

УДК 612.015.39:616-089.12:611.631-006.6

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК С ОПУХОЛЯМИ ОСТАВЛЕННОГО ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ ЯИЧНИКА

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Мягкова Т.Ю., Чалабова Т.Г.,  
Адамян М.Л., Черникова Н.В.

*ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Существует тесная взаимосвязь и взаиморегуляция органов репродуктивной системы и щитовидной железы. Полемка в одной из них влечёт изменения в другой. Опухолевые процессы в яичниках, возникающих как на фоне функционирующей матки, так и в случае ее отсутствия, приводят к нарушениям функциональной активности щитовидной железы. В статье в сравнительном аспекте приводятся данные исследования уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в крови у женщин с кистами яичников и больных раком яичников в присутствии или отсутствии матки.

**Ключевые слова:** тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, рак яичников, гистерэктомия

## CHANGES IN FUNCTIONAL ACTIVITY OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH TUMORS OF OVARY LEFT AFTER HYSTERECTOMY

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Myagkova T.Y., Chalabova T.G.,  
Adamyan M.L., Chernikova N.V.

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

There is a close relationship and interactive regulation between reproductive system organs and the thyroid gland. Abnormalities in one of them results in changes in the other. Neoplastic processes in ovaries with functioning or absent uterus lead to disturbance of the functional activity of the thyroid gland. The article compares research data on levels of thyroid hormones and TSH in the blood of women with ovarian cysts and ovarian cancer with or without the uterus.

**Keywords:** thyroxine, triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, ovarian cancer, hysterectomy

Репродуктивная система человека, являясь одной из древнейших физиологических систем организма, функционирование которой определяется слаженной работой нейро-эндокринных взаимодействий. Эндокринная система, объединяющая в своем составе все железы внутренней секреции (гипофиз, гипоталамус, щитовидную железу, поджелудочную железу, надпочечники, и гонады) позволяет осуществить синхронный контроль обеспечения гомеостаза организма. При этом даже незначительные отклонения в работе одного из органов эндокринной системы, могут повлечь за собой сбой в работе других органов и значительные проблемы с репродуктивной системой [3].

Заболевания щитовидной железы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин и играют важную роль в нарушениях физиологии размножения. Как гипер- так и гипотиреоз оказывают сильное влияние на метаболизм половых гормонов [1]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к выраженным изменениям синтеза, транспорта и периферических эффектов половых гормонов. При длительном дефиците гормонов щитовидной железы повышается уровень пролактина, что впоследствии приводит к бесплодию, обусловленному хронической

ановуляцией, нарушаются процессы метаболизма эстрогенов, в частности переход эстрадиола в эстрон, что приводит к изменениям менструального цикла, бесплодию, прерыванию беременности [8]. Избыток гормонов щитовидной железы так же крайне неблагоприятно влияет на репродуктивную систему, стимулируя длительную циркуляцию женских половых гормонов в сыворотке крови, что провоцирует развитие гиперпластических процессов в эндометрии, вторичного поликистоза яичников, маточных кровотечений или аменореи (отсутствие менструаций от 3-х и более месяцев). В свою очередь в ткани щитовидной железы выявлены рецепторы половых гормонов, при этом эстрогены могут оказывать на щитовидную железу стимулирующее действие, а прогестерон – напротив, угнетающее [3]. Кроме того, функция щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с системой гипоталамус-гипофиз-яичники благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции [8]. Установлены нарушения в тиреоидном статусе больных при ряде доброкачественных и злокачественных опухолевых процессах [4,5].

Гистерэктомия (ГЭ) у женщин с функционирующими яичниками, при доброка-

чественных заболеваниях матки, неизбежно приводит к нарушению гомеостаза, срыву процессов адаптации на всех уровнях, усугублению климактерических расстройств. Она способствует нарушению сложных нейроэндокринных взаимоотношений гипоталамус – гипофиз – яичники – кора надпочечников – щитовидная железа [9]. В настоящее время особенность функционирования яичников, оставшихся без органа-мишени функция, а также возможные нарушения в эндокринной системе, следующие за гистерэктомией, изучены мало. Остается не до конца выясненной роль удаления основного органа-мишени – матки, в последующем опухолевом росте в яичниках.

Учитывая отсутствие сведений о состоянии нейрогормональной системы у пациентки с оставленными яичниками после гистерэктомии, представляет интерес исследовать показатели функциональной активности щитовидной железы у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолевыми процессами в яичниках, развивающимися в присутствии или отсутствии матки.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 74 пациентки с доброкачественными и злокачественными образованиями яичников с наличием или отсутствием матки в возрасте от 48 до 75 лет, находящиеся в менопаузе разного срока длительности. Средний возраст больных составил  $58,3 \pm 1,2$  года. В качестве контроля были обследованы 24 условно здоровые женщины. В крови проводили исследования показателей щитовидной железы:  $T_4$  (тироксин),  $T_3$  (трийодтиронин) – общие формы и  $FT_4$ ,  $FT_3$  – свободные формы, ТТГ (тиреотропный гормон). Определение гормонов крови осуществляли радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирм Иммунотех (Чехия). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента, уровень  $P < 0,05$  принимали как значимый. Получено добровольное согласие пациенток на использование результатов исследования в научных целях.

Содержание тиреоидных гормонов в крови больных с опухолевыми процессами в яичниках в зависимости от наличия или отсутствия матки

Группа	$T_3$ (нмоль/л)	$FT_3$ (pmol/l)	$T_4$ (нмоль/л)	$FT_4$ (pmol/l)	ТТГ ( $\mu$ LU/l)
Здоровые доноры n=24	$2,00 \pm 0,09$	$3,9 \pm 0,29$	$118,39 \pm 3,17$	$16,97 \pm 1,97$	$1,53 \pm 0,16$
Киста яичника при сохраненной матке n=19	$2,01 \pm 0,15$	$2,53 \pm 0,10^*$	$180 \pm 12,5^*$	$23,4 \pm 0,67^*$	$1,84 \pm 0,23$
РЯ при сохраненной матке n=19	$1,5 \pm 0,15^*$	$2,26 \pm 0,11^*$	$183 \pm 13,96^*$	$24,4 \pm 0,92^*$	$1,53 \pm 0,14$
РЯ после ГЭ n=18	$1,73 \pm 0,14$	$2,35 \pm 0,42^*$	$91,5 \pm 4,08^*$ ( $t=3,07$ )	$30,5 \pm 2,25^*$	$1,09 \pm 0,23$
Киста яичников после ГЭ n=18	$1,67 \pm 0,13^*$	$2,5 \pm 0,11^*$	$82,9 \pm 5,3^*$ ( $t=5,42$ )	$22,46 \pm 0,9^*$	$1,75 \pm 0,19$

Примечание. \* – отличие от здоровых женщин достоверно ( $p < 0,050,001$ ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследования крови, во всех группах обследованных женщин с доброкачественными или злокачественными образованиями в яичниках были выявлены нарушения тиреоидного статуса (таблица).

Уровень общего тироксина в крови оказался достоверно снижен в 1,3 раза у 83%-100% больных с опухолевыми образованиями в яичниках, оставленных после гистерэктомии (как доброкачественными, так и злокачественными). Напротив, повышенную в 1,5 раза концентрацию  $T_4$  отметили у 54-67% женщин с первичным раком яичников и доброкачественными кистами яичников, при наличии матки. При этом у 76% больных раком яичников уровень  $T_3$  оказался в 1,3 раза ниже нормы.

Щитовидная железа способна хранить большое количество готовых тиреоидных гормонов, высвобождая их в кровь очень медленно. В среднем за сутки высвобождается не более 1% имеющегося запаса  $T_3$  и  $T_4$ . Предполагается, что основным действующим гормоном является  $T_3$ , а тироксин является его предшественником – прогормоном, обеспечивающим постоянный запас гормона в малоактивной форме [1]. Все этапы синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов стимулируются ТТГ, который секретируется в гипофизе [7].

Скорость синтеза ТТГ, в свою очередь, определяется уровнем циркулирующих тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи. Уровень ТТГ в крови был снижен в 1,4 раза только у больных раком оставленных после гистерэктомии яичников. Учитывая тот факт, что у данной группы пациенток уровень  $T_4$  был ниже нормы, сниженная концентрация ТТГ демонстрирует поломку механизмов центральной регуляции у данной категории больных.

Тиреоидные гормоны в крови находятся в свободной и связанной (в основном белками) форме. Часть гормонов связана с форменными элементами крови, преимущественно эритроцитами, которые могут выполнять функцию депо Т3 и Т4 [8]. Биологически активными являются именно свободные формы, проникающие через клеточные мембраны, концентрация которых в крови значительно меньше чем связанных. Поэтому более информативным для оценки функциональной активности щитовидной железы является определение свободных фракций тиреоидных гормонов [7].

При доброкачественных кистах яичников, на фоне сохраненной матки, установлено повышение уровня FT4 в 1,4 раза, на фоне сниженного в 1,5 раза FT3. В случае, когда киста образовывалась на яичнике, оставленном после гистерэктомии, в крови уровень FT4 был повышен в 1,3 раз, а FT3 был снижен в 1,6 раз.

При раке яичников, возникшем на фоне сохраненной матки, в крови пациенток уровень FT4 был в 1,4 раза выше, а FT3, напротив, в 1,7 раза ниже показателей у здоровых доноров. В случае, когда рак яичников возникал в органе, оставленном после гистерэктомии, уровень FT4 был повышен в 1,8 раз, а концентрация FT3 в крови у этих пациенток была снижена в 1,7 раз.

Известно, что так как Т3 связан с белками менее прочно, чем Т4, его биологическая активность выше [2]. Соответственно низкий уровень FT3 у пациенток, как с доброкачественными, так и злокачественными изменениями яичников свидетельствуют о гипотиреоидном фоне. Основная часть Т3 (до 80%) поступает в кровь после ферментативного распада Т4, осуществляемого в периферических тканях под действием дейодиназы [1]. На изменения количества белков участвующие в связывании тиреоидных гормонов в крови, а также на их способность к связыванию могут влиять половые гормоны, в частности эстрогены и прогестины, различные инфекционные заболевания, поражения печени. Так, сыворотка крови беременных, а также женщин, применяющих пероральные контрацептивы, больных острым гепатитом содержит повышенные количества тироксин-связывающего глобулина с повышенным содержанием остатков сиаловых кислот. Это приводит к задержке данного белка в крови и медленной его элиминации [6]. Другими факторами, влияющими на количество и качество ТСГ в крови, могут быть сепсис и состояние после пребывания пациента в условиях искусственного кровообращения [10].

Снижение уровня свободных форм трийодтиронина, в случае не измененных концентраций общей формы Т3, у обследованных больных, может объясняться повышенным связыванием именно Т3 белка крови.

Таким образом, в данном исследовании вне зависимости от гистологической принадлежности опухолевого процесса, а также наличия или отсутствия органа-мишени матки, была установлена разбалансировка гипофизарно-тиреоидной оси нейроэндокринной системы. Это выражалось в нарушении как прямых, так и обратных связей между периферическими гормонами щитовидной железы и вырабатываемым гипофизом ТТГ. Вне зависимости от повышения (в случае процессов в яичниках в присутствии матки) или снижения уровня общего тироксина в крови (в случае опухолевых процессов в яичниках, оставленных после гистерэктомии) не были выявлены изменения ТТГ направленные на регулирование синтеза тиреоидных гормонов. В свою очередь снижение концентрации ТТГ в крови у больных раком яичников, оставленных после гистерэктомии, не привело к повышению уровня сниженного тироксина. Основным отличием опухолевых процессов возникших в яичниках, оставленных после гистерэктомии, от развивающихся в присутствии матки, оказался низкий уровень тироксина в крови, который в случае рака яичников сопровождался еще и низким содержанием ТТГ – вторичный гипотиреоз.

Также были отмечены как общие черты, так и различия в функциональной активности щитовидной железы при опухолевых процессах в яичниках, в зависимости от наличия или отсутствия матки. Общим явились разбалансировка центральной регуляции функции щитовидной железы, нарушение образования трийодтиронина из тироксина, большая степень связывания белками крови Т3. В случае опухолевых процессов яичников, оставленных после гистерэктомии, ко всему вышесказанному присоединялось изначально снижение образования тироксина, не контролируемое гипофизом.

#### Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология*. – Медицина, 2007. – 816 с.
2. Валдина Е.А. *Заболевания щитовидной железы: Руководство*. Изд. 3-е. – СПб.: Питер, 2006. – 368 с.
3. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. *Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология*. – 2004. – Т.6. – №1. – С.29-31.

4. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Владимирова Л.Ю., Анаполян В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С. Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №4 (34). – С. 52-56.
5. Козлова м.Б., Франциянц Е.М., Салатов А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7 (часть1). – С. 81-86.
6. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2011 – 416 с.
7. Лобачевская Т.В. Значение определения свободных фракций тиреоидных гормонов в сыворотке крови для диагностики функции щитовидной железы // Журнал справочник заведующего КДЛ. – 2013. – №10. – С. 75-77.
8. Семеня И.Н. Функциональное значение щитовидной железы // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т32. №2. – С.41-56.
9. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климатерию. – М.: Медицинское информационное агентство 2001. – 685 с.
10. Jirasakuldech B., Schussler G.C., Yap M.G. et al. A characteristic septin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera // J. Clin. Endocrinol.Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 3996 -3999.