

Репродуктивна функція у хворих на рак щитоподібної залози чоловіків

Є.В. Лучицький,
В.Є. Лучицький,
Г.А. Зубкова,
В.М. Рибальченко,
І.І. Складанна,
С.В. Гулеватий

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

Резюме. В огляді висвітлено сучасні погляди на вплив комбінованого лікування раку щитоподібної залози в чоловіків на сперматогенез і його гормональну регуляцію залежно від кількості курсів радіойодтерапії.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, чоловік, тестостерон, сперма, ФСГ, ЛГ, радіойодтерапія.

Проблеми захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і визначення підходів до їх лікування залишаються актуальними в сучасній ендокринології. Вагомого значення ці питання набувають у випадках онкологічних захворювань ЩЗ, які посідають друге місце за поширеністю серед злоякісних новоутворень ендокринної системи. Останніми десятиліттями спостерігається зростання поширеності раку ЩЗ (РЩЗ) у загальній популяції, надто серед населення, яке в дитячому віці перебувало в радіоактивно забруднених унаслідок техногенних катастроф регіонах [1-3]. Вагомими чинниками зростання показників поширеності РЩЗ, окрім техногенного впливу, є посилення уваги до даної проблеми з боку медичної спільноти, доступність і вдосконалення методів ранньої діагностики цієї патології. За даними різних реєстрів, щорічна захворюваність на РЩЗ серед чоловіків становить від 1,2 до

2,8 випадків на 100 000 населення. Загально-визнаним сучасним стандартом лікування РЩЗ є поєднання хірургічного, променевого методів і супресивної гормонотерапії. Превалюючим методом оперативного лікування РЩЗ є тотальна тиреоїдектомія, що призводить до розвитку гіпотиреозу. Ефекти впливу недостатності гормонів ЩЗ на чоловічу статеву та репродуктивну функції добре вивчено на тваринних моделях, але недостатньо — серед людей. Підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) спричиняє зменшення ваги сім'яників і сім'яних міхурців у самців шурів і кролів [4]. Експериментальний гіпотиреоз у самців шурів протягом 1 місяця призводив до вираженого погіршення сексуальної функції у вигляді відсутності лібідо та еякуляцій. Пролонгація гіпофункції ЩЗ призводила до посилення ураження сім'яників у вигляді помірних гістопатологічних порушень тестикулярної тканини, пригнічення сперматогенезу та зниження концентрації тестостерону в сироватці крові [5, 6]. Натомість у хворих на РЩЗ чоловіків після припинення приймання

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна, С.В. Гулеватий

Огляди

препаратів тироксину перед призначенням радіоактивного йоду гіпофункція ЩЗ триває короткий проміжок часу.

Після проведення хірургічного лікування у хворих на РЩЗ чоловіків загальноприйнятим є застосування препаратів радіоактивного йоду (^{131}I) для абляції резидуальної (залишкової) тканини ЩЗ [7, 8]. Тривалі результати лікування є зазвичай задовільними, надто в пацієнтів із метастазами в лімфатичних вузлах і легенях, проте ефективність і безпечність використання ^{131}I за даної патології наразі залишається предметом досліджень і дискусій, оскільки в частини пацієнтів лікування ^{131}I може призводити до пошкоджень у радіаційно чутливих органах [9], також можуть розвинути такі ускладнення, як лейкопенія, фіброз легень, гострий або хронічний сіалоаденіт, шлунково-кишкові порушення [10]. Відомо, що тестикулярна тканина посідає друге місце за ступенем радіочутливості після органів кровотворення [5]. Отже, має місце поєднаний вплив гіпотиреозу та подальшої радіонуклідної терапії на функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. За даними літератури, максимальне накопичення ^{125}I у сім'яниках мишей відбувається через 30 хв після його введення, що свідчить про високу проникність гемато-тестикулярного бар'єру для ^{125}I . Слід відзначити, що до дії ^{125}I клітини чутливі на всіх стадіях сперматогенезу. Максимальне ураження зародкових клітин сім'яників відзначено після введення ^{125}I у дозі 925 кБк. Причому виживання сперматогоній типу А, проміжних і типу В, а також прилептотенових сперматоцитів становило 40,4%, 51,4% і 24, % відповідно [4, 5].

В експерименті встановлено радіаційно зумовлене порушення контуру регуляції системи гіпофіз-гонади у вигляді пригнічення інкреторної та гаметопродукуючої функцій сім'яників на тлі хронічного надходження радіонуклідів до організму самців щурів. Дані процеси відбувалися 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 пошкодження гаметоутворюючої, з наступним поєднанням і посиленням вираженості цих патологій [4].

У декількох дослідженнях виявлено несприятливі гонадальні ефекти [11, 12] або порушення фертильності [13] в чоловіків із РЩЗ після РЙТ. Порушення гермінативних клітин відзначено в невеликій групі чоловіків із диференційованим РЩЗ після радіойодтерапії, які спостерігалися протягом 3,5 років [14]. Ці результати підтверджено в ретроспективному дослідженні інших авторів [15].

Наразі радіометаболічна терапія радіоактивним йодом є стандартом лікування диференційованого РЩЗ, а також одним із методів лікування тиреотоксикозу в США та більшості розвинених країн. Чоловіки віком до 40 років становлять близько 10% усіх таких пацієнтів. Виникає питання, чи ця терапія може викликати пошкодження фертильного потенціалу чоловіків. Більшість праць стосовно першої категорії хворих указують на ушкодження зародкового епітелію, безпосередньо пов'язані з отриманою кумулятивною дозою. Пацієнти з тиреотоксикозом зазвичай добре переносять терапію в плані ризику стерильності. Проте молоді чоловіки, хворі на РЩЗ, надто з метастазами в легенях, які отримують багаторазові курси РЙТ, мають бути інформованими про ризик стосовно їх фертильності. Тому оцінка функції яєчок є доцільною в цих пацієнтів. Якщо відзначаються порушення фертильного потенціалу, слід розглянути варіант заморожування сперми. Встановлено, що статеві залози зазнають радіаційного опромінення від вільних і йодованих білків, що циркулюють у крові, та від екскретованого із сечею радіоактивного йоду (РЙ). Після введення РЙ джерелами впливу іонізуючого опромінення яєчок є кров, сечовий міхур і кишечник, додатковим компонентом є РЙ, сконцентрований у метастазах (головним чином у тазових за їх наявності). Вплив на статеві залози в перші 3 дні після лікування РЙ може бути зменшений добром гідратацією та частим сечовипусканням і випорожненням кишечника декілька разів у перші дні [16].

Було обстежено 103 пацієнти з диференційованим РЩЗ і метастазами в лімфатичних вузлах або віддаленими метастазами (92 з папілярним і 11 із фолікулярним) віком 17-60 років, які періодично, протягом у середньому $93,7 \pm 54$ міс., отримували лікування РЙ у дозі 30-100 мСі через 45 днів після відміни

тироксину або через 15 днів після відміни трийодтироніну для абляції залишкової тканини ЩЗ і 100-150 мСі для визначення впливу радіоїодтерапії на функцію яєчок [17]. Середній показник концентрації ФСГ у сироватці крові евтиреоїдних пацієнтів на тлі приймання тироксину не відрізнявся вірогідно від середнього показника в чоловіків протягом короткого періоду гіпотиреозу після відміни тироксину ($13,2 \pm 9,7$ МОд/л vs $11,8 \pm 11,3$ МОд/л), причому не виявлено кореляції між показниками рівнів ФСГ і ТТГ ($r=0,07$). Середні рівні ФСГ у сироватці крові після лікування РЙ (кумулятивна доза РЙ у 103 пацієнтів становила в середньому 167 мСі) були вірогідно підвищеними: $15,3 \pm 9,9$ МОд/л vs $6,5 \pm 3,1$ МОд/л перед лікуванням. До того ж виявлено позитивну кореляцію між рівнями ФСГ і кумулятивною дозою РЙ, отриманою пацієнтами ($r=0,40$, $p<0,001$). Відзначено прогресивне, вірогідне зростання рівнів ФСГ у сироватці крові з підвищенням кумулятивної дози РЙ: середній рівень ФСГ становив $12,3 \pm 7,5$ МОд/л у пацієнтів із кумулятивною дозою РЙ 100 мСі, $14,2 \pm 9,6$ МОд/л — із дозою 101-200 мСі, $15,4 \pm 7,4$ МОд/л — із дозою 201-400 мСі, $18,9 \pm 10,6$ МОд/л — із дозою 401-600 мСі та $27,7 \pm 10,6$ МОд/л — із дозою >600 мСі. Значне зростання рівнів ФСГ спостерігалось в 36,8% випадків: 27,5% — серед пацієнтів, які отримали дозу 100 мСі РЙ, 29,1% — 101-200 мСі, 36,3% — 201-400 мСі, 62,5% — 401-600 мСі та 77,7% — >600 мСі. Тривале спостереження 21 пацієнта показало, що в 11 чоловіків мало місце тимчасове підвищення рівнів ФСГ понад нормальні показники протягом 6-12 міс. після лікування з поверненням до нормальних рівнів наступними місяцями, в 6 осіб рівні ФСГ були нормальними або незначно підвищеними. У 4 пацієнтів спостерігалось тривале перманентне прогресивне підвищення рівнів ФСГ у крові. Не відзначено змін рівнів тестостерону в крові обстежених перед початком і після лікування. До того ж не виявлено кореляції між рівнями тестостерону та кумулятивною дозою. У небагатьох обстежених відзначено зменшення кількості нормокінетичних сперматозоїдів. Порушення гермінативного епітелію відбувалося вже після приймання невеликих доз РЙ після 1-го курсу. Більш виражені порушення спостерігали в пацієнтів, які

приймали високі кумулятивні дози РЙ протягом декількох років. Це підтверджується чіткою кореляцією між рівнями ФСГ у сироватці крові та тотальною дозою отриманого РЙ і збільшенням відсотка пацієнтів із підвищеними рівнями ФСГ у підгрупах чоловіків, які отримали більшу дозу РЙ. Порушення сперматогенезу ставали постійними у пацієнтів, які приймали високі кумулятивні дози, а також в пацієнтів із віддаленими метастазами. Автори доходять висновку, що РЙТ хворих із РЩЗ асоційовано з тимчасовим порушенням функції гермінативних клітин яєчок, проте порушення можуть ставати постійними на тлі застосування високих доз РЙ рік за роком і можуть спричинювати значний ризик неплідності, оскільки радіація за умов акумуляції РЙ у метастазах близько до яєчок стає важливим додатковим джерелом опромінення [15, 16].

У лонгітудинальному проспективному дослідженні обстежено 25 чоловіків віком 23-73 роки з диференційованим РЩЗ, які отримували лікування РЙ [17]. Гормональні дослідження проводили перед початком і через 3, 6, 12 і 18 міс. після лікування РЙ (середня доза $9,8 \pm 0,89$ ГБк). Рівні ФСГ у сироватці крові пацієнтів перед початком лікування становили $5,4 \pm 0,77$ МОд/л, підвищувалися вірогідно через 6 міс. після курсу РЙТ до $21,3 \pm 2,4$ МОд/л ($p<0,001$) і зменшувалися до $7,4 \pm 1,3$ МОд/л через 18 міс. (коливання — $1,8-9,2$ МОд/л). Рівні інгібіну В у крові становили $178,0 \pm 25,3$ пг/мл перед початком лікування та вірогідно знижувалися до $22,2 \pm 5,5$ пг/мл ($p<0,001$) через 3 міс. після курсу, до $29,4 \pm 5,7$ пг/мл ($p<0,001$) через 6 міс. і зростали до $154,0 \pm 23,3$ пг/мл через 18 міс. (коливання в нормі — $75,0-350,0$ пг/мл). Рівні ЛГ у сироватці крові були в межах нормальних коливань як перед початком, так і через 3, 12 і 18 місяців після лікування. Натомість середній рівень ЛГ у крові був підвищеним через 6 міс. після лікування ($5,9 \pm 0,69$ МОд/л vs $2,8 \pm 0,13$ МОд/л у контролі, $p<0,001$). Середній рівень загального тестостерону в крові був вірогідно підвищеним через 12 міс. після РЙТ ($19,8 \pm 1,7$ нмоль/л, $p<0,01$) і через 18 міс. ($19,6 \pm 1,7$ нмоль/л, $p<0,01$) порівняно з показником перед початком лікування ($12,8 \pm 0,99$ нмоль/л). Коефіцієнт тестостерон/ЛГ падав від $5,8 \pm 0,66$ перед початком лікування до $3,00 \pm 36,7$ через 3 міс.

Огляди

після РЙТ ($p < 0,01$), до $3,4 \pm 0,49$ ($p < 0,01$) через 6 міс. і нормалізувався ($5,5 \pm 0,6$) через 18 міс. після приймання РЙ. Тобто, через 3 і 6 міс. після курсу РЙТ в усіх пацієнтів із РЩЗ спостерігали підвищення рівнів ФСГ і зниження рівнів інгібіну В, що відображає значні порушення сперматогенезу. Водночас відзначено компенсовану недостатність функції клітин Лейдіга. Через 18 міс. після останнього курсу РЙТ середні показники концентрації гормонів гіпофізарно-статевої системи цілком відновлювалися.

Для визначення впливу РЙТ обстежено 98 хворих на РЩЗ чоловіків репродуктивного віку (21-40 років) і 23 практично здорових чоловіків віком від 20 до 45 років [18], у яких визначали концентрації загального та вільного тестостерону (Тзаг., Тв.), естрадіолу, ЛГ, ФСГ та пролактину (ПРЛ), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), антиспермальних антитіл (АСАТ) у крові та морфофункціональні показники сперми. Дослідження проводили на передодні тиреоїдектомії, через 1 місяць після її проведення перед застосуванням радіоїодтерапії (в стані гіпотиреозу) та через 4 і 12 місяців після 1-го курсу РЙТ (доза РЙ 1,174-4,398 ГБк). Середній рівень Тзаг. у сироватці крові обстежених із РЩЗ в усі терміни обстеження не відрізнявся вірогідно від показників чоловіків контрольної групи. Середній рівень Тв. також вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в усіх групах обстежених, проте був вірогідно зниженим у пацієнтів після тиреоїдектомії. Середній рівень естрадіолу в крові був вірогідно підвищеним у пацієнтів напередодні лікування та через 3 міс. після приймання РЙ, в інших групах не відрізнявся від показника здорових чоловіків. Середні рівні ЛГ і пролактину в крові пацієнтів були нормальними в усіх групах, окрім пацієнтів після тиреоїдектомії, в яких відзначено тенденцію до зниження середнього рівня ЛГ у крові. Натомість середні рівні ФСГ вірогідно зростали у чоловіків через 3 міс. після РЙТ, хоча перед лікуванням і після тиреоїдектомії були в межах нормальних коливань, а через 12 міс. після РЙТ — навіть нижчими, ніж у контрольній групі.

На відміну від цього, в когорті чоловіків віком 17-60 років, яких спостерігали в середньому через 93,7 місяця, виявлено, що рівні ФСГ

тимчасово зростали в 36% випадків, а потім, як правило, повільно знижувалися до вихідних. У пацієнтів, які приймали кілька курсів РЙТ із найвищою сумарною дозою для лікування РЩЗ, виявлено зростання рівнів ФСГ, яке в кінцевому підсумку виявилось сталим [17].

В одному з досліджень проаналізовано вплив високих доз РЙ на фертильність у чоловіків із РЩЗ і було показано, що молоді люди з диференційованим РЩЗ після лікування високими дозами РЙ мають чудовий довгостроковий прогноз [20]. Проте інформація про вплив такого лікування на статеві залози та фертильність чоловіків є обмеженою. Автори проаналізували вплив лікування чоловіків із диференційованим РЩЗ після РЙТ на фертильність, а також оцінили безпосередні дози опромінення, отримані яєчками. Було проведено проспективне дослідження для оцінки дози опромінення яєчок у 14 пацієнтів із РЩЗ віком до 40 років, які прибули на лікування РЙ і на момент обстеження спостерігалися в клініці щонайменше 3 роки. Для проспективного дослідження функції статевих залоз у них визначали в сироватці крові рівні ФСГ, ЛГ і Тзаг. Радіаційну дозу в сім'яниках (у Гр) визначали термолюмінесцентною дозиметрією. У 122 чоловіків із медіаною спостереження 21 рік (діапазон 3-39), з яких 93 були в стадії активного спостереження, оцінювали народжуваність. Встановлено, що в 59 пацієнтів народилося 106 дітей без будь-яких серйозних вад розвитку. Решта пацієнтів не бажали мати дитину. Серед 59 пацієнтів 12 отримали одну абляційну дозу РЙ 3 ГБк, 19 — до 14 ГБк, 28 — до 44 ГБк. У 14 пацієнтів, які перебували під спостереженням, середня медіана дози опромінення для кожного яєчка становила 6,4 сГр в осіб з однією дозою РЙ 3 ГБк, 14,1 сГр після 5,5 ГБк і 21,2 сГр після 9,2 ГБк. Транзиторне підвищення в сироватці крові рівнів ФСГ після лікування радіоактивним йодом нормалізувалося протягом 9 місяців після останнього введення РЙ. Результати дослідження засвідчили, що лікування РЙ у пацієнтів із РЩЗ може призвести до тимчасового погіршення функції статевих залоз. Доза опромінення, що поглинається яєчками після одноразової абляційної дози РЙ, є набагато нижчою від пов'язаної з постійним пошкодженням зародкового епітелію, і ризик неплідності для цих

хворих є мінімальним. Пацієнти з персистуючим або метастатичним РЩЗ, які потребують декількох введень РЙ, мають більший ризик статевих ушкоджень, хоча і в цій групі не знайшли жодних доказів неплідності.

Для оцінки впливу лікування РЙ пацієнтів із диференційованим РЩЗ на функцію яєчок проведено проспективне дослідження (20 чоловіків) із комплексною андрологічною та гормональною оцінкою, дослідженням сперми та проведенням УЗД мошонки в базальних умовах і через 6 і 12 місяців після РЙТ [21]. У них визначали рівні ФСГ, ЛГ, Тзаг., морфофункціональні показники сперми (концентрація сперматозоїдів, їх рухливість) та об'єм яєчок. Результати проаналізовано в цілому по групі хворих, а потім окремо в тих, хто отримав один абляційний курс лікування (1-а гр., $n=10$), і тих, хто отримав кілька процедур (2-а гр., $n=10$). Через 6 місяців після курсу РЙТ відзначено збільшення рівнів ФСГ у крові ($8,8 \pm 1,2$ МОд/л vs $5,2 \pm 1,2$ МОд/л у контрольній групі, $p < 0,005$) і зменшення концентрації сперматозоїдів в 1 мл сперми ($28,8 \pm 7,7$ млн/мл vs $54,5 \pm 7,1$ млн/мл, $p < 0,005$) й об'єму яєчок ($15,2 \pm 3,1$ мл vs $13,7 \pm 0,8$ мл, $p < 0,005$) у цілому по групі. Через рік після курсу РЙТ у 7 пацієнтів спостерігали олігозооспермію (5 осіб у гр. 2 і 2 — в гр. 1). Автори вважають, що один абляційний курс лікування РЙ у хворих на РЩЗ справляє менший вплив на функцію яєчок, ніж кілька курсів РЙТ. Кілька курсів лікування РЙ пацієнтів із рецидивуючим або метастатичним РЩЗ можуть призвести до постійного порушення одного або декількох параметрів репродуктивного потенціалу чоловіків [21].

Обстежували також 52 чоловіків із РЩЗ через 6, 12 і 18 міс. після РЙТ ($3,7$ - $5,5$ GBq ^{131}I , середня доза $4,25$ GBq ^{131}I — група 1) і 22 чоловіків, які отримували високу кумулятивну дозу (13 - $27,7$ GBq ^{131}I , у середньому $20,3$ GBq ^{131}I — група 2) [23]. Рівні ФСГ у сироватці крові були підвищеними через 6 міс. після курсу РЙТ в усіх пацієнтів групи 1, проте через 12 міс. вони знизились і в 37 (71,2%) чоловіків нормалізувалися. Через 18 міс. рівні ФСГ були нормальними в усіх обстежених групи 1. У пацієнтів групи 2 підвищені рівні ФСГ спостерігали у 12 з 22 (54,5%) осіб, у 8 (66,7%) з них відзначено олігоспермію. Через 6 міс. після РЙТ підвищені рівні ЛГ спостерігали в

5 з 52 (9,6%) чоловіків групи 1, які нормалізувалися через 12 міс., і в 5 з 22 (22,7%) пацієнтів групи 2. Рівень тестостерону був нормальним в усіх пацієнтів. Проте автори стверджують, що РЙТ у чоловіків із РЩЗ спричиняє порушення тестикулярної функції. Тимчасове підвищення рівнів ФСГ відбувається досить часто, але через 18 міс. спостерігається їх нормалізація. Олігозооспермію виявлено в третини обстежених після високої кумулятивної дози РЙ. Натомість автори не провели дослідження сперми після терапії в цих пацієнтів і не можуть констатувати наявності перманентної інфертильності в них. Вони рекомендують таким чоловікам зберігати сперму в банку сперми, надто пацієнтам, які отримують високі дози РЙ — 14 ГБк і більше [22].

Вплив кумулятивних доз РЙ на функцію статевих залоз досліджено в чоловіків із папілярною карциномою ЩЗ [23]. Обстежено 87 чоловіків напередодні та через 2, 6 і 12 місяців після приймання РЙ. У 87,4% випадків рівні ФСГ підвищувалися після лікування та у 20,7% із них залишалися підвищеними впродовж усього періоду спостереження. Середній рівень ФСГ через 2-6 міс. після кожного курсу РЙ був вірогідно вищим за вихідний ($p < 0,01$), виявлено вірогідну кореляцію з отриманою кумулятивною дозою РЙ ($p < 0,001$). Не виявлено кореляції між рівнями ЛГ і Тзаг. у сироватці крові з дозами РЙ. Зменшення числа сперматозоїдів відзначено в 35,8% випадків, і воно зберігалось впродовж усього періоду спостереження. Підвищені рівні ФСГ корелювали з падінням числа сперматозоїдів на тлі всіх доз РЙ ($p < 0,005$). Автори стверджують, що лікування РЙ може призводити до тимчасового порушення статевої функції в чоловіків. Для зменшення несприятливих ефектів на статеві функції необхідно використовувати якнайменші дози РЙ. Подібного висновку дійшли також інші дослідники, які стверджують, що РЙТ у чоловіків із РЩЗ може спричиняти порушення тестикулярної функції, причому ці порушення асоційовано з кумулятивною дозою РЙ [24].

Проаналізовано дев'ять електронних баз даних (59 статей і 334 тези) стосовно контрольованих досліджень ефектів РЙТ у чоловіків із РЩЗ на статеву систему [25]. За початкової дози РЙ ≤ 150 mCi рівні ФСГ і ЛГ у крові

Огляди

пацієнтів зростали в період між 2-м і 6-м місяцями після РЙТ і нормалізувалися протягом 18 місяців. Концентрація Тзаг. у сироватці крові вірогідно не зменшувалася. Натомість в одному дослідженні підвищення рівнів ФСГ у крові визначено у 27% випадків для дози 351-594 мСі та у 81% для дози >594 мСі через 18 місяців після РЙТ. Накопичувальна доза ^{131}I корелювала з показниками ФСГ у довгостроковій перспективі. В іншому дослідженні приблизно в 1 з 8 чоловіків спостерігали олігозооспермію за 1 рік після курсу РЙТ. Коефіцієнти неплідності, невиношування вагітності та вроджених вад розвитку потомства були підвищеними, але слід зазначити, що дане дослідження було обмежено невеликою кількістю обстежених. Автори роблять висновок, що, за даними проаналізованих публікацій стосовно впливу терапевтичних доз РЙ у чоловіків із РЩЗ на функцію статевих залоз, порушення функції яєчок є загальним явищем протягом декількох місяців за умов використання разової терапевтичної дози РЙ. Гормональні порушення в пацієнтів, що проявлялися підвищенням рівнів ЛГ і зниженням Тзаг., зазвичай регресували протягом 18 місяців після РЙТ, якщо отримана доза РЙ була меншою від 150 мСі, але ризик розвитку сталої статевої дисфункції збільшувався у хворих на РЩЗ пацієнтів після повторного курсу РЙТ або високої сумарної дози РЙ. Тобто, застосування однієї дози РЙ (<150 мСі) не впливає вірогідно на чоловічу фертильність, але більші дози можуть призвести до неплідності в частини чоловіків. Ризик розвитку сталої дисфункції статевих залоз збільшується після декількох доз і високих кумулятивних доз РЙ. Необхідно проведення контрольованих, послідовних проспективних досліджень впливу РЙТ у хворих на РЩЗ чоловіків на функцію статевих залоз і потомство з довгостроковим спостереженням.

Значно менше досліджень стосувалися впливу лікування РЙ у чоловіків із РЩЗ на морфофункціональні показники сперми. Аналіз сперми, проведений у невеликій кількості пацієнтів, показав зниження кількості активно рухливих форм сперматозоїдів. Обстеження 493 дітей, народжених від батьків із РЩЗ, які отримували РЙТ (у середньому в дозі 141 мСі), не показало будь-якої різниці

в розвитку несприятливих результатів під час вагітності або в здоров'ї народжених дітей порівняно з показниками дітей від нелікованих батьків [15, 17].

Зниження числа сперматозоїдів перед лікуванням ^{131}I встановлено лише в 3 із 20 (15,0%) пацієнтів [26]. Постійне погіршення одного або декількох параметрів функції яєчка спостерігалось в пацієнтів, які перенесли кілька курсів РЙТ: у 50% — зменшення числа сперматозоїдів, у 40% — підвищення рівня ФСГ та об'єму яєчок, а серед тих, хто отримав одну процедуру РЙТ, — у 20% і 10% відповідно.

Зменшення числа сперматозоїдів, яке зберігалось протягом усього періоду обстеження, спостерігали в 35,8% випадків. Підвищені рівні ФСГ корелювали з падінням числа сперматозоїдів на тлі всіх доз РЙ ($p < 0,005$). Автори стверджують, що РЙТ може призводити до порушення статевої функції в чоловіків, яке є тимчасовим. Сперматогенез є надто чутливим до РЙТ, і цей ефект асоційовано з кумулятивною дозою РЙ [27]. Для зменшення несприятливих ефектів на статеві функції необхідно використовувати найменші можливі дози РЙ [28]. РЙТ у чоловіків із РЩЗ може призвести до мінущої редукції числа сперматозоїдів та їх рухливості. Ризик перманентних змін є малим для кумулятивної дози, меншої від 14 МВк.

У наших дослідженнях [19] показано, що в чоловіків із РЩЗ показники об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів (млн/мл), відсотка активно рухливих, живих і патологічних форм сперматозоїдів перед лікуванням вірогідно не відрізнялися від рекомендованих ВООЗ (2010 р.) показників, проте в них спостерігалася підвищена кількість лейкоцитів. Через 12 міс. після 1-го курсу РЙТ середні показники об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів (млн/мл), патологічних форм сперматозоїдів вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників, рекомендованих ВООЗ, проте відсоток активно рухливих і живих сперматозоїдів був нижчим, а показник лейкоспермії зростав. Необхідно відзначити, що в декількох пацієнтів із РЩЗ перед початком лікування було діагностовано азооспермію.

Вважають, що сперматогонії є найчутливішими до дії зовнішнього радіоактивного опромінення та цитотоксичних препаратів

тестикулярними клітинами [29, 30]. Після введення РЙ джерелом дії радіації на яєчка є кров, сечовий міхур і кишечник, а також додатковий компонент — ^{131}I у метастазах, розташованих у ділянці таза. Оскільки пацієнти з метастатичним РЩЗ лікуються РЙ, коли вони перебувають у гіпотиреоїдному стані, в них знижено кліренс йодиду, що призводить до пролонгованої експозиції радіації. Отже, кумулятивна доза на яєчка після приймання 100 mCi становить приблизно 50-150 rad [16]. В експериментальних дослідженнях показано, що менші дози радіоактивних ізотопів можуть асоціюватися з розвитком азооспермії [16, 31].

Результати клінічних досліджень свідчать, що підвищені рівні ФСГ у крові є найліпшими маркерами порушення гермінативних клітин у третини пацієнтів, лікованих РЙ [17]. Тривалі обстеження 21 пацієнта були надто інформативними: кожне окреме лікування РЙ було часто асоційовано з підвищенням рівнів ФСГ порівняно з вихідними та з можливим відновленням в окремих випадках. Проте повторні курси РЙТ майже безваріантно призводили до постійно підвищених рівнів ФСГ. Ці дані показують, що порушення гермінативних клітин може бути транзиторним на тлі лікування малими дозами ^{131}I — такими, які використовуються для абляції залишкової тиреоїдної тканини або лімфовузлів, але стають постійними на тлі високих кумулятивних доз. В обстежених спостерігали зниження відсотка активно рухливих форм сперматозоїдів, що підтверджує порушення гермінативних клітин, викликане високими рівнями ФСГ. Подібні результати отримано після обстеження 12 пацієнтів із метастатичним РЩЗ через 12 міс. після приймання ^{131}I [14]. Тестикулярну атрофію з відсутністю сперматогенезу відзначено в 3 пацієнтів, які прийняли кумулятивну дозу ^{131}I 458-820 mCi [33], причому у 2 із них діагностовано тазові метастази, здатні концентрувати РЙ. Автори вважають, що чоловічі гонади можуть пошкоджуватися внаслідок застосування високих доз РЙ у пацієнтів із диференційованим РЩЗ, причому порушення лімітовано гермінативним епітелієм, і вони можуть бути незворотними.

Відомо, що у випадках ідіопатичної неплідності, коли причину не вдавалося встановити, її підґрунтя становлять пошкодження ДНК

сперматозоїдів [34]. Аномалії хроматину або пошкодження ядерної ДНК сперматозоїдів можуть бути результатом порушень у процесі укладки спіралі ДНК у ході сперматогенезу або наслідком пошкоджень ДНК вільними радикалами, які викликають оксидативний стрес, що ініціює процес апоптозу. Тому фрагментація сперматозоїдів є одним із найбільш прогностично значущих показників потенціалу чоловічої фертильності [35]. Радіація може також індукувати подвійні розриви ниток ДНК [36]. Також встановлено, що високі показники розривів ниток ДНК асоціюються з неплідністю та самовільними перериваннями вагітності [37]. Утім ми знайшли лише одну працю, в якій досліджено вплив РЙТ на фрагментацію ДНК сперматозоїдів після першого та другого курсів РЙТ [38]. Дослідження проведено в 32-річного пацієнта з РЩЗ, який через 1 міс. після тотальної тиреоїдектомії отримав 150 mCi РЙ, а через 7 міс. повторно ще 150 mCi РЙ. В аналізах сперми через 3,25, 5 і 5,25 міс. після першого курсу РЙТ знизились об'єм сперми (1,3; 1,6; 1,4 мл відповідно), кількість сперматозоїдів в 1 мл і в усьому об'ємі сперми та число активно рухливих сперматозоїдів через 3,25 міс. (20%), але останні нормалізувалися через 5 і 5,25 міс. (35% і 30% відповідно). Також відзначено зменшення відсотка живих сперматозоїдів через 3,25 і 5 міс. (20% і 35%) із нормалізацією показника через 5,25 міс. (67%). Дослідження морфофункціональних показників сперми після 2-го курсу РЙТ показало, що об'єм сперми, число сперматозоїдів в 1 мл та в усьому об'ємі сперми (крім показника через 12 міс.), відсотки активно рухливих форм і живих сперматозоїдів були нормальними в усі терміни обстеження. Індекс фрагментації ДНК (ІФД), який визначає відсоткове співвідношення денатурованої ДНК до загальної та у фертильних чоловіків, становить понад 20%, в обстеженого з РЩЗ після 1-го курсу РЙТ становив 24% через 3,25 міс., а через 5 і 5,25 міс. знижувався до 12,9% і 16,5% відповідно. Через 12 міс. після 2-го курсу РЙТ показник ІФД залишався стабільно зниженим. Найнижчі рівні ІФД спостерігали через 28 і 57 міс. після 2-го курсу РЙТ (6,55% і 11,8% відповідно). Тобто, найбільші зміни ІФД сперматозоїдів спостерігали через 3,25 міс. після 1-го курсу РЙТ, а найбільші змі-

Огляди

ни морфофункціональних параметрів сперми (олігозооспермію, астенозооспермію, некро-спермію та гіпоспермію) відзначали в цього пацієнта через 3,25, 5 і 5,25 міс.

Зважаючи на той факт, що найбільша поширеність РЩЗ серед чоловічого населення України припадає на активний репродуктивний вік (понад 25 років), доцільним є вивчення впливу РЩЗ і методів його лікування на репродуктивну функцію в чоловіків. За даними літератури, РІТ у пацієнтів із РЩЗ може призводити до пошкодження гермінативних клітин, яке супроводжується підвищенням концентрації ФСГ. У більшості пацієнтів ці порушення є тимчасовими, але в частини пацієнтів, надто в тих, хто приймав декілька курсів РІТ, порушення залишаються. Практично відсутні дослідження аномалії хроматину або пошкодження ядерної ДНК сперматозоїдів, які можуть бути результатом пошкоджень ДНК вільними радикалами, які викликають оксидативний стрес, що ініціює процес апоптозу, або наслідком пошкоджень ДНК вільними радикалами. Можливо, дослідження фрагментації сперматозоїдів як одного з найбільш прогностично значущих показників потенціалу чоловічої фертильності зможе дати інформацію стосовно механізмів пошкоджуючого впливу РІ на фертильність чоловіків і підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування.

Список використаної літератури

1. Мушкачева ЕИ, Рабинович ВА, Привалов СВ, Поволоцкая ЕФ, Рыжова ВБ, Шорохова ВА, и др. Отдаленные эффекты облучения йодом-131 в детском возрасте. Мед. радиол. радиац. безопасн. 2006;51(2):51-61. (Mushkacheva GS, Rabinovich YeI, Privalov VA, Povolotskaya SV, Ryzhova YeF, Shorokhova VB, et al. Distant effects of ¹³¹I irradiation in childhood. Med radiol radiats bezopasn. 2006;51(2):51-60).
2. Тронько МД. Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України, що були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС (18 років після аварії). Світовий екологічний журнал. 2005;17(1-2):24. (Tron'ko MD. Thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine who were irradiated as a result of ChNPP accident (18 years after the accident). Svitovyi ekologichnyi zhurnal. 2005;17(1-2):24).
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
4. Карпенко НО, Лаф'яновська ЮБ, Алесіна МЮ. Морфофункціональна характеристика сперматогенезу щурів при довгостроковому внутрішньому та зовнішньому опромінуванні у малих дозах. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: збірник наукових праць. Київ, 2006;11:601-10. (Karpenko NO, Lafyanovska YuB, Alesina MYu. Morphofunctional characteristic of spermatogenesis of rats at long-term internal and external irradiation in small doses. Problemy radiatsiyanoi medytyny ta radiobiolohiyi: zbirnyk naukovykh prats. Kyiv, 2006;11:601-10).
5. Москалев ЮИ. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Москва. Энергоатомиздат. 1989; 263 с. (Moskalev YuI. Radiobiology of incorporated radionuclides. Moskva. Enerhoatomyzdat. 1989; 263 s.).
6. Weiss SR, Burns JM. The effects of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormones, testosterone and testicular morphology in adult rats. Comp Biochem Physiol. 1988;90(3):449-52.
7. Luster M, Reiners Ch. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. World J Endocr Surg. 2009;1(1):7-12.
8. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr;86(4):1447-63.
9. Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, Fantuzzi E, Pacini F, Gualdrini G, et al. Radiation dose to the testes after ¹³¹I therapy for ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 1999 Oct;40(10):1716-21.
10. Maxon HR. The role of ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer. Thyroid Today. 1993;16:1-9.
11. Ahmed SR, Shalet SM. Gonadal damage due to radioactive iodine (¹³¹I) treatment for thyroid carcinoma. Postgrad Med J. 1985 Apr;61(714):361-2.
12. Handelsman DJ, Conway AJ, Donnelly PE, Turtle JR. Azoospermia after iodine-131 treatment for thyroid carcinoma. Br Med J. 1980 Dec 6;281(6254):1527.
13. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. J Nucl Med. 1976 Jun;17(6):460-4.
14. Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (¹³¹I) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;18(5):465-72.
15. Pacini F, Elisei R, Gasperi M. Testicular function after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Ann Endocrinol. 1988;49:197.
16. Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990 Sep;19(3):685-718.
17. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med. 1994;35:418-22.
18. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med. 2000 May;27(5):503-7.
19. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Зубкова ГА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ, Гулеватий СВ, та ін. Рівні гонадотропних та статевих гормонів у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози в динаміці лікування. Ендокринологія. 2016;2:125-30. (Luchyts'kyu YeV, Luchyts'kyu VYe, Zubkova HA, Rybal'chenko VM, Skladanna II, Hulevatyy SV, et al. Levels of gonadotropic and sex hormones in men who have thyroid cancer in the dynamics of treatment. Endokrynolohiya. 2016;2:125-30).
20. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(¹³¹) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Jun;56(6):755-8.
21. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82(2):259-95.
22. Rosbrijo PW, Barroso AL, Rezende LL, Padro EL, Borges MA, Guimarras VC et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid. 2006 Jul;16(7):667-70.
23. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (¹³¹I). Hell J Nucl Med. 2004 Jan-Apr;7(1):52-5.
24. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;18(2):183-95.
25. Sawka FM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Apr;68(4):610-7.
26. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(2):295-299.
27. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (¹³¹I). Hell J Nucl Med. 2004;7:52-55.

28. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest.* 2003 Apr;26(4):372-80.
29. Shapiro E, Kinsella TJ, Makuch RW, Fraass BA, Glatstein E, Rosenberg SA, et al. Effects of fractionated irradiation on endocrine aspects of testicular function. *J Clin Oncol.* 1985 Sep;3(9):1232-9.
30. Chapman RM, Sutcliffe SB, Rees LH, Edwards CR, Malpas JS. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Retrospective study in males. *Lancet.* 1979 Feb 10;1(8111):285-9.
31. Mian TA, Suzuki N, Glenn HJ, Haynie TP, Meistrich ML. Radiation damage to mouse testis cells from [99mTc] pertechnetate. *J Nucl Med.* 1977;18(11):1116-22.
32. Erickson BH. Effect of continuous gamma-radiation on the stem and differentiating spermatogonia of the adult rat. *Mutat Res.* 1978 Oct;52(1):117-28.
33. Trunnell JB, Duffy BG Jr, Godwin JT, Peacock W, Kirschner L, Hill R. The distribution of radioactive iodine in human tissues: necropsy study in nine patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1950 Sep;10(9):1007-21.
34. Денисенко СВ, Дарий АС, Кононенко МІ, Зерова-Любимова ТЭ. Генетика репродукції. Київ: Ферзь-ТА, 2008; 652 с. (Denysenko SV, Daryi AS, Kononenko MI, Zerova-Lyubimova TE. Genetics of reproduction. Kyiv: Ferz-TA, 2008; 652 p.).
35. Чорнокульський ІС. Критерії оцінки потенціалу чоловічої фертильності. *Укр. мед. часопис.* 2013;4:154-7. (Chornokul's'kyu IS. Criteria for assessing the potential of male fertility. *Ukr med Chasopys.* 2013;4:154-7).
36. Lassmann M1, Hanscheid H, Gassen D, Biko J, Meineke V, Reiners C, et al. In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2010 Aug;51(8):1318-25.
37. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure as say as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod.* 1999 Apr;14(4):1039-49.
38. Esquerri-Lamare C, Isus F, Moinard N, Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Basic Clin Androl.* 2015;25:1-6.

(Надійшла до редакції 02.06.2017 р.)

Репродуктивна функція у чоловіків, хворих на рак щитовидної залози

Е.В. Лучицкий, В.Е. Лучицкий, А. А. Зубкова, В.М. Рыбальченко, И.И. Складанна, С.В. Гулеватый

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

Резюме. В обзоре освещены современные взгляды на влияние комбинированного лечения рака щитовидной железы у мужчин на сперматогенез и его гормональную регуляцию в зависимости от количества курсов радиойодтерапии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, мужчина, тестостерон, сперма, ФСГ, ЛГ, радиойодтерапия.

Reproductive function in men with thyroid cancer

Ye.V. Lucychsky, V.Ye. Luchytsky, H.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna, S.V. Gulevatiy

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism Academy of Medical Sciences of Ukraine

Abstract. Modern views on the effects of combined treatment of thyroid cancer in men on spermatogenesis and its hormonal regulation, depending on the number of courses of radioiodine therapy are clarified.

Keywords: thyroid cancer, male, testosterone, sperm, FSH, LH, radioiodine therapy.