Шаверда Елена Владимировна

Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у девушек, оперированных по поводу карциномы щитовидной железы

Изучено состояние гипофизарно-гонадной системы у девушек 14-18 лет, оперированных по поводу карциномы щитовидной железы. Основную группу составили 138 пациенток с раком щитовидной железы, которые по возрасту были разделены на 2 группы: 14-15 лет и 16-18 лет. Выявлено достоверное повышение уровня ЛГ и ФСГ у оперированных девушек по сравнению с контролем. Возраст менархе был меньше у девушек, оперированных в возрасте до 10 лет. Процент отклонений значений тестостерона у девушек 16-18 лет, оперированных до 10 лет, выше, чем у оперированных в более старшем возрасте ($p<0,05$). Выявлена прямая корреляция между активностью I131 и значениями ФСГ и эстрадиола, и обратная - между уровнем ТТГ и значениями ФСГ и тестостерона. Ключевые слова: гонадотропные и половые гормоны, менархе, радиойодтерапия, рак щитовидной железы, тироксин.

После аварии на Чернобыльской АЭС отмечался рост рака ЩЖ в детском и подростковом возрасте, в то время как в доаварийном периоде отмечались лишь единичные спорадические случаи данной патологии. В Республике Беларусь к 2001г. было прооперировано 710 детей и 211 подростков по поводу радиоиндуцированной карциномы щитовидной железы (Демидчик Е.П.). Хирургическое лечение рака щитовидной железы, последующая супрессивная терапия левотироксином и при необходимости проведение радиойодтерапии может оказывать ряд побочных эффектов на организм, в том числе и гипофизарно-гонадную систему. Объективная оценка влияния последствий достаточно агрессивной терапии рака щитовидной железы в допубертатном и пубертатном возрасте на состояние репродуктивной системы остается одной из актуальных и недостаточно изученных проблем.

При проведении исследования гонадной функции у женщин, оперированных по поводу карциномы щитовидной железы, были получены неоднозначные результаты. По данным одних авторов, не было выявлено никакого существенного влияния I131 на фертильность, вес детей при рождении [4], процент эмбриональных нарушений [5]. В то время как по данным Raymond с соавт. (8) почти у 30 % женщин в возрасте от 19 до 50 лет в течение первого года после РИТ развивалась транзиторная аменорея и повышение концентрации сывороточных гонадотропинов. В исследовании Izembart M. и соавт. [6] у женщин с нарушением менструального цикла совокупная доза радиойода была выше, чем у пациенток, имеющих регулярные менструации после терапии. Хотя доза, полученная при однократной терапии, не препятствует возникновению беременности, коэффициент выкидышей у беременных женщин в течение года после радиойодтерапии был больше, чем ожидался [4]. Процент выкидышей возрастает в 2 раза в течение первого года после операции и после лечения РИ в дозе более 100 мКю [4]. Не было отмечено нарушение фертильности у женщин, получивших кумулятивную дозу до 300 мКю, однако у 60% женщин,

получивших дозу I131 800 мКю, может развиться бесплодие [4]. По данным Ceccarelli C. [3], лечение дифференцированного рака щитовидной железы с использованием I131 может приводить к нарушениям функции яичников, способствуя сокращению продолжительности фертильной жизни и приближая естественную менопаузу. Менопаузальный возраст женщин с раком, получивших I131 и супрессивную терапию тироксином был меньше, чем таковой у пациенток с зобом, получавших только терапию тироксином. Очевидно, иррадиация I131 на яичники может вносить вклад в процесс фолликулярной атрезии, таким образом, стимулируя раннюю менопаузу [1]. Однако все проведенные исследования касались только взрослых женщин. В литературе отсутствуют данные относительно состояния гипофизарно-гонадной системы у девушек, оперированных по поводу рака щитовидной железы в детском и подростковом возрасте.

Поэтому представляло интерес оценить эффекты проведенного хирургического, медикаментозного лечения и терапии I131 на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы девушек 14-18 лет, оперированных по поводу карциномы щитовидной железы.

Материалы и методы

Было обследовано 138 девушек, оперированных по поводу рака щитовидной железы, в возрасте 14-18 лет (средний возраст 16,4±0,08 года). Контрольную группу составили 49 практически здоровых девушек соответствующего возраста из разных районов Республики Беларусь. Все обследованные были разделены на две возрастные группы: 14-15 лет и 16-18 лет. После оперативного лечения рака щитовидной железы пациентки получают супрессивную терапию тироксином и, при необходимости, радиойодтерапию (РИТ). В зависимости от вида проводимой терапии, девушки были разделены на 2 подгруппы: без РИТ и с РИТ.

Определялась концентрация ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови в 1 и 2 фазу менструального цикла 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. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с помощью t-критерия Стьюдента при наличии нормального распределения и критерия U теста Манна-Уитни. Измерение корреляционной зависимости осуществляли с использованием ранговой корреляции по Пирсону и Спирмену. Измерения считали достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Состояние функции репродуктивной системы объективно отражают срок наступления и характер менархе, особенности менструальной функции. Сроки наступления менархе весьма индивидуальны, для девочек средней полосы это 12,5-13 лет [1]. Мы проанализировали время появления менархе и особенности менструального цикла у оперированных девушек. Средний возраст менархе у девушек, получающих РИТ – 12,9±0,17 года, в подгруппе пациенток без РИТ – 12,5±0,12 года, что было достоверно раньше, чем в контрольной группе

(13,5±0,19) ($p<0,05$ для всех групп). Проведенный анализ не выявил достоверных отличий в длительности и продолжительности менструального цикла между группами. Средняя длительность цикла по группам составляла 28,1 - 28,3 дня, средняя продолжительность менструации была 5,1 –5,2 дня.

Представляло интерес изучение времени менархе и особенностей менструального цикла в зависимости от возраста на момент проведения первой операции. Мы разделили девушек на 2 группы в зависимости от возраста на момент проведения операции: оперированные в возрасте до 10 лет и старше.

У девушек, оперированных в возрасте до 10 лет, возраст менархе был меньше (средний возраст на момент первой менструации 12,5±0,21 лет), чем у пациенток, операция которым была проведена после 10-летнего возраста (12,9±0,12 лет) ($p<0,05$). Длительность и продолжительность менструального цикла не отличались между группами.

Возраст менархе не отличался между группами девушек, у которых РИТ была проведена до и после 10 лет. Отличий в течение менструального цикла в зависимости от возраста проведения РИТ также не было выявлено.

При изучении влияния супрессивной терапии, достоверных отличий в длительности и продолжительности менструального цикла у девушек в зависимости от уровня ТТГ выявлено не было.

При исследовании уровней гонадотропных и половых гормонов у девушек обеих возрастных групп в зависимости от возраста на момент проведения оперативного лечения (до 10 лет и после 10 лет) достоверных различий выявлено не было. При проведении индивидуального анализа было выявлено превышение уровня тестостерона верхней границы референтной нормы у 6 девушек (13,6%) 14-15 лет, оперированных до 10 лет, и у 1 (5,8%) – после 10 - летнего возраста. Значения ЛГ превышали норму у 8 девушек (17,4%), оперированных до 10 лет и составили 20,3±2,12 МЕ/л. В группе девушек, у которых первая операция была проведена после 10 лет, уровень ЛГ выходил за рамки нормы у 3 из 17. В возрастной группе 14-15 лет выявлена обратная корреляция между временем, прошедшим после первой операции, и значением ЛГ (-0,36, $p<0,05$), т.е. чем в более раннем возрасте девушка оперирована, тем выше уровень ЛГ.

В группе девушек старше 16 лет 26 (36,1%) больных было оперировано в возрасте до 10 лет, 46 (63,9%) – старше 10 лет. Уровень тестостерона был повышен у 5 пациенток (19,2%), оперированных до 10 лет, и у 4 (8,7 %) – оперированных в старшем возрасте ($p<0,05$). Значения ЛГ превышали норму у 4 девушек (15,3%), оперированных до 10 лет и у 6 (13,0%) – в более старшем возрасте.

Был проведен анализ показателей гонадотропных и половых гормонов у девушек с карциномой щитовидной железы в зависимости от вида получаемого лечения. Пациентки обеих возрастных групп были разделены на 2 подгруппы: с радиойодтерапией и без радиойодтерапии. Было выявлено повышение среднего уровня ЛГ в сыворотке крови девушек 14-15 лет после РИТ - 6,5±0,69 МЕ/л ($p<0,05$) и в группе без РИТ - 9,8±1,14 МЕ/л ($p<0,01$), по сравнению с контрольной группой (4,0±0,90 МЕ/л). Причем средний уровень ЛГ был выше у девушек без РИТ, чем в группе после РИТ ($p<0,05$). У девушек 16-18 лет уровни ЛГ не различались с контролем и между группами.

Уровень ФСГ был выше контрольных значений (3,7±0,45 МЕ/л) у девушек 14-15 лет в группе после РИТ - 6,4±0,72 МЕ/л и без РИТ - 5,8±1,05 МЕ/л ($p<0,05$ для всех групп по сравнению с контролем). У пациенток 16-18 лет значения ФСГ не отличались ни между группами оперированных девушек, ни с контролем.

Не было выявлено достоверных отличий в концентрации пролактина между группами сравнения девушек всех возрастов.

В связи с непараметрическим распределением значений тестостерона и эстрадиола, достоверность различий рассчитывалась с помощью критерия Манна-Уитни. Отмечалось повышение уровня общего тестостерона у пациенток 14-15 лет после РИТ (0,4±0,10 нг/мл) по сравнению с контролем (0,2±0,02 нг/мл) ($p<0,01$). Достоверных различий в значениях эстрадиола между группами и в сравнении с контролем у девушек 14-15 лет выявлено не было. У старших девушек уровень эстрадиола был достоверно выше после РИТ (58,0±13,7 нг/мл) по сравнению со значениями 37,7±2,4 нг/мл в контрольной группе ($p<0,01$).

Представляло интерес изучение гормонального статуса в зависимости от полученной активности I131. По суммарной полученной активности пациенты были разделены на 2 группы: с суммарной активностью до 5000 МБк и вторая группа - больше 5000 МБк. При анализе полученных данных мы не выявили достоверных различий в уровнях гормонов девушек, получивших активность до 5000 и больше 5000 МБк I131, ни в одной из возрастных групп. При индивидуальном анализе было обнаружено превышение референтных норм по уровню тестостерона у 2 из 10 девушек в группе 14-15 лет после получения активности РИ до 5000 МБк (2,04 и 1,54 нг/мл). В группе девушек 16-18 лет уровень тестостерона был выше референтных норм у 3 из 9 пациенток, получивших суммарную активность до 5000 МБк (1,52, 1,16 и 1,17 нг/мл), значения остальных гормонов были в пределах нормы. У пациенток после РИТ с суммарной активностью более 5000 МБк изменений в уровнях гормонов выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену, были выявлены прямые корреляции между активностью РИ и следующими показателями гормонов: ФСГ ($r=0,31$; $p<0,05$), эстрадиолом ($r=0,43$; $p<0,05$) в группе девушек 16-18 лет. Имеется обратная корреляция между уровнем пролактина и временем, прошедшим после РИТ ($r=-0,34$; $p<0,05$). Уровень пролактина увеличивается после проведения РИТ и снижается с течением времени.

Мы проанализировали показатели гипофизарно-гонадного статуса в зависимости от уровня медикаментозной компенсации L – тироксином (супрессия ТТГ, состояние эутиреоза и гипотиреоза). Достоверных различий в уровнях ЛГ в 1 фазу менструального цикла у девушек 14-15 лет в зависимости от уровня ТТГ выявлено не было. В группе девушек 16-18 лет значения ЛГ были достоверно выше при супрессии ТТГ меньше 0,3 мМЕ/л (7,3±0,47 МЕ/л) по сравнению с группой в состоянии эутиреоза (5,7±1,58 МЕ/л) ($p<0,05$). Уровень ФСГ у девушек 14-15 лет был достоверно выше в группе с супрессией ТТГ менее 0,3 мМЕ/л (7,6±0,52 и 4,7±0,96 МЕ/л соответственно) ($p<0,05$). В старшей возрастной группе значимых различий по ФСГ не выявлено. Повышение уровня ЛГ и ФСГ при супрессии ТТГ связано с гиперчувствительностью гонадотропинов к рилизинг-гормону [2, 7]. Средние значения пролактина, тестостерона и эстрадиола

достоверно не отличались в группах пациентов в состоянии эутиреоза и при супрессии ТТГ. У одной больной было выявлено увеличение эстрадиола до 360,9 нг/мл. По литературным данным при тиреотоксикозе уровень эстрогенов в плазме может в 2-3 раза превышать их уровень у здоровых женщин во все фазы менструального цикла [2].

При проведении корреляционного анализа по Спирмену была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ТТГ и следующими гормонами: ФСГ ($r=-0,37$, $p<0,05$), тестостероном ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Исследование уровня гонадотропных и половых гормонов в зависимости от принимаемой дозы тироксина у девушек в обе фазы менструального цикла не выявило достоверных различий между группами.

Выводы

1. Проведенный анализ выявил ряд признаков дисфункции гипофизарногонадной системы у девушек, оперированных по поводу рака щитовидной железы, проявляющиеся повышением уровня гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ).
2. Проведение первой операции и начало супрессивной терапии в возрасте до 10 лет оказывает влияние на функциональное состояние гипофизарногонадной системы, что подтверждается более ранним началом менархе и наличием обратной корреляции с уровнем ЛГ. Процент отклонений значений тестостерона у девушек 16-18 лет, операция которым была сделана до 10 лет, достоверно выше, чем у оперированных в более старшем возрасте ($p<0,05$).
3. Суммарная активность I131 влияет на состояние гипофизарно-гонадной системы, что подтверждается прямой корреляцией величины активности со значениями ФСГ ($r=0,31$; $p<0,05$) и эстрадиола ($r=0,43$; $p<0,05$).
4. Супрессивное состояние ТТГ коррелирует с повышенным уровнем ФСГ($r=-0,37$, $p<0,05$) и тестостерона ($r=-0,39$, $p<0,05$).
5. Группами риска по развитию дисфункции гипофизарно-гонадной системы являются:
- девушки, возраст на момент операции у которых был меньше 10 лет;
- пациентки, получившие высокую суммарную активность I131.

Литература

1. Жуковский М.А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1995. – 656 с.
2. Репродуктивная эндокринология: В 2 т. / Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина. - 1998. – Т.1 - 704с.
3. I131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. C. Ceccarelli, W. Bencivelli, D. Morciano e.a. //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol.86, №8. – P.3512-3515.
4. 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.
5. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. L. Vini, S. Hyer, A. Al-Saadi, B. Pratt. //Postgraduate Medical Journal. – 2002. – Vol.78. – P.92-93.

Репозиторий БГМУ

6. Retrospective evaluation of the dose received by the ovary after radioactive iodine therapy for thyroid cancer. M. Izembart, J. Chavaudra, B. Aubert, G.Vallee. //Eur. J. Nucl. Med. – 1992. – Vol.19, №4. – P.243-247.
7. Tanaka T., Tamai H., Kuma K K. // Metabolism. – 1981. - Vol.37. – P.323 - 326.
8. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. J.P. Raymond, M. Izembart, V. Marliac, F. Dagousset e.a. //J. Clinical. Endocr. Metab. – 1989. –Vol. 69. – P.186-190.

Репозиторий БГМУ