

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ ФОРМЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

**Е. В. Зяблов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры патологической физиологии; **Н. П. Чеснокова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук; **В. Ю. Барсуков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры факультетской хирургии и онкологии, доктор медицинских наук.

## HORMONAL STATUS DISTURBANCES IN PAPILLARY CANCER OF THYROID GLAND AT DIFFERENT STAGES OF NEOPLASTIC PROCESS

**E. V. Zyablov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate; **N. P. Chesnokova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **V. Yu. Barsukov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Surgery and Oncology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 17.05.2011 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

**Зяблов Е. В., Чеснокова Н. П., Барсуков В. Ю.** Особенности нарушений гормонального статуса при папиллярной форме рака щитовидной железы на различных стадиях распространения опухолевого процесса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 658–660.

**Цель:** дать сравнительную оценку показателей гормонального статуса при папиллярной форме РЩЖ в динамике распространения опухолевого процесса. **Материалы и методы.** В работе проведена комплексная оценка показателей в крови уровня тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина и титра аутоантител к тиреопероксидазе у 35 больных папиллярной формой РЩЖ при I–II стадиях (T1–2N0M0) и у 33 пациентов — при III–IV стадиях заболевания (T3–4N0M0, T1–4N1M0). В результате исследования было установлено, что особенностью гормональных изменений при папиллярной форме РЩЖ является снижение содержания в крови тироксина, при этом уровень тиреотропного гормона остается стабильно высоким при папиллярной форме РЩЖ на различных стадиях распространения неоплазии.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, гормональный статус.

**Zyablov E. V., Chesnokova N. P., Barsukov V. Yu.** Hormonal status disturbances in papillary cancer of thyroid gland at different stages of neoplastic process // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 3. P. 658–660.

The research goal is a comparative evaluation of indicators of hormonal status disorders in patients with papillary thyroid cancer during the course of neoplastic process. The comparative evaluation of indicators of thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine and titers of autoantibodies to thyroid peroxidase level in blood in 35 patients with papillary thyroid cancer at I–II stages and in 33 patients — at III–IV stages of disease has been carried out. The study has found that hormonal changes in papillary thyroid cancer include the reduction of thyroxine in blood. In case of papillary thyroid cancer the level of thyroid stimulating hormone is increased at various stages of the spread of neoplasia.

**Key words:** thyroid cancer, hormonal status.

**Введение.** Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее часто встречающаяся онкологическая патология эндокринных органов. За последние 20 лет частота встречаемости РЩЖ в мире и странах СНГ резко возросла, в частности в Белоруссии в 34 раза, на Украине в 10 раз, в России 2,5 раза. Показатель заболеваемости РЩЖ по России в среднем увеличился с 2,8 до 6,3 случая на 100 тыс. населения [1].

Наиболее часто в клинической практике встречаются дифференцированные формы РЩЖ — папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, характеризующиеся длительным течением, отсутствием специфических «патогномоничных» признаков, отличающих их от доброкачественных аденом на ранних стадиях онкогенной трансформации и промоции малигнизированных клеток щитовидной железы [2–5].

По данным литературы, среди больных РЩЖ, оперируемых по поводу узловых образований в неонкологических стационарах, правильный доопера-

ционный диагноз устанавливается лишь в 50–60% случаев, что приводит к выполнению неадекватного оперативного вмешательства [2].

Причинами диагностических ошибок при РЩЖ являются сочетание неоплазии с сопутствующей патологией — тиреоидитом, зобом, а также развитие полинеоплазий. Как известно, РЩЖ нередко сочетается с развитием рака молочной железы, кишечника, в связи с чем внимание врача-хирурга или онколога может акцентироваться лишь на симптомах клинически манифестирующей опухоли, расположенной за пределами щитовидной железы, что приводит к несвоевременному неадекватному лечению РЩЖ.

В настоящее время достигнуты большие успехи в диагностике и лечении данного заболевания. К числу традиционных диагностических приемов относятся визуальное и пальпаторное обследование, радиоизотопная сцинтиграфия, ультразвуковое обследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, рентгенография, а также морфологические и молекулярно-генетические методы исследования [2–4].

**Ответственный автор** — Зяблов Евгений Вячеславович.

Адрес: г. Саратов, ул. Карьерная, 6/12, кв. 158.

Тел.: +79173289769.

E-mail: doc216@rambler.ru

Тем не менее, в изученной нами литературе представлены противоречивые данные, касающиеся роли нарушения гормонального баланса в патогенезе развития неоплазии щитовидной железы [2; 6; 7; 8].

Цель исследования: сравнительная оценка содержания в крови тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и титра аутоантител к тиреопероксидазе при папиллярной форме РЩЖ в динамике распространения опухолевого процесса.

**Методы.** Проведена комплексная оценка показателей гормонального статуса у больных папиллярной формой РЩЖ с I–II стадиями (Т1–2N0M0) и III–IV стадиями заболевания (Т3–4N0M0, Т1–4N1M0), находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2007 по 2010 г.

В группы наблюдения были включены 68 больных папиллярной формой РЩЖ (средний возраст составил 53,8 года). I группу наблюдения составили 35 пациентов с I–II стадиями развития неоплазии, во II группу вошли 33 пациента с III–IV стадиями распространения опухолевого процесса. Группу сравнения составили 35 практически здоровых людей (средний возраст 52 года). По полу больные распределились следующим образом: в I группу наблюдения было включено 67,3% женщин и 32,7% мужчин, во II группу наблюдения составили 68,4% женщин и 31,6% мужчин. В контрольной группе числились 66,2% женщин и 33,8% мужчин. Опухоли в щитовидной железе локализовались с одинаковой частотой, как в правой, так и в левой доле и составили 43,2 и 42,5% соответственно. В 2,9% имело место поражение правой доли с перешейком, в 2,6% опухоль локализовалась в левой доле с перешейком.

Количественное определение в сыворотке крови трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и аутоантител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора «ALISE». Тиреотропный гормон (ТТГ) в сыворотке крови определялся набором ТиреоидИФА-ТТГ-1 с использованием «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Указанные показатели определяли на момент поступления в стационар до начала проведения комплексной терапии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере, выполнялся расчет средней арифметической (М), ошибки средней ариф-

метической (m), определялся критерий достоверности Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

**Результаты.** Как оказалось, уже на начальных стадиях заболевания при папиллярной форме РЩЖ имело место нарастание уровня ТТГ в периферической крови, по сравнению с показателями контрольной группы наблюдения. При этом содержание в крови ТТГ оставалось стабильно высоким на различных стадиях распространения опухолевого процесса (табл. 1).

Несмотря на гиперпродукцию ТТГ у больных папиллярной формой РЩЖ, при I–II стадиях развития неоплазии отмечалось снижение уровня Т4 в периферической крови по отношению к показателям группы контроля на ранних и поздних стадиях развития патологии (см. табл. 1).

Показатель содержания в периферической крови Т3 при папиллярной форме РЩЖ не обнаруживал значимых изменений как по отношению к показателям контрольной группы, так и на различных стадиях распространения опухолевого процесса (см. табл. 1).

Касаясь механизмов обнаруженного нами снижения уровня Т4 в крови больных РЩЖ, следует отметить, что процесс захвата йода фолликулами щитовидной железы складывается из двух относительно автономных путей: энергозависимого транспорта ионов йода из крови в эпителиальные клетки, а затем ферментативного окисления захваченных эпителием йодионов до молекулярного йода, которые происходят и в клетках, и в коллоиде под влиянием фермента — тиреопероксидазы. Свободный йод соединяется с тирозином, образуя моно-, ди- или трийодтирозин с последующим синтезом Т4 или Т3 внутри особого органоспецифического белка — тиреоглобулина на его полипептидной основе. Концентрация свободного Т3 в сыворотке крови примерно в 50 раз ниже уровня Т4 и составляет 1,2–3,0 нмоль/л [9; 10].

Далее представляло интерес выяснить, не связано ли снижение содержания Т4 в крови пациентов с папиллярной формой РЩЖ с нарушением активности ТПО. Как известно, одной из наиболее частых причин подавления активности фермента при различных формах патологии является выработка АТ к ТПО.

Как оказалось, у больных папиллярной формой РЩЖ выявлено резкое увеличение в крови титра АТ к ТПО при I–II стадиях развития неоплазии, по сравнению с таковым показателем группы контроля. Однако на поздних стадиях распространения опухо-

Таблица 1

**Показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, титра аутоантител к тиреопероксидазе у больных папиллярной формой РЩЖ при I–II и III–IV стадиях заболевания**

Изучаемый показатель	Контрольная группа		Папиллярная форма РЩЖ					
			I–II стадии неоплазии			III–IV стадии неоплазии		
	n	M±m	n	M±m	p	n	M±m	p
ТТГ (мМЕ/л)	35	1,61±0,065	35	1,82±0,073	p<0,05	33	1,93±0,088	p<0,01 p1>0,05
Т4 общ. (нмоль/л)	35	98,3±4,14	35	83,6±4,08	p<0,05	33	80,2±4,05	p<0,01 p1>0,05
Т3 общ. (нмоль/л)	35	1,52±0,081	35	1,53±0,067	p>0,05	33	1,51±0,053	p>0,05 p1>0,05
АТ к ТПО (МЕ/л)	35	11,2±0,62	33	95,2±4,8	p<0,001	34	78,9±4,6	p<0,001 p1<0,05

Примечание: p – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; p1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

левого процесса титр АТ к ТПО несколько снижался по отношению к аналогичному показателю при начальных стадиях развития неоплазии, но оставался значительно выше по отношению к показателям контрольной группы (см. табл. 1).

**Обсуждение.** Одной из закономерностей расстройств тиреоидного статуса при папиллярной форме РЩЖ являлось усиление центрогенной стимуляции синтеза и освобождения в кровь тиреоидных гормонов щитовидной железы на ранних и метастатических стадиях опухолевого процесса.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что недостаточность синтеза Т4 при папиллярной форме РЩЖ связана с нарушением ферментативного окисления захваченных эпителием йодных ионов до молекулярного йода в связи с аутоиммунным подавлением активности ТПО.

Некоторые авторы рассматривают Т4 как прогормон, так как он имеет более длинный период полураспада и менее эффективно, чем Т3, взаимодействует с рецепторами гормонов щитовидной железы на клетках-мишенях [9].

Как известно, значительная часть Т3 (до 85%) продуцируется в результате тканевой конверсии Т4 при участии монодейодиназ, наиболее активных ферментов в печени, мышцах, сердце, почках. Дейодирование Т4 в положении 5<sup>1</sup> приводит к образованию высокоактивной фракции Т3, в то время как дейодирование Т3 в положении 5<sup>1</sup> приводит к образованию малоактивных метаболитов. Отсутствие изменений в содержании Т3 в крови в динамике распространения неоплазии при папиллярной форме РЩЖ свидетельствует в определенной степени об отсутствии нарушений в механизмах периферической конверсии Т4 в Т3.

Таким образом, исследование функциональной активности гипоталамо-тиреоидной системы в динамике распространения папиллярной формы РЩЖ позволило выявить определенную закономерность: развитие начальных стадий канцерогенеза происходит на фоне снижения тироксинсинтезирующей функции щитовидной железы за счет антителозависимого подавления активности тиреопероксидазы, несмотря на усиление центрогенных влияний и увеличение содержания в крови ТТГ.

Указанные сдвиги гормонального баланса остаются стабильными на поздних стадиях развития папиллярной формы РЩЖ.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Особенностью гормональных изменений при папиллярной форме РЩЖ на I–II и III–IV стадиях развития опухолевого процесса является снижение содержания в крови тироксина. В то же время уровень тиреотропного гормона в крови остается стабильно высоким при папиллярной форме РЩЖ на различных стадиях распространения неоплазии.

2. Дефицит синтеза тироксина при папиллярной форме РЩЖ не связан с изменениями характера центрогенных стимулирующих влияний со стороны аденогипофиза на гормонопродуцирующие клетки щитовидной железы: в динамике распространения неоплазии сохраняется принцип обратной связи между уровнями гормонов щитовидной железы и аденогипофиза, когда падение содержания тироксина оказывает выраженный стимулирующий эффект на продукцию тиреотропного гормона.

3. Подавление синтеза тироксина в щитовидной железе в динамике распространения неоплазии при папиллярной форме РЩЖ обусловлено нарушением ферментативного окисления йодидных ионов йода до молекулярного в связи с аутоиммунным ингибированием активности тиреопероксидазы.

4. В динамике распространения неоплазии при папиллярной форме РЩЖ не выявлено изменений содержания в крови трийодтиронина.

### Библиографический список

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 2, прил. 1. 160 с.
2. Михнин А. Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 17–25.
3. Подвязников С. О. Рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение) // Современная онкология. 1999. Т. 1, № 2. С. 50–54.
4. Рак щитовидной железы: учеб. пособие для студ. мед. вузов и врачей-интернов/под ред. А. П. Толпинского. Петрозаводск, 2000. 17 с.
5. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications/A. Jukkola [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2004. Vol. 11. P. 571–578.
6. Берштейн Л. М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 1–8.
7. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy/R. Gorges [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 153, № 1. P. 49–55.
8. Pachucki J., Burmeister L. A. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well-differentiated thyroid cancer // Eur. J. Endocrinol. 1997. Vol. 137. P. 254–261.
9. Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей/под ред. И. М. Скударновой, Н. В. Соболевой, Н. В. Мычка. Кольцово: ЗАО «Вектор Бест», 2006. 32 с.
10. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.

### References

1. Davydov M. I. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2008g. // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN. 2010. T. 21, № 2, pril. 1. 160 s.
2. Mihnin A. E. Rak witovidnoj zhelezy: diagnostika, klassifikacija, stadirovanie // Prakticheskaja onkologija. 2007. T. 8, № 1. S. 17–25.
3. Podvjaznikov S. O. Rak witovidnoj zhelezy (klinika, diagnostika, lechenie) // Sovremennaja onkologija. 1999. T. 1, № 2. S. 50–54.
4. Rak witovidnoj zhelezy: ucheb. posobie dlja stud. med. vuzov i vrachej-internov/pod red. A. P. Tolpinskogo. Petrozavodsk, 2000. 17 s.
5. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications/A. Jukkola [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2004. Vol. 11. P. 571–578.
6. Bershtejn L. M. Rak witovidnoj zhelezy: jepidemiologija, jendokrinologija, faktory i mehanizmy kancerogeneza // Prakticheskaja onkologija. 2007. T. 8, № 1. S. 1–8.
7. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy/R. Gorges [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 153, № 1. P. 49–55.
8. Pachucki J., Burmeister L. A. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well-differentiated thyroid cancer // Eur. J. Endocrinol. 1997. Vol. 137. P. 254–261.
9. Gormony witovidnoj zhelezy: posobie dlja vrachej/pod red. I. M. Skudarnovoj, N. V. Soboлевой, N. V. Mychka. Kol'covo: ZAO «Vektor Best», 2006. 32 s.
10. Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaja V. M. Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabojevanij: rukovodstvo. M.: Medicina, 2002. 752 s.