

Патологія щитоподібної залози у пацієнтів з акромегалією: огляд літератури та власні дослідження

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:267-70. doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106655

Резюме. Проведено аналіз медичної наукової літератури та ретроспективний аналіз медичної документації хворих, які перебували в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з метою дослідження тиреоїдної патології у хворих на акромегалію. За даними міжнародних досліджень, найбільшу частку в структурі тиреоїдної патології хворих на акромегалію становить багатовузловий зоб, а частота випадків раку щитоподібної залози (ЩЗ) перебуває в межах від 3 до 12,5 %. Серед хворих на акромегалію, які лікувались у клініці інституту, патологія ЩЗ спостерігалась у 97,7 % пацієнтів, при цьому частка багатовузлового зоба дорівнювала 51,2 %, аутоімунного тиреоїдиту — 13,9 %, раку ЩЗ — 4,6 %. З цього випливає висновок щодо необхідності постійного моніторингу стану ЩЗ у хворих на акромегалію для своєчасної діагностики та лікування, особливо це стосується ризику розвитку раку ЩЗ.

Ключові слова: акромегалія; багатовузловий зоб; рак щитоподібної залози

Акромегалія — тяжке нейроендокринне захворювання, обумовлене хронічною гіперпродукцією соматотропного гормону (СТГ) у хворих із завершеним фізіологічним ростом, яке характеризується патологічним диспропорційним періостальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушенням морфофункціонального стану серцево-судинної, легеневої системи, периферичних ендокринних залоз і різних видів метаболізму.

Епідеміологічних даних про реальну поширеність акромегалії небагато насамперед через те, що період від появи перших ознак захворювання до встановлення діагнозу може становити від 5 до 15 років. У 80–90-х роках минулого сторіччя поширеність акромегалії оцінювалась як 40–60 випадків на 1 млн населення. Згідно з даними міжнародних реєстрів, поширеність акромегалії становить від 40 до 125 пацієнтів на 1 млн населення. Але останніми роками при застосуванні активного пошуку виникають повідомлення про значно більшу поширеність цієї патології. Наприклад, у Бельгії в 2006 р. було зареєстровано понад 100 хворих на 1 млн населення, у Німеччині — від 70 пацієнтів (за зверненням) до 1024 (при активному пошуку); в Іспанії

зафіксовано 126 хворих, Іспанії — 16–76 хворих на 1 млн [1]. На жаль, в Україні точні дані про поширеність акромегалії наразі відсутні.

Перші повідомлення про зв'язок між акромегалією та розвитком зоба припадають на 30-ті роки ХХ сторіччя. Так, у 1936 р. Herrmann et al. провели обстеження 73 хворих на акромегалію і відзначили, що майже в усіх пацієнтів спостерігався зоб [2], що був діагностований у 82,2 % пацієнтів, які лікувались з приводу акромегалії, та у 90,4 % пацієнтів з активною стадією хвороби, в той час як у контрольній групі це число становило 18,1 %. Трапляються поодинокі дослідження щодо впливу тривалості гіперсекреції СТГ на розвиток тиреоїдної патології. В 1997 р. N.W. Cheung et al. [3] встановили, що при меншій тривалості захворювання спостерігається розвиток дифузного зоба, а надалі, в умовах постійної гіперсекреції інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) і його впливу на ЩЗ, розвивається вузловий зоб. Проведені в подальшому дослідження підтвердили факт, що збільшення ЩЗ при акромегалії та розвиток вузлового/багатовузлового зоба залежать від збільшення рівня ІФР-1, оскільки було виявлено, що пацієнти з більшим рівнем ІФР-1 мають більші розміри зоба [4–6]. Метааналіз, проведений

Wolinski et al. в 2014 р. [7], продемонстрував збільшення кількості новоутворень ЩЗ у пацієнтів з акромегалією (включаючи злоякісні), порівняно із загальною популяцією (табл. 1).

Результати ретроспективного дослідження, проведеного турецькими вченими в 2014 р. [8], засвідчили, що при акромегалії найчастіше спостерігався багатовузловий еутиреоїдний зоб, а кількість випадків раку ЩЗ становила 7,8 % (табл. 2).

В аналогічному дослідженні, яке включало аналіз структури та частоти тиреоїдної патології у 106 па-

цієнтів з акромегалією, було продемонстровано, що найбільшу частку серед патології ЩЗ становив саме багатовузловий нетоксичний зоб (табл. 3) [9].

Російські дослідники [10] вивчали частоту розвитку новоутворень ЩЗ у 125 пацієнтів з акромегалією (групу контролю становили 324 особи). Отримані результати свідчили про істотне збільшення частоти захворювань ЩЗ, зокрема раку, у пацієнтів з акромегалією, особливо цей ризик підвищений у осіб чоловічої статі незалежно від віку, тривалості хвороби та рівнів ІФР-1 (табл. 4).

Таблиця 1. Метааналіз частоти раку щитоподібної залози у хворих на акромегалію (Wolinski et al., 2014)

Дослідження з групою контролю	Пацієнти з акромегалією	Випадки раку ЩЗ у групі пацієнтів з акромегалією	Контрольна група	Випадки раку ЩЗ у контрольній групі	Співвідношення
Dos Santos et al., Pituitary. 2013; 16: 109-114	124	9 (7,25 %)	263 (здорові)	2 (0,76 %)	9,5 (2,2–48,0)
Herrmann et al., Clin. Endocrinol. Diabet. 2004; 112: 225-230; retrospective	73	4 (5,5 %)	199 (здорові)	0	25,8 (1,4–486,0)
Gasperi et al., J Endocrinol. Invest 2002; 25: 240-245	258	3 (1,16 %)	150*	1 (0,66 %)	1,7 (0,2–16,9)
Popovic et al., Clin. Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 441-445; retrospective	220	3 (1,36 %)	248*	0	8,0 (0,4–155,7)
Barzilay et al., Arch Intern. Med. 1991; 151: 1629-1632; retrospective	87	2 (2,3 %)	198*	0	11,6

Примітка: * — хворі з пролактин-секретуючими аденомами.

Таблиця 2. Ретроспективний аналіз патології щитоподібної залози у 64 хворих на акромегалію (Dogan S. et al., 2014)

Багатовузловий зоб	Вузловий зоб	Токсичний багатовузловий зоб	Аденома з клітин Гюртля	Дифузний зоб	Рак ЩЗ	Нетиреоїдні хвороби
31 (48,4 %)	6 (9,4 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	9 (14,1 %)	5 (7,8 %)	11 (17,1 %)

Таблиця 3. Ретроспективний аналіз патології щитоподібної залози у 106 хворих на акромегалію (Uchoa H.V. et al., 2013)

Багатовузловий зоб	Вузловий зоб	Колоїдні кісти чи гетерогенність тканини	Дифузний зоб	Норма
34 (32,5 %)	8 (7,5 %)	22 (20,6 %)	11 (10,4 %)	31 (29 %)

Таблиця 4. Порівняльна характеристика нозологічних форм патології щитоподібної залози між досліджуваними групами за статеву ознакою (Князева О.В. та співавт., 2015)

Захворювання ЩЗ	Пацієнти з акромегалією					Група контролю				
	Група в цілому	Чоловіки, n = 40		Жінки, n = 85		Група в цілому	Чоловіки		Жінки	
		%	Абс.	%	Абс.		%	Абс.	%	Абс.
Вузловий зоб	20,8	5	12,5	21	24,7	12,3	7	7,29	33	14,47
Дифузний зоб	20	9	22,8	16	18,8	8,6	14	14,58	14	6,14
Змішаний зоб	36,8	18	45	28	32,9	6,17	7	7,29	13	5,7
Рак ЩЗ	11,2	5	12,5	9	10,5	1,85	2	2,08	4	1,75
Всього	88,8	37	92,5	74	87,1	29,02	30	31,24	64	28,1
Патологічні зміни не виявлені	11,2	3	7,5	11	12,9	70,98	66	68,76	164	71,9

Таким чином, аналіз існуючих закордонних досліджень щодо тиреоїдної патології у хворих на акромегалію вказує на її значну поширеність і різноманітність. В Україні стан ЩЗ при акромегалії досі не вивчався, що й обумовило проведення нашого дослідження.

Мета дослідження — оцінка частоти та розподілу нозологічних форм патології ЩЗ, частоти злоякісних новоутворень, аналіз функціонального стану ЩЗ у хворих з акромегалією на підставі ретроспективного аналізу медичної документації.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» шляхом аналізу медичної документації хворих, які обстежувались з метою встановлення/підтвердження діагнозу «акромегалія» упродовж останніх 10 років. У хворих на акромегалію досліджувався структурний і функціональний стан ЩЗ.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводилось пальпаторне й ультразвукове дослідження за стандартною методикою (апарати Toshiba SSA-580A та Ultima PA ГРИС. 941217.01343 ИЗ). Оцінювання розмірів ЩЗ за даними пальпації здійснювалося згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я 2001 року. За наявності вогнищевих утворень виконувалася тонкоголкава аспіраційна пункційна біопсія під контролем ехографії у положенні хворого лежачи на спині.

Оцінювання функціонального стану ЩЗ проводилось шляхом визначення вмісту гормонів (тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3)) у сироватці венозної крові методом радіоімунологічного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Immunotech (Чехія), за яких нормальні значення ТТГ знаходяться в інтервалі 0,17–4,05 мМО/л; vT_4 — в інтервалі 11,5–23,0 пмоль/л; vT_3 — в інтервалі 2,5–5,8 пмоль/л. Антитіла до тиреоїдної пероксидази (ТПО) також визначались радіоімунологічним методом за допомогою стандартного набору фірми Immunotech (Чехія). Нормальними вважаються значення антитіл до ТПО від 0 до 100 МО/мл.

Усім хворим на акромегалію визначались вміст СТГ та ІФР-1 за допомогою стандартних наборів фірми Immunech Bio (Чехія).

Результати

Для виконання поставлених завдань дослідження була проаналізована медична документація 86 пацієнтів з акромегалією, серед яких було 20 (23,2 %) чоловіків і 66 (76,7 %) жінок віком від 22 до 88 років (у середньому $56,8 \pm 1,54$ року). Тривалість захворювання на момент початку дослідження коливалася від 1 до 15 років і в середньому становила $6,0 \pm 1,2$ року.

Серед загальної кількості хворих у 64 (74,4 %) пацієнтів спостерігалась активна стадія захворювання, у 22 (25,6 %) пацієнтів — ремісія (після проведеного хірургічного чи комбінованого лікування).

При дослідженні структурного та функціонального стану ЩЗ було встановлено, що тільки у 2 (2,3 %) хворих із 86 обстежених не було виявлено патології ЩЗ. Решта пацієнтів мала тиреопатії, що представлені за нозологіями (табл. 5). Загалом у більшості хворих на акромегалію переважав багатовузловий еутиреоїдний зоб (51,2 %), розміри якого коливались від 11,49 до 123,34 см³ і в середньому становили $38,88 \pm 3,47$ см³. Розміри вузлових утворень коливались від 5 до 68 см³.

Обговорення

При ретроспективному вивченні цитологічних досліджень отримано такі дані: у 68,2 % випадків виявлений аденоматозний вузол або вузловий зоб з аденоматозною гіперплазією фолікулярного епітелію, у 2,3 % — вузловий зоб з Б-клітинною метаплазією, у 29,5 % — кістозно змінений вузол. Отримані нами дані підтверджують результати аналогічних іноземних досліджень [3–9], що вказують на перевагу саме багатовузлового еутиреоїдного зоба в структурі тиреоїдної патології у хворих на акромегалію. При проведенні нашого дослідження у 4 (4,6 %) хворих на акромегалію виявлено рак ЩЗ: у двох випадках — папілярну карциному, в одному випадку — фолікулярну карциному і в одному — медулярний рак.

Таблиця 5. Нозологічні форми тиреоїдної патології у хворих на акромегалію

Нозологія	Абсолютна кількість хворих	%
Багатовузловий зоб	44	51,2
Вузловий зоб	6	6,9
Дифузний еутиреоїдний зоб	6	6,9
Автоімунний тиреоїдит (з дифузною залозою та вогнищевими утвореннями)	12	13,9
Дифузний токсичний зоб	2	2,3
Післяопераційний гіпотиреоз	7	8,1
Рак ЩЗ	4	4,6
Вторинний гіпотиреоз	2	2,3
Гіпоплазія ЩЗ	1	1,2
Норма	2	2,3
Всього	86	100

Висновки

1. Патологія ЩЗ спостерігається у 97,7 % хворих на акромегалію.
2. У структурі тиреоїдної патології переважав багатовузловий еутиреоїдний зоб (51,2 %), рак ЩЗ спостерігався у 4,6 % хворих на акромегалію.
3. Постійний моніторинг стану ЩЗ у хворих на акромегалію є необхідним для своєчасної діагностики та лікування тиреопатій, особливо це актуально у зв'язку з ризиком розвитку раку ЩЗ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Pronin VS, Chubrova NA., Pronin EV, Kotliarevskaya EI. Prevalence and curative manual in acromegaly. *Meditsinskiy sovet*. 2014;11:70-4. (In Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2014-11-70-75.
2. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid disease in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(5):225-30. doi: 10.1055/s-2004-817967.
3. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 May;46(5):545-9. PMID: 9231049.
4. Scacchi M, Andrioli M, Carzaniga C. et al. Elastasonographic evaluation of thyroid nodules in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:607-13. doi: 10.1530/eje-09-0558.
5. Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH. *Insulin-like growth factor-1 stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis introduced by TSH and Graves'-IgG*. *Endocrinology*. 1986 Aug;119(2):6940-2. doi: 10.1210/endo-119-2-940.
6. Miyakawa M, Sagi M, Tsushima T, Wakai K, Shisume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly; correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Nov;67(5):215-20. doi: 10.1210/jcem-67-5-973.
7. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014 Feb;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
8. Dogan S, Atmaka A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. 2014;45(1):114-121. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
9. Uchoa HB, Lima GA, Correa LL, Vsdal AP, Cavallieri SA, Vaisman V, Buesku A, Gadelha MR. Prevalence of thyroid disease in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Brazil Endocrinol Metab*. 2013;57(9):685-90. doi: 10.1590/S0004-27302013000900003.
10. Kniazeva OV, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa. Prevalence of newly diagnosed thyroid formations. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015;11(3):34-37. (In Russian).

Отримано 20.06.2017 ■

Будьдигина Ю.В., Терехова Г.М., Болгов М.Ю., Федько Т.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Патология щитовидной железы у пациентов с акромегалией: обзор литературы и собственные исследования

Резюме. Проведен анализ медицинской научной литературы и ретроспективный анализ медицинской документации больных, находившихся в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины» с целью исследования тиреоидной патологии у больных акромегалией. По данным международных исследований, наибольшую долю в структуре тиреоидной патологии составляет многоузловой зоб, а частота случаев рака щитовидной железы (ЩЖ) колеблется от 3 до 12,5 %. Среди больных акромегалией, ле-

жившихся в клинике института, патология ЩЖ наблюдалась у 97,7 % пациентов, при этом частота случаев многоузловой зоба составила 51,2 %, аутоиммунного тиреоидита — 13,9 %, рака ЩЖ — 4,6 %. Таким образом, необходим постоянный мониторинг состояния ЩЖ у больных акромегалией для своевременной диагностики и лечения тиреопатий, особенно это касается риска развития рака ЩЖ.

Ключевые слова: акромегалия; многоузловой зоб; рак щитовидной железы

Yu. V. Buldygina, H. M. Terekhova, M. Yu. Bolgov, T. V. Fedko

V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Thyroid pathology in patients with acromegaly: review of literature and own researches

Abstract. The analysis of medical scientific literature and retrospective analysis were performed using medical documents of patients treated in the clinic of the State Institution “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine”, in order to study a thyroid pathology in acromegalic patients. In accordance with data of international studies, the multinodular goiter constitutes the biggest part in the structure of thyroid pathology of acromegalic patients, and the incidence of thyroid cancer ranges from

3 to 12.5 %. Among acromegalic patients who were treated in this clinic, the thyroid pathology was observed in 97.7 % of patients, and the part of multinodular goiter made up 51.2 %, autoimmune thyroiditis — 13.9 %, thyroid cancer — 4.6 %. It may be concluded that it is necessary to evaluate on a constant basis the condition of thyroid gland in acromegalic patients for timely diagnosis and treatment, especially in terms of thyroid cancer risk.

Keywords: acromegaly; multinodular goiter; thyroid cancer