гонадотропіном та стерта відповідь на введення гонадотропін-релізінг гормону в таких хворих [7]. Рівні вільного тестостерону у чоловіків з первинним гіпотиреозом перебувають у межах нижньої границі нормальних коливань. Гіпотиреоз у чоловіків асоціюється зі зниженням лібідо та еректильною дисфункцією [8]. Дослідження, проведені Saiani et al., засвідчили наявність еректильної дисфункції та синдрому зниження лібідо у 64% чоловіків з гіпотиреозом [9]. Забезпечення еутироїдного стану приводило до вірогідного посилення статевого бажання та відсутності скарг на еректильну дисфункцію у даних пацієнтів. Водночас аналіз даних літератури стосовно впливу гіпотиреозу на репродуктивну функцію у чоловіків показує, що це питання ще мало вивчено. В ряді досліджень щодо репродуктивної функції у чоловіків з гіпотиреозом було встановлено зниження об'єму еякуляту, прогресивної рухливості сперматозоонів та посилення спермаглютинації [10]. З іншого боку, в чоловіків, хворих на РЩЗ, після проведення хірургічного лікування загальноприйнятим є застосування препаратів ¹³¹I. Ефективність та безпечність використання ¹³¹I при даній патології до теперішнього часу залишається предметом досліджень та дискусій. Відомо, що тестикулярна тканина посідає друге місце за ступенем радіочутливості після органів кровотворення [11]. В експерименті було встановлено радіаційно-зумовлене порушення контуру регуляції системи гіпофіз-гонади у вигляді пригнічення інкреторної та гаметопродукуючої функцій сім'яників на фоні хронічного надходження радіонуклідів до організму самців щурів. Дані процеси відбулися внаслідок порушення регуляції з боку аденогіпофіза функціонального стану клітин Лейдіга та дегенерації гермінативного епітелію. Особливістю виявлених змін було ізольоване порушення інкреторної функції гонад на початкових етапах без ушкодження гаметоутворювальної, з наступним поєднанням і посиленням вираженості цих патологій [12].

Мета дослідження — вивчити особливості гіпофізарної регуляції інкреторної функції яєчок у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози.

Дослідження проведені на базі відділів патології статевих залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Обстежено 14 чоловіків віком 21–40 років, хворих на рак щитоподібної залози, 49 — віком 23–44 роки, хворих на первинний гіпотиреоз.

| Група обстежених чоловіків (n) | Стат. показник | Тзаг, нмоль/л | ЛГ, Мо/л | ФСГ, Мо/л | ПРЛ, Мо/л |
|--------------------------------|----------------|---------------|-----------|-----------|--------------|
| РЩЗ до операції (14) | M ± m | 16,4 ± 0,5 | 5,7 ± 1,2 | 6,5 ± 1,1 | 305,4 ± 34,2 |
| | P | > 0,1 | > 0,2 | > 0,2 | > 0,2 |
| РЩЗ після операції (10) | M ± m | 15,6 ± 0,4 | 6,0 ± 1,1 | 5,5 ± 1,8 | 287,8 ± 40,2 |
| | P | 0,05 < 0,1 | > 0,2 | > 0,5 | > 0,5 |
| | P1 | > 0,2 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 |
| Первинний гіпотиреоз (49) | M ± m | 11,5 ± 0,4 | 7,1 ± 0,4 | 8,2 ± 0,8 | 451,2 ± 55,7 |
| | P | < 0,05 | < 0,001 | < 0,01 | < 0,01 |
| | P1 | < 0,001 | > 0,2 | > 0,2 | > 0,2 |
| | P2 | < 0,001 | > 0,2 | > 0,1 | > 0,2 |
| Контрольна група (46) | M ± m | 19,1 ± 1,7 | 4,6 ± 0,4 | 5,3 ± 0,5 | 263,9 ± 25,7 |

Примітки: P — порівнянню з контрольною групою; P₁ — з групою чоловіків, хворих на РЩЗ, до тиреоїдектомії; P₂ — з групою чоловіків, хворих на РЩЗ, після тиреоїдектомії.

оз, та 46 практично здорових чоловіків (віком 20–45 років). Всім хворим визначали концентрацію загального тестостерону (Тзаг), лютропіну (ЛГ), фолітропіну (ФСГ) та пролактину (ПРЛ) методом імуноферментного аналізу (Immunothech, Чехія). Хворим на РЩЗ гормональні дослідження проводили до тиреоїдектомії та через 1 місяць після її проведення, перед застосуванням радіоїодотерапії.

За результатами досліджень встановлено, що середні концентрації гіпофізарних гормонів у чоловіків, хворих на РЩЗ, до та після оперативного лікування вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи і перебували в межах нормальних коливань (таблиця): ЛГ (до тиреоїдектомії 5,7 ± 1,2 Мо/л, після — 6,0 ± 1,1 Мо/л; P₁ > 0,5; контроль — 4,6 ± 0,4 Мо/л); ФСГ (до — 6,5 ± 1,1 Мо/л та після — 5,5 ± 1,8 Мо/л, P₁ > 0,5; контроль — 5,3 ± 0,5 Мо/л відповідно); ПРЛ (до — 305,4 ± 34,2 Мо/л та після — 287,8 ± 40,2 Мо/л; P₁ > 0,5; контроль — 263,9 ± 25,7 Мо/л відповідно). Величини показників середніх рівнів загального тестостерону у чоловіків, хворих на РЩЗ, мали тенденцію до невірогідного зниження після тиреоїдектомії з 16,4 ± 0,5 нмоль/л до 15,6 ± 0,4 нмоль/л. Однак ці зміни були в межах нормальних коливань еугонадних чоловіків і не відрізнялися вірогідно від величин показників контрольної групи (див. таблицю). Водночас аналіз рівнів показників концентрації гормонів у чоловіків із РЩЗ до тиреоїдектомії засвідчив, що величини загального Т були знижені у 2, та визначалася на рівні нижньої границі нормальних коливань ще у 2 хворих, а концентрація ЛГ у них була на рівні верхньої межі нормальних коливань. У чоловіків після тиреоїдектомії в 2 випадках рівень Тзаг був пониженим у 1 — сягав межі нижньої границі норми.

Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи в обстежених нами чоловіків із РЩЗ зіставлений з результатами гормонального обстеження чоловіків із первинним гіпотиреозом. Проведене порівняння даних засвідчило, що в чоловіків з первинним гіпотиреозом спостерігається вірогідне зниження середніх рівнів загального тестостерону 11,5 ± 0,4 нмоль/л порівняно з контрольною групою (P₂ < 0,05) та хворими на РЩЗ (P₁ < 0,001 та P₂ < 0,001 відповідно). Рівні гіпофізарних гормонів у чоловіків з первинним гіпотиреозом були вірогідно підвищені порівняно з величинами показників контрольної групи: ЛГ — 7,1 ± 0,4 Мо/л (P < 0,001), ФСГ — 8,2 ± 0,8 Мо/л (P < 0,01), ПРЛ 451,2 ± 55,7 Мо/л (P < 0,01).

Результати проведеного дослідження свідчать про можливість порушення функціонального стану гіпофізарно-статевої системи у чоловіків, хворих на РЩЗ, та розвитку них синдрому андрогенодефіциту.

Отримані дані підтверджують думку інших науковців, що короткочасна недостатність функцій щитоподібної залози не справляє вираженого негативного впливу на інкреторну функцію яєчок. Зміни статевої функції, які при цьому спостерігаються у чоловіків, аналогічні таким при субклінічних формах андрогенодефіциту і переважно стосуються порушень психічної складової копулятивного циклу.

Отже, необхідні подальші дослідження на більш репрезентативних групах пацієнтів з проведенням функціональних тестів для визначення механізмів розвитку виявлених порушень.

Література

1. Тронько М.Д. // Світовий екол. журн. — 2005. — Т. 17, № 1–2. — Р. 24.
2. Krassas G.E. *The female and male reproductive system in thyrotoxicosis* // Braverman L.E., Utiger R.D. eds. / *Werner and Ingbar's The thyroid — a fundamentals and clinical text.* — 9th ed. — Lippincott Williams and Wilkins. — 2005. — P. 621–628.
3. Weiss S.R., Burns J.M. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1990. — P. 449–452.
4. Krassas G.E. et al. // *Endocrine reviews.* — 2010. — Vol. 5, № 31. — P. 702–755.
5. Meikle A.W. // *Thyroid.* — 2004. — № 14 (suppl.1). — P. 17–22.
6. Kocova M. et al. // *J. Pediatr. Endocr. Metab.* — № 14. — P. 1665–1669.
7. Gordon G.G. et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1969. — P. 164–170.
8. Krassas G.E., Perros P. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2003. — № 26. — P. 372–380.
9. Carani C., Isidori A.M., Granata A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — № 90. — P. 6472–6479.
10. Бондаренко В.А., Спивак Ж.С., Минухин А.С. // *Здоровье мужчины.* — 2012. — № 2. — С. 174–176.
11. Москалев Ю.И. *Радиобиология инкорпорированных радионуклидов.* — М: Энергоатомиздат, 1989. — 263 с.
12. Горбань С.М. // *УРЖ.* — 1996. — Т. IV, вип. 4. — С. 96–103.