



# Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

Е.Ю. Грицкевич<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, М.Р. Матуров<sup>2</sup>, А.А. Быстров<sup>3</sup>, А.А. Грицкевич<sup>4</sup>, В.О. Неудахина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ОП «Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Поликлиническое отделение); Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) и метаболических нарушений у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы (pT3N0M0) или биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного рака предстательной железы, получавших лечение агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ).

**Дизайн:** продольное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 102 пациента, завершили его 99 человек. Их средний возраст составил 69 лет (95%-ный доверительный интервал: 61,5–79,2 года). Для оценки функции ЩЖ исследовали уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4) до начала андрогендепривационной терапии (АДТ) и спустя 12 месяцев. Для оценки метаболических нарушений измеряли окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ) перед инициацией АДТ и через 3, 6 и 12 месяцев после.

**Результаты.** Зафиксированы следующие изменения исследуемых параметров: гормоны ЩЖ исходно и через 12 месяцев соответственно: ТТГ (мЕд/л): 1,67506 и 1,90684 ( $p < 0,001$ ), сТ4 (пмоль/л) — 11,6266 и 11,0555 ( $p < 0,001$ ). Метаболические параметры исходно, через 3, 6 и 12 месяцев соответственно: ОТ (см): 91,5, 95,4 (+4,2%), 96,1 (+5,0%), 96,4 (+5,4%) (для всех отличий  $p \leq 0,017$ ); ИМТ (кг/м<sup>2</sup>): 27,4, 28,2 (+2,9%), 28,4 (+3,6%), 28,4 (+3,6%) ( $p \leq 0,004$  для всех отличий, кроме различия между результатами через 6 и 12 месяцев —  $p = 0,995$ ); ОХ (ммоль/л): 5,2, 5,6 (+7,7%), 5,8 (+11,5%), 5,9 (+13,5%) (для всех отличий  $p < 0,001$ ). Статистически значимая положительная корреляция получена между динамикой уровней ТТГ и ОХ ( $R = 0,285$ ,  $p = 0,004$ ), статистически значимая отрицательная корреляция — между динамикой содержания ТТГ и сТ4 ( $R = -0,315$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** При монотерапии аЛГРГ наблюдались тенденция к увеличению ОТ, веса пациентов, рост уровня ТТГ и снижение содержания сТ4 спустя год АДТ, хотя средние показатели гормонов не выходили за рамки допустимых значений; повышался уровень ОХ. Наибольшее увеличение ОТ, ИМТ, концентрации ОХ происходило в первые 3 месяца терапии, после чего скорость их роста снижалась. Необходимы дальнейшее изучение метаболических и гормональных осложнений АДТ и расширение доказательной базы для проверки полученных данных и разработки механизмов превенции осложнений.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, функция щитовидной железы, метаболические нарушения.

**Вклад авторов:** Грицкевич Е.Ю. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Демидова Т.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Матуров М.Р., Быстров А.А. — отбор пациентов в исследование, формирование базы данных; Грицкевич А.А. — участие в написании статьи, редактирование текста; Неудахина В.О. — анализ части данных, участие в написании статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Грицкевич Е.Ю., Демидова Т.Ю., Матуров М.Р., Быстров А.А., Грицкевич А.А., Неудахина В.О. Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Докт.ру. 2020; 19(2): 56–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-56-62

Грицкевич Елена Юрьевна (автор для переписки) — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4125-2055. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>. E-mail: [genyan.7@mail.ru](mailto:genyan.7@mail.ru)

Демидова Татьяна Юльевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. Scopus Author ID: 7003771623. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

Матуров Михаил Ринатович — врач-онколог ОП «ЦАОП ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ». 105264, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 29. E-mail: [mihail.maturov@yandex.ru](mailto:mihail.maturov@yandex.ru)  
(Окончание на с. 57.)

# Assessment of Thyroid Function and Metabolic Disorders in Management of Prostate Cancer with Agonists of LH Releasing Hormone

E.Yu. Gritskevich<sup>1</sup>, T.Yu. Demidova<sup>1</sup>, M.R. Maturov<sup>2</sup>, A.A. Bystrov<sup>3</sup>, A.A. Gritskevich<sup>4</sup>, V.O. Neudakhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 4 Shkulev St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109263

<sup>2</sup> Outpatient Cancer Care Centre at Pletnev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 29 Verkhaya Pervomayskaya, Moscow, Russian Federation 105264

<sup>3</sup> Moscow Municipal Oncology Hospital No.62 of Moscow Healthcare Department (outpatient unit); 6/2 Staropetrovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation 125130

<sup>4</sup> Vishnevskiy National Medical Scientific Centre of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27 Bolshaya Serpuhovskaya Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Study Objective:** to assess thyroid function and metabolic disorders in patients with local prostate cancer (pT3N0M0) or biochemical relapse after total prostatectomy for local prostate cancer, who were treated with agonists of luteinizing hormone-releasing hormone (aLHRH).

**Study Design:** follow-up study.

**Materials and Methods.** 102 patients were enrolled to the study, 99 subjects were followed up till the study completion. The mean age was 69 years old (95% confidence range: 61.5–79.2 years old). To assess thyroid function, thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 were measured prior to and in 12 months after androgen depriving therapy (ADT). To see metabolic disorders, waist circumference (WC), body mass index (BMI), and total cholesterol (TH) were measured prior to and 3, 6 and 12 months after ADT initiation.

**Study Results.** The following changes were noted in test parameters: thyroid hormones (basic and 12 months later, respectively): TSH (mU/L): 1.67506 and 1.90684 ( $p < 0.001$ ), free T4 — 11.6266 and 11.0555 ( $p < 0.001$ ). Metabolic parameters (basic, 3, 6 and 12 months, respectively): WC (cm): 91.5, 95.4 (+4.2%), 96.1 (+5.0%), 96.4 (+5.4%) (for all differences  $p \leq 0.017$ ); BMI (kg/m<sup>2</sup>): 27.4, 28.2 (+2.9%), 28.4 (+3.6%), 28.4 (+3.6%) ( $p \leq 0.004$  for all differences, save for differences between values in 6 and 12 months —  $p = 0.995$ ); TC (mmol/L): 5.2, 5.6 (+7.7%), 5.8 (+11.5%), 5.9 (+13.5%) (for all differences  $p \leq 0.001$ ). Statistically significant positive correlation was recorded between TSH and TC dynamics ( $R = 0.285$ ,  $p = 0.004$ ), statistically significant negative correlation — between TSH and free T4 ( $R = -0.315$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** aLHRH monotherapy led to the trend of increase in WC, body mass, TSH raise and free T4 reduction one year after ADT, though mean hormone values were within acceptable range; TH demonstrated an increase. The highest increase in WC, BMI, TH was recorded within first 3 months of therapy, then the rate of increase diminished. Further study of metabolic and hormonal complications from ADT and evidence base enhancement are required in order to check the data and develop measures to prevent complications.

**Keywords:** prostate cancer, agonists of luteinizing hormone-releasing hormone, thyroid function, metabolic disorders.

**Contribution:** Gritskevich, E.Yu. — subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, statistical processing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Demidova, T.Yu. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Maturov, M.R., Bystrov, A.A. — subjects selection, database generation; Gritskevich, A.A. — participation in manuscript preparation, article reviewing; Neudakhina, V.O. — partial data analysis, participation in manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Gritskevich E.Yu., Demidova T.Yu., Maturov M.R., Bystrov A.A., Gritskevich A.A., Neudakhina V.O. Assessment of Thyroid Function and Metabolic Disorders in Management of Prostate Cancer with Agonists of LH Releasing Hormone. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 56–62. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-56-62

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ [1]. Одним из методов лечения РПЖ (при биохимическом рецидиве после оперативного вмешательства, при продвинутых стадиях) на сегодняшний день является андроген-депривационная терапия (АДТ), которая способствует увеличению выживаемости таких пациентов [2, 3].

Зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке доказана в 1941 г. (С. Huggins и соавт.), тогда же продемонстрирована эффективность гормональной терапии у пациентов с РПЖ [4].

В настоящее время с целью медикаментозной кастрации применяют агонисты или антагонисты ЛГ релизинг-гормона (ЛГРГ).

Синтетические аналоги ЛГРГ содержат замены аминокислотных остатков природного гормона — D-аминокислоты — в положении 6 и этиламидзамещающий глицин в положении 10 [5]. Такая конформация молекулы обеспечивает ей более выраженное сродство к рецепторам ЛГРГ и более длительный период полураспада, что, в свою очередь, приводит к даунрегуляции клеток гипофиза, прекращению выработки ЛГ и, как следствие, прекращению синтеза андрогенов. Механизм действия антагонистов ЛГРГ заключается в блокировании рецепторов к ЛГРГ в клетках гипофиза.

Быстров Александр Анатольевич — к. м. н. врач-онколог ГБУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Поликлиническое отделение). 125130, Россия, г. Москва, Старопетровский пр-д, д. 6, стр. 2. E-mail: bystrov@list.ru

Грицкевич Александр Анатольевич — д. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. eLIBRARY.RU SPIN: 2128-7536. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>. E-mail: grekaa@mail.ru

Неудахина Вероника Олеговна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0429>. E-mail: NeudakhinaVeronika@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 56.)

Но, несмотря на хороший прогноз при АДТ, важно помнить о неблагоприятных метаболических нарушениях, к которым она приводит [6–8]. На фоне отсутствия синтеза андрогенов гонадами сетчатая доля коры надпочечников и жировая ткань продолжают синтезировать эстрогены, что клинически проявляется такими симптомами, как гинекомастия, приливы, метаболический синдром, отличающийся от классического метаболического синдрома у лиц, не получающих АДТ. Прекращается анаболическое действие мужских половых гормонов на организм, что ведет к уменьшению мышечной массы, истончению и сухости кожи, остеопорозу, повышению инсулинорезистентности [9–11]. Врачам важно знать и осведомлять своих пациентов о побочных эффектах, а также своевременно принимать меры по профилактике и коррекции осложнений, возникающих на фоне длительной АДТ.

Некоторые из изменений, происходящих у мужчин на фоне АДТ, сходны с клиническими проявлениями, наблюдаемыми при гипотиреозе. При гипотиреозе, как и при проведении АДТ, часто диагностируют увеличение жировой массы, дислипидемию и изменения гомеостаза глюкозы [12, 13]. Кроме того, при снижении концентрации циркулирующих глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), и половых гормонов клинические проявления гипотиреоза у взрослых мужчин включают дисфункцию гонад и нарушение фертильности [14, 15].

В 2004 году были опубликованы результаты проспективного исследования по оценке функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с РПЖ, получавших только радикальную лучевую терапию, и у тех, кто получал радикальную лучевую терапию и АДТ. Первые полгода значимых различий в уровнях ТТГ, свободного Т4 (сТ4) и тиреоид-связывающего глобулина не было, но через 6 и 12 месяцев после старта терапии содержание сТ4 в группе пациентов, получавших АДТ, снизилось, при этом уровень ТТГ не повышался. В группе больных, получавших только лучевую терапию, изменения со стороны ЩЖ не отмечены [16].

Результаты другого похожего исследования, однако, не подтвердили эти данные. Всего у 2,2% мужчин, получавших АДТ, наблюдались изменения функции ЩЖ — субклинический гипотиреоз; при этом такой же результат (2% случаев зафиксированного субклинического гипотиреоза) был и в группе контроля, состоявшей из пациентов после радикальной простатэктомии без АДТ [17].

Р. Ноертманн и соавт. [18] провели расширенное исследование, посвященное этой теме. Они оценивали совместно с уровнями гормонов ЩЖ содержание тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, лептина, а также метаболические изменения в составе тела, вес и ИМТ. У пациентов на фоне АДТ происходило выраженное увеличение уровня ТТГ через 12 месяцев, которого не было в группе контроля. Эти результаты коррелировали с изменениями веса и ИМТ и были им обратно пропорциональны, но не имели никакой связи с окружностью талии (ОТ), висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину. Отмечена также прямая корреляция между концентрациями ТТГ и лептина. Уровень свободного Т3 оставался неизменным, а концентрация сТ4 через 12 месяцев возросла по сравнению с таковой в контрольной группе.

По результатам данного исследования сделан вывод, что работа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при АДТ может быть изменена, и, по-видимому, это в большей степени ассоциировано с изменениями в составе тела, а не напрямую с дефицитом андрогенов [19].

Результаты приведенных выше исследований не совсем однозначны, а работ, посвященных связи АДТ с функцией ЩЖ, на данный момент немного. На наш взгляд, эта тема нуждается в дальнейшем изучении.

**Цель исследования:** оценка функции ЩЖ и метаболических нарушений у пациентов с местно-распространенным РПЖ (pT3N0M0) или биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ, получавших лечение агонистами ЛГРГ (аЛГРГ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование вошли 102 мужчины с диагнозом местно-распространенного РПЖ (pT3N0M0) после радикального лечения или с рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ, диагностированным биохимически по уровню простатспецифического антигена (ПСА).

Полностью завершили исследование и были включены в статистический анализ 99 пациентов. Их возраст составил от 42 до 82 лет, средний возраст — 69 лет (95%-ный ДИ: 61,5–79,2 года).

Все участники проходили лечение на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» (ГБУЗ ГКБ № 57), структурного подразделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» Онкологический диспансер № 3, ГАУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Поликлиническое отделение) с 2014 г. по декабрь 2019 г. включительно.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол заседания № 185 от 20 мая 2019 г.). Все мужчины перед выполнением обследования ознакомились с информацией для пациента и после объяснения им цели и характера протокола исследования подписали информированное согласие на участие в процедурах.

Критериями включения в исследование являлись морфологически подтвержденный первичный местно-распространенный РПЖ (pT3N0M0) (n = 48) или биохимический рецидив после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ (n = 51), назначение аЛГРГ в непрерывном режиме, ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 лет.

Критерии исключения:

- метастатический РПЖ (T1-4N1M0, T1-4N0M1);
- тяжелые заболевания или патологические состояния: выраженные изменения в лабораторных анализах на момент или за 30 дней до включения в исследование;
- активная неконтролируемая инфекция, пептическая язва;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит);
- прием глюкокортикостероидов;
- одновременное лечение другими экспериментальными препаратами, противоопухолевыми препаратами (окончание терапии не менее чем за 30 дней до начала настоящего исследования);
- сомнения в комплаентности пациента.

У всех больных определяли уровни ТТГ и сТ4 перед началом АДТ и спустя 12 месяцев терапии, оценивали ИМТ и ОТ, уровень общего холестерина (ОХ) исходно и спустя 3, 6 и 12 месяцев АДТ.

Для биохимических тестов были взяты образцы крови с утра натощак. Тесты проводились в одной лаборатории. Концентрации гормонов ЩЖ определялись методом иммунохемилюминесцентного ИФА. Диапазон нормальных показателей сТ4 — 7,86–14,41 пмоль/л, сывороточного ТТГ — 0,38–5,33 мкМЕ/мл. Исследования выполнены на оборудовании UniCel DXI 800 (Beckman Coulter, США).

Андрогенная депривация подразумевала прием препаратов в постоянном режиме. Препараты ЛГРГ: гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или в дозе 10,8 мг 1 раз в 12 недель, либо трипторелин в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, либо бусерелин в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, либо лейпрорелин 7,5 мг подкожно 1 раз в 28 дней или 22,5 мг подкожно 1 раз в 12 недель.

Уровень ПСА на старте терапии существенно варьировал — от 1,67 до 423 нг/мл — и в среднем составил 42,11 нг/мл. Уровень тестостерона до начала терапии был не менее 6,0 нмоль/л, в среднем — 13,4 нмоль/л. У всех пациентов в выборке достигались целевые низкие значения тестостерона на фоне терапии (менее 1,7 нмоль/л). Уровень ПСА исследовался каждые 3 месяца и через год от начала лечения составлял в среднем 0,18 нг/мл.

Полученные данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Для парных выборок использовался t-критерий, парные сравнения проводились с помощью анализа на межгрупповые различия с течением времени по данным модели повторных измерений (MANOVA). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования 3 пациента были исключены: двое начали терапию препаратом, потенциально влияющим на результаты, один больной исключен в связи с прогрессией заболевания. Наиболее частыми побочными эффектами терапии ожидаемо были приливы, потливость, утомляемость, снижение либидо, тошнота. Гинекомастия отмечалась

у 3 пациентов. Эти нежелательные явления не требовали прекращения терапии.

Средний уровень ТТГ в начале терапии составлял 1,67 мкМЕ/мл, через 12 месяцев он повысился до 1,91 мкМЕ/мл (данная разница статистически значима,  $p < 0,001$ ) (табл. 1, рис. 1).

Как видно из таблицы 1, оба средних значения ТТГ находятся в референсном диапазоне, который составляет 0,4–4,0 мЕд/л.

Средний уровень сТ4 перед началом АДТ был 11,63 пмоль/л, спустя год он снизился до 11,05 пмоль/л (данная разница статистически значима,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 1, рис. 2).

При сравнении показателей ТТГ и сТ4 методом парных выборок разница оказалась статистически значимой (табл. 2).

У пациентов также измеряли ИМТ и ОТ в начале терапии и спустя 3, 6 и 12 месяцев. Средний ИМТ участников исследования увеличился по сравнению с первоначальным уже через 3 месяца АДТ, но через 6 и 12 месяцев менялся менее выражено (для различия между результатами через 6 и 12 месяцев  $p = 0,995$ ) (табл. 3, рис. 3).

ОТ увеличилась на 4 см за первые 3 месяца терапии и на 1 см за последующие 3 месяца. Результат измерения ОТ через 12 месяцев АДТ незначимо отличается от результатов, зафиксированных спустя полгода терапии. При этом увеличение ОТ на фоне АДТ происходило быстрее прироста ИМТ (табл. 4, рис. 4).

Анализ по показателям ИМТ и ОТ на межгрупповые различия с течением времени производился по данным модели повторных измерений (MANOVA) — различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 / Table 1

Динамика средних значений тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4)  
Dynamics of mean thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 values

| Гормоны крови / Blood hormones    | Среднее значение / Mean value | Среднеквадратичное отклонение / Mean square deviation | Среднеквадратичная ошибка среднего / Mean square error middle |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|---|
| ТТГ, мЕд/л / TSH, mU/L:           |                               |   |   |
| • исходно / basic                 | 1,67506                       | 0,624807  | 0,062795  |
| • через 12 месяцев / In 12 months | 1,90684                       | 0,756622  | 0,076043  |
| сТ4, пмоль/л / Free T4, pmol/L:   |                               |   |   |
| • исходно / basic                 | 11,6266                       | 1,19005   | 0,11960   |
| • через 12 месяцев / In 12 months | 11,0555                       | 1,18182   | 0,11878   |

Рис. 1. Динамика средних значений тиреотропного гормона (ТТГ)

Fig. 1. Dynamics of mean thyroid-stimulating hormone (TSH) values

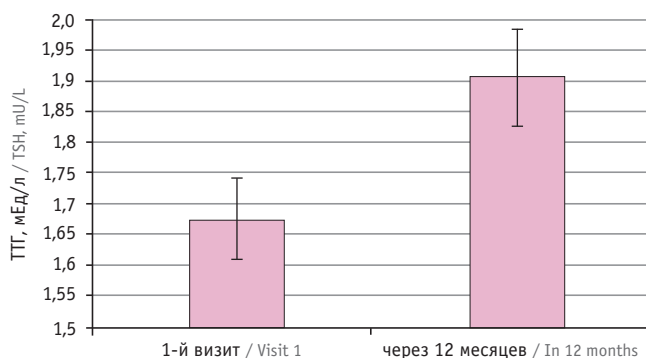


Рис. 2. Динамика средних значений свободного тироксина (сТ4)

Fig. 2. Dynamics of free T4 values

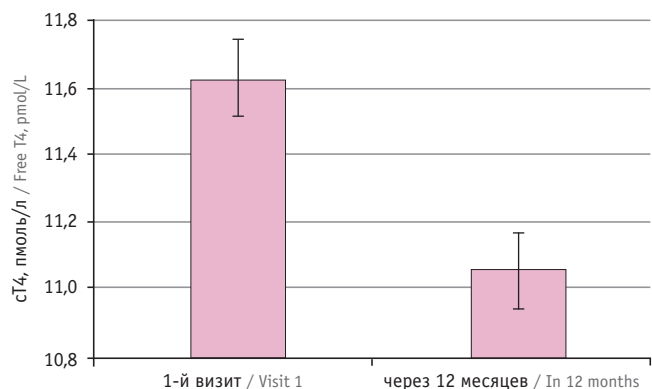




Таблица 2 / Table 2

Сравнение выборок тиреотропного гормона и свободного тироксина (сТ4) до и через 12 месяцев после начала гормонотерапии (t-критерий для парных выборок)  
Comparison of thyroid-stimulating hormone and free T4 prior to and 12 months after hormone therapy initiation (t-test for paired samples)

| Пары / Pairs                                     | t      | Степень свободы / Degree of freedom | Значение p (двустороннее) / p value (two-sided) |
|--|--------|-------------------------------------|---|
| Пара 1: ТТГ–ТТГ-12<br>Pair 1: TSH–TSH-12         | -6,104 | 98                                  | < 0,001   |
| Пара 2: сТ4–сТ4-12<br>Pair 2: free T4–free T4-12 | 5,093  | 98                                  | < 0,001   |

Таблица 3 / Table 3

Динамика средних значений индекса массы тела (ИМТ), кг/м<sup>2</sup>  
Dynamics of mean body mass index (BMI), kg/m<sup>2</sup>

| Время измерения ИМТ / BMI measurement time | Среднее значение ИМТ / Mean BMI value | Стандартное отклонение / Standard deviation |
|--|---------------------------------------|---|
| Исходно / Basic                            | 27,3926                               | 3,20147                                     |
| Через 3 месяца / In 3 months               | 28,2324*                              | 3,26779                                     |
| Через 6 месяцев / In 6 months              | 28,4070*                              | 3,31098                                     |
| Через 12 месяцев / In 12 months            | 28,3907*                              | 3,29147                                     |

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,004).

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.004).

Рис. 3. График изменения средней величины индекса массы тела (ИМТ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,004)

Fig. 3. Diagram of changes in mean body mass index (BMI) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.004)

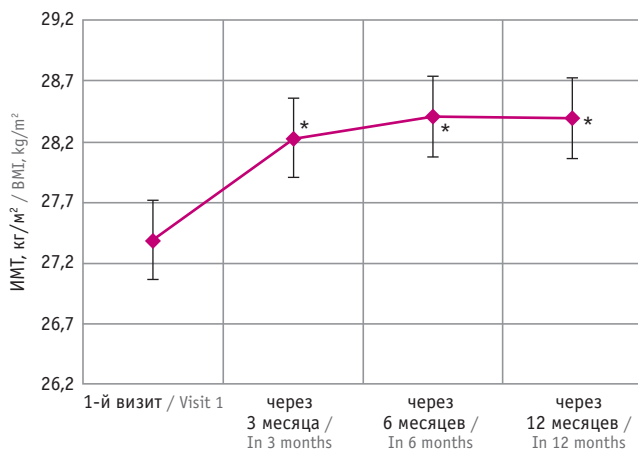


Таблица 4 / Table 4

Динамика средней величины окружности талии (ОТ), см  
Dynamics of mean waist circumference (WC) value, cm

| Время измерения ОТ / WC measurement time | Среднее значение ОТ / Mean WC value | Стандартное отклонение / Standard deviation |
|--|-------------------------------------|---|
| Исходно / Basic                          | 91,414                              | 6,5962                                      |
| Через 3 месяца / In 3 months             | 95,384*                             | 6,9850                                      |
| Через 6 месяцев / In 6 months            | 96,101*                             | 7,1235                                      |
| Через 12 месяцев / In 12 months          | 96,414*                             | 6,9781                                      |

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,017).

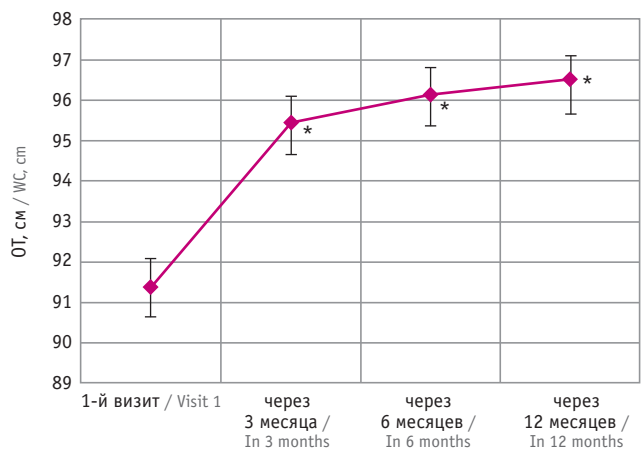
\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0,017).

Рис. 4. График изменения средней величины окружности талии (ОТ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,017)

Fig. 4. Diagram of changes in mean waist circumference (WC) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.017)



В исследовании оценивали и уровень ОХ. Выявлено, что перед началом лечения он составил 5,15 ± 0,83 ммоль/л. Через 3 месяца после начала терапии отмечено статистически значимое увеличение показателя, изменение составило 0,43 ммоль/л. Далее в течение года сохранялась тенденция к повышению значения, что представлено в таблице 5. Наиболее значительные изменения произошли в первые 3 месяца (рис. 5). За год прирост среднего значения ОХ составил 0,75 ммоль/л.

При статистическом анализе методом парных сравнений выявлена статистическая значимость изменения среднего показателя в каждой временной точке. С целью установления возможных связей мы оценили корреляцию показателей функции ЩЖ между собой и с другими параметрами (табл. б). Статистически значимая положительная корреляция получена между динамикой уровней ТТГ и ОХ (R = 0,285, p = 0,004), статистически значимая отрицательная

Таблица 5 / Table 5

Изменение средних значений общего холестерина (ОХ) с течением времени, ммоль/л  
Changes in mean total cholesterol (TC) over time, mmol/L

| Время измерения ОХ / TC measurement time | Среднее значение ОХ / Mean TC value | Стандартное отклонение / Standard deviation |
|--|-------------------------------------|---|
| Исходно / Basic                          | 5,15                                | 0,83  |
| Через 3 месяца / In 3 months             | 5,58*                               | 0,89  |
| Через 6 месяцев / In 6 months            | 5,78*                               | 0,90  |
| Через 12 месяцев / In 12 months          | 5,90*                               | 1,02  |

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

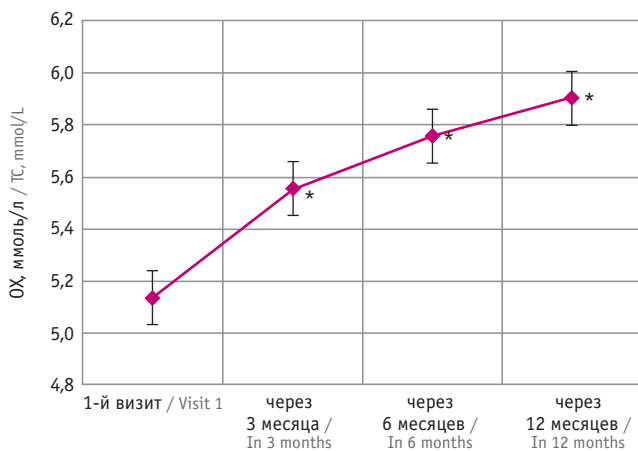
\* Statistically significant differences from basic parameter ( $p < 0,001$ ).

Рис. 5. График изменений средних значений общего холестерина (ОХ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,001$ )

Fig. 5. Diagram of changes in mean total cholesterol (TC) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter ( $p < 0,001$ )



корреляция — между динамикой содержания ТТГ и сТ4 ( $R = -0,315$ ,  $p = 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования мы отмечали увеличение уровня ТТГ и снижение содержания сТ4 спустя год андрогендепривационной терапии (АДТ), хотя средние их значения не выходят за рамки референсных. При этом наблюдается корреляция уровней ТТГ и сТ4 между собой (отрицательная) и ТТГ и уровнем общего холестерина (ОХ) (положительная).

Можно предположить, что одним из механизмов повышения уровня ОХ, посредством которого реализуются метабо-

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2018. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations. Prostate Cancer. 2018. (in Russian)]

Таблица 6 / Table 6

Корреляции изменений уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4) с динамикой других показателей  
Correlation of changes in thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 values with other parameters


| Гормоны щитовидной железы / Thyroid hormones |   | Общий холестерин / Total cholesterol | Индекс массы тела / Body mass index | Окружность талии / Waist circumference | ТТГ / TSH | сТ4 / Free T4 |
|--|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|---------------|
| ТТГ / TSH                                    | Корреляция Пирсона / Pearson correlation        | 0,285                                | 0,018                               | -0,145                                 | 1         | -0,315        |
|  | Значение р (двустороннее) / p value (two-sided) | 0,004                                | 0,860                               | 0,151                                  | -         | 0,001         |
| сТ4 / Free T4                                | Корреляция Пирсона / Pearson correlation        | 0,012                                | -0,051                              | 0,032                                  | -0,315    | 1             |
|  | Значение р (двустороннее) / p value (two-sided) | 0,906                                | 0,619                               | 0,750                                  | 0,001     | -             |

лические нарушения, являются изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. При этом также прогрессирует висцеральное ожирение, о чем говорит более значительный прирост окружности талии (ОТ) в течение года АДТ по сравнению с изменением ИМТ. Максимальное увеличение ОТ происходило в первые три месяца от начала АДТ. Однако корреляция показателей функции щитовидной железы и ИМТ и ОТ в нашей работе не выявлена.

Результаты данного исследования перекликаются с результатами, полученными R. Hoermann и соавт. [18]: наряду с повышением ИМТ зарегистрирован рост уровня ТТГ спустя 12 месяцев АДТ, — но и отличаются от конечных данных австралийского исследования тем, что зафиксировано небольшое, но статистически значимое снижение содержания сТ4, а также увеличение ОТ, позволяющее сделать вывод о прогрессировании висцерального ожирения.

Влияние гормонотерапии агонистами ЛГ рилизинг-гормона на метаболические параметры обусловлено андрогенной депривацией: резким и выраженным снижением концентраций мужских половых гормонов. Тем не менее еще раз подтверждаются изменения работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при АДТ. Требуются дальнейшие, более длительные исследования влияния гормонотерапии при лечении рака предстательной железы на метаболические параметры с целью выявления их нарушений и возможной коррекции.

2. Gamat M., McNeel D.G. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017; 24(12): T297–310. DOI: 10.1530/ERC-17-0145
3. Алферов С.М., Дарий Е.В. Роль гормональной терапии в структуре смертности пациентов с раком предстательной желе-

- зы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1(4): 221–6. [Alferov S.M., Daryi E.V. Role of hormone therapy in the mortality rate of patients with prostate cancer. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2017; 1(4): 221–6. (in Russian)]
4. Nelson W.G. Commentary on Huggins and Hodges: "Studies on Prostatic Cancer". *Cancer Res.* 2016; 76(2): 186–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3172
  5. Zhang W., van Gent D.C., Incrocci L., van Weerden W.M., Nonnekens J. Role of the DNA damage response in prostate cancer formation, progression and treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020; 23(1): 24–37. DOI: 10.1038/s41391-019-0153-2
  6. Mitsuzuka K., Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int. J. Urol.* 2018; 25(1): 45–53. DOI: 10.1111/iju.13473
  7. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Joon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175(3): 229–37. DOI: 10.1530/EJE-16-0200
  8. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Метаболический статус больных раком предстательной железы при различных режимах гормонотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(3): 26–30. [Gritskovich A.A., Medvedev V.L., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Metabolic status in patients with prostate cancer during different hormone therapy regimens. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(3): 26–30. (in Russian)]
  9. Tzortzis V., Samarinas M., Zachos I., Oeconomou A., Pisters L.L., Bargiota A. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones (Athens).* 2017; 16(2): 115–23. DOI: 10.14310/horm.2002.1727
  10. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19(1): 57–62. DOI: 10.1038/pcan.2015.50
  11. Lam T., Birzniece V., McLean M., Gurney H., Hayden A., Cheema B.S. The adverse effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer and the benefits and potential anti-oncogenic mechanisms of progressive resistance training. *Sports Med Open.* 2020; 6(1): 13. DOI: 10.1186/s40798-020-0242-8
  12. Liu J.M., Yu C.P., Chuang H.C., Wu C.T., Hsu R.J. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of autoimmune diseases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019; 22(3): 475–82. DOI: 10.1038/s41391-019-0130-9
  13. Tagliaferri V., Romualdi D., Guido M., Mancini A., De Cicco S., Di Florio C. et al. The link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp study. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175(5): 433–41. DOI: 10.1530/EJE-16-0358
  14. Wagner M.S., Wajner S.M., Maia A.L. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J. Endocrinol.* 2008; 199(3): 351–65. DOI: 10.1677/JOE-08-0218
  15. Wajner S.M., Wagner M.S., Maia A.L. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53(8): 976–82. DOI: 10.1590/s0004-27302009000800011
  16. Salmine E., Koskinen A., Backman H., Nurmi M. Effect of adjuvant androgen deprivation on thyroid function tests in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2004; 15(4): 351–6. DOI: 10.1097/00001813-200404000-00007
  17. Morote J., Esquena S., Orsola A., Salvador C., Trilla E., Cecchini L. et al. Effect of androgen deprivation therapy in the thyroid function test of patients with prostate cancer. *Anticancer Drugs.* 2005; 16(8): 863–6. DOI: 10.1097/01.cad.0000173474.82486.74
  18. Hoermann R., Cheung A.S., Milne M., Grossmann M. hypothalamic-pituitary-thyroid axis set point alterations are associated with body composition in androgen-deprived men. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(7): 874–85. DOI: 10.1210/js.2017-00057
  19. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. *Медицинский совет.* 2018; 19: 96–100. [Alexeev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Medical Council.* 2018; 19: 96–100. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100 

Поступила / Received: 18.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2020