

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Первый Московский Государственный Медицинский Университет  
им. И.М. Сеченова  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Боброва Екатерина Ивановна**

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ  
ЛОКАЛЬНОЙ, КРАНИАЛЬНОЙ И КРАНИОСПИНАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ  
ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**14.01.02 – эндокринология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Фадеев В.В.

**МОСКВА 2015**

**СОДЕРЖАНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Введение	15
1.2. Поражение гипоталамо-гипофизарной системы после КСО и КО	17
1.2.1 Влияние дозы облучения	17
1.2.2 Влияние возраста и периода наблюдения	19
1.2.3 Клинические проявления гипопитуитаризма	20
1.3 Центральный гипотиреоз после КСО и КО	21
1.3.1 Применение пробы с ТРГ и суточного ритма ТТГ в диагностике вторичного гипотиреоза	22
1.4 Первичное поражение ЩЖ при КСО и КО	29
1.4.1 Нарушение функции ЩЖ у пациентов после терапии ОЛЛ	30
1.4.2 Нарушение функции ЩЖ у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ	32
1.5 Влияние ПХТ на функцию ЩЖ	35
1.6 Узловой зоб и вторичный радиоиндуцированный рак	36
1.7 Нарушение функции ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина	39
1.7.1 Гипотиреоз	39
1.7.2 Факторы риска развития патологии ЩЖ после ЛТ на область шеи	42
1.7.3 Распространенность тиреотоксикоза после лечения ЛХ	45

1.7.4 Узловой зоб и радиоиндуцированный рак после лечения лимфомы Ходжкина	46
1.8 Патофизиология лучевого поражения ЩЖ	47
1.9 Меры по снижению риска развития патологии ЩЖ при проведении ЛТ	49
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
2.1 Критерии включения	53
2.2 Критерии исключения	54
2.3 План обследования	54
2.4 Методы обследования	55
2.4.1 Определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (Т4св), антител к тиреопероксидазе.	55
2.4.2 Инструментальные методы обследования	56
2.5 Критерии диагностики различных форм гипотиреоза	57
2.6 Характеристика пациентов из ретроспективной группы	57
2.6.1 Характеристика пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ	57
2.6.2 Характеристика пациентов после терапии ОЛЛ.	58
2.6.3 Характеристика пациентов после терапии лимфомы Ходжкина.	58
2.7 Описание группы контроля	59
2.8 Характеристика пациентов из проспективной группы	60
2.9 Статистический анализ данных	60
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ	61
3.1 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ	61
3.3 Распространенность нарушений функции щитовидной	70

железы у пациентов после лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)	
3.4 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина	72
3.5 Сравнение всех групп ретроспективного исследования по распространенности нарушений функции ЩЖ	77
3.6 Прогностическая модель вероятности развития гипотиреоза у пациентов после всех типов ЛТ	87
3.7 Результаты проспективного исследования острых нарушений функции ЩЖ после облучения области шеи.	90
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	115

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ЛХ	Лимфома Ходжкина
ЗЧЯ	Задняя черепная ямка
МБ	Медуллобластома
ЛТ	Лучевая терапия
ПХТ	Полихимиотерапия
КО	Краниальное облучение
КСО	Краниоспинальное облучение
ЩЖ	Щитовидная железа
СОД	Суммарная очаговая доза
АЭ	Апластическая эпидемия
СССС	Childhood Cancer Survivor Study
ВСССС	British Childhood Cancer Survival Study
СОРР	циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон
АВВД	адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
ОЕРА	онковин, этопозид, преднизолон, адриабластин
ВЕАСОРР	циклофосфан, адриамицин, этопозид, прокарбозин, преднизолон, винкристин, блеомицин
ОРРА	онковин, прокарбазин, преднизолон, адриабластин
СОРДАС	циклофосфамид, винкристин, преднизолон и дакарбазин предусматривает 2 введения по протоколу ОЕРА для

DAL-HD-90	мальчиков или 2 ОРРА для девочек и 4 курса СОРР
М-2000 цикловая	винкристин, циклофосфамид, цисплатин, этопозид, ломустин
М-2000 поддерживающая	винкристин, цисплатин, ломустин
НIT-91 -	винкристин, цисплатин, ломустин, метотрексат
SIOP GCT-96	винкристин, циклофосфамид, карбоплатин, этопозид, ломустин
РГИ	этопозид, карбоплатин, изофосфамид
КИ	радиационноиндицированный гипотиреоз
T4св	клиническое исследование
ТТГ	тироксин
ТРГ	Тиреотропный гормон
ГР	Тиреолиберин релизинг гормон
СТГ	Гормон роста
АКТГ	Соматотропный гормон
ТАБ	Адренкортикотропный гормон
σ	Тонкоигольная аспирационная биопсия
М	Среднеквадратичное отклонение
95% ДИ	Среднее значение 95% Доверительный интервал

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В настоящее время в мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями как среди взрослых, так и среди детского населения. В России в 1991 году распространенность онкологических заболеваний у детей составила 9,2 на 100 000 населения, а к 2006 году этот показатель вырос до 11,7, в 2012 - составил 12,2 на 100 000 населения [12]. По данным National cancer institute общая заболеваемость детской онкологией увеличивается на 0,6% в год с 2005 по 2009 год [164]. В России отмечается прирост и по отдельным нозологиям: так заболеваемость опухолями головного мозга у детей увеличилась на 19,7% за период с 2001 по 2011 год [12].

Первое место в структуре онкологических заболеваний у детей до 14 лет занимают гемобласты (44,1%), причем на долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится 55,8%. Среди солидных опухолей наиболее часто встречаются первичные опухоли ЦНС. Они составляют 32,3% [56], максимальная заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) зарегистрирована у детей в возрасте 10-14 лет – 24,1% [12].

Большой прорыв, совершённый в области детской онкологии в последние десятилетия, позволил значительно улучшить прогноз пациентов. По мировым данным смертность от онкологии среди детей снизилась на 68% за последние 40 лет: с 6,5 на 100,000 в 1969 году до 2,1 в 2009 [164]. В России в течение 10 лет (с 1992 по 2011 год) смертность от онкологических заболеваний среди детей уменьшилась с 7,0 до 3,9 на 100 000 детского населения (Давыдов М. И., 2009).

Данные национальных регистров по всему миру свидетельствуют о том, что в настоящее время происходит неуклонный рост числа молодых пациентов, успешно пролеченных от онкологических заболеваний и находящихся в длительной стойкой ремиссии. Однако такая эффективность достигается за счет

применения комбинации химиотерапии и лучевой терапии, что приводит к суммации токсичности каждого из этих методов и расширяет спектр возможных последствий [74].

Если в лечении ОЛЛ в последние годы ЛТ терапия применяется достаточно редко и в низких дозах, то при злокачественных опухолях ЦНС у детей старше 3 лет, а также у детей и подростков с лимфомой Ходжкина ЛТ остается основным методом лечения.

Поскольку молодой возраст пациентов и возможность достижения стойкой ремиссии предполагают продолжительную жизнь, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения ЛТ и ПХТ. К числу таких осложнений относятся поражения сердечно-сосудистой и дыхательной системы, вторичные злокачественные новообразования, иммунодефицит, а также эндокринные расстройства и скелетно-мышечные изменения [33].

По результатам масштабного исследования, посвященного анализу отсроченных осложнений терапии различных онкологических заболеваний детского возраста у 1713 больных, установлено, что частота отдаленных эндокринных расстройств в этой группе составила 62%, причем 37,6% были впервые диагностированы в ходе обследования [76]. По сравнению со здоровой популяцией относительный риск развития недостаточности ГР был выше в 277,8 раз, гипотиреоза в 14,3 раз, снижения половой функции в 86 раз, остеопороза в 24,7 раз [67].

В зарубежной литературе есть немало исследований [55,108,132], посвященных данной проблеме, однако в большинстве этих работ в составе одной группы оказываются смешанные по диагнозу и по методам лечения пациенты. Таким образом, необходимо выявить факторы риска развития эндокринных нарушений применительно к конкретному методу ЛТ. Исследования, касающиеся острых нарушений функции цитовидной железы (ЩЖ) после лучевой терапии опухолевых заболеваний, в России не проводилось, а в зарубежной литературе

представлено лишь несколько работнебольших по количеству включенных пациентов.

### **Цель исследования**

Провести сравнительный анализ распространенности морфо-функциональных нарушений ЩЖ у пациентов, получивших различные варианты лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Оценить частоту развития острых нарушений функции ЩЖ после ЛТ на область шеи.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить частоту развития патологии ЩЖ при применении различных вариантов ЛТ (краниальное облучение, краниоспинальное облучение, лучевая терапия на область шеи) как между группами, так и с группой контроля.
2. Выявить факторы риска развития нарушений функции ЩЖ в отдаленном периоде после ЛТ.
3. На основании выявленных факторов риска построить прогностическую модель вероятности развития гипотиреоза у пациентов, перенесших ЛТ.
4. Исследовать состояние ЩЖ у больных с лимфомой Ходжкина в остром периоде после прямого облучения области шеи.

### **Научная новизна работы**

Впервые в отечественной практике оценена частота развития острого лучевого поражения ЩЖ у пациентов, получивших прямое облучение на область шеи. Оценена степень влияния различных видов ЛТ, применяемых в составе комплексного лечения детской онкологии, на морфо-функциональное состояние

ЩЖ. Определены факторы риска развития патологии ЩЖ. Построена прогностическая модель развития гипотиреоза у пациентов, перенесших ЛТ.

### **Практическая значимость**

В работе показано, что в результате ЛТ и ПХТ опухолей, локализованных вне гипоталамо-гипофизарной системы, нарушения функции ЩЖ наблюдаются у 58,3% больных, в то время как у пациентов после комплексного лечения ЛХ, ОЛЛ эти показатели значимо не отличаются от здоровой популяции. У пациентов после лечения лимфомы Ходжкина повышен риск развития вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ.

Столь высокая частота поражения щитовидной железы диктует необходимость активного наблюдения специалистом-эндокринологом всех больных, получавших химиолучевое лечение опухолей мозга, и больных после лечения лимфомы Ходжкина, получивших ЛТ на область шеи и средостения.

Выявлены основные факторы риска развития гипотиреоза у больных после КСО, узлового зоба у пациентов после прямого облучения области шеи и средостения, на основании чего построена прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность развития гипотиреоза у конкретного пациента. Это позволит врачу определиться со сроками дальнейшего обследования в отношении нарушений функции ЩЖ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Краниоспинальное облучения у детей оказывает максимальное поражающее воздействие на тиреоидную ось, приводя к развитию гипотиреоза у 58,3% (35,4% - первичный, 4,2% - центральный, 32,14% - смешанный) пациентов в среднем через 3 года после завершения лечения.

2. Факторами риска развития гипотиреоза после краниоспинального облучения являются младший возраст на момент заболевания и меньший объём ЩЖ на момент обследования.
3. Краниальное и прямое облучение на область шеи в детском возрасте не приводит увеличению заболеваемости гипотиреозом по сравнению с группой контроля в среднем через 10 лет после завершения лечения.
4. В раннем периоде после лучевой терапии на область шеи и средостения лучевой тиреоидит с развитием транзиторного тиреотоксикоза отмечается в 13,6% случаев.

### **Апробация работы**

Результаты работы были представлены на научно-практических конференциях: на 15-ом Европейском конгрессе эндокринологов (15th European Congress of Endocrinology Италия) в 2011 году, на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва) в 2012 году, на Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва) в 2014 году.

### **Реализация результатов работы**

Описанные методы лечения были внедрены в работу клиники эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоял в обследовании пациентов, анализе представленной медицинской документации, наблюдении за пациентами в период проведения проспективной части исследования, а также в статистическом анализе полученных данных.

## Публикации

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, 5 из них в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Боброва Е.И., Сотников В.М., Павлова М.Г., Фадеев В.В. Нарушение функции щитовидной железы у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина // Клиническая и экспериментальная тиреодология.- 2012.- №4 (8).- С. 27-31
2. Боброва Е.И., Сотников В.М., Павлова М.Г., Фадеев В.В., Пронин В.С. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2013. - №3 (9). - С. 15-20
3. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Фадеев В.В., Сотников В.М. Пархоменко Р.А. Гипотиреоз в исходе краниального и краниоспинального облучения // Клинико-экспериментальная тиреодология. – 2013. - №4 (9). - С.15-19
4. Боброва Е.И., Фадеев В.В., Сотников В.М., Павлова М.Г., Сыч Ю.П., Семочкин С.В., Пархоменко Р.А., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г. Морфо-функциональные нарушения функции щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний // Клинико-экспериментальная тиреодология. – 2014. - №3 (10). - С. 45-52
5. Боброва Е.И., Фадеев В.В., Сотников В.М., Павлова М.Г., Сыч Ю.П. Нарушения функции щитовидной железы в остром периоде после лучевой терапии на область шеи //Клинико-экспериментальная тиреодология. – 2015. - №1 (11). - С. 55-57
6. Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sych Y.P., Fadeev V.V. Thyroid dysfunction following cranial and craniospinal radiation in young adults // Abstract book of 15th European Congress of Endocrinology – 2012. – P 1523
7. Боброва Е.И.Сыч Ю.П., Павлова М.Г., Фадеев В.В. Нарушение функции щитовидной железы у пациентов, получивших краниальное и краниоспинальное облучение в детском и подростковом возрасте //

Сборник тезисов VI Всероссийского эндокринологического конгресса. – М. - 2014. – С.319

8. Губернаторова Е.Е., Боброва Е.И., Юдина А.Е., Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Казначеева Т.В., Мазеркина Н.А., Тенедиева В.Д., Желудкова О.Г., Сыч Ю.П. Эндокринные последствия краниального и краниоспинального облучения в детском и молодом возрасте // I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам, III Всероссийская конференция по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». — Москва 21-23 июня 2012. – С. 16

9. Губернаторова Е.Е., Боброва Е.И., Юдина А.Е., Павлова М.Г., Целовальникова Т.Ю., Казначеева Т.В., Мазеркина Н.А., Тенедиева В.Д., Сыч Ю.П., Желудкова О.Г. Градация эндокринных и репродуктивных последствий в соответствии со шкалой СТС (Common Toxicity Criteria) у пациентов, перенёвших в детском и молодом возрасте лечение по поводу острых лейкозов и опухолей задней черепной ямки // «Научная дискуссия: вопросы медицины»: материалы II международной заочной научно-практической конференции. (18 июня 2012 г.) — Москва: Изд. «Международный центр науки и образования», 2012. — С. 14-24

10. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Фадеев В.В., Сотников В.М. Морфо-функциональные нарушения ЩЖ у пациентов после лучевой терапии опухолевых заболеваний // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2014. -С. 238

11. Павлова М.Г., Губернаторова Е. Е., Боброва Е.И., Юдина А.Ю., Целовальникова Т.Ю., Мазеркина Н.А., Казначеева Т.В., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Желудкова О.Г. Эндокринные последствия комплексной терапии злокачественных опухолей задней черепной ямки и острых лимфобластных лейкозов в детском и молодом возрасте //Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2014. – С. 278

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, описания результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал включает 20 таблиц, 24 рисунка и диаграммы. Список используемой литературы содержит 165 источников; из них 12 отечественных, 153 зарубежных.

## Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Введение

По данным за 2013 год в мире из 1,65 млрд детей у 200 тыс. выявлено какое-либо злокачественное новообразование[164].

В структуре онкологических заболеваний детского возраста первое место занимают лейкозы, в частности ОЛЛ. Из солидных опухолей в детском возрасте наиболее часто встречаются первичные опухоли ЦНС, которые составляют около 20%[68]. Чаще всего (в 45% - 55% случаев) опухоли мозга у детей локализуются в задней черепной ямке (ЗЧЯ) и представлены астроцитомой и медуллобластомой (МБ), которые составляют около 40% всех опухолей ЗЧЯ и 10-20% от всех опухолей ЦНС [34].

Еще одним из часто встречающихся онкозаболеваний у детей и подростков является лимфома Ходжкина. В России в 2009 году зарегистрировано 3214 первичных больных с диагнозом ЛХ, что составило 15,5% всех первичных больных злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани и 0,71% всех онкологических больных. Максимальная заболеваемость приходится на возраст 0-19 лет и составляет 1,3 на 100 000 населения. [12]

Большой прогресс в лечении достигнут у больных со злокачественными опухолями головного мозга. Так, по данным Национального Института рака США, общая пятилетняя выживаемость в середине 1970-хг. составляла всего 58 %, в то время как в 2002-2008 годах этот показатель вырос 83%, при ряде нозологий, таких как лимфогрануломатоз и опухоль Вильмса, пятилетняя выживаемость в специализированных центрах по данным на 2011 год превышает 90 % [115,164]. В России более 75% детей, перенесших онкологическое заболевание, успешно завершают лечение и переходят в длительную ремиссию(Ратманова Г.А., 2014).Hudson M. [76] сообщает, что в США к началу XXI века популяция пролеченных от рака в детском и подростковом возрасте превысила 270000

человек, при этом среди проживших после лечения 5 и более лет - 14,2% имели диагноз злокачественной лимфомы.

Это стало возможным благодаря внедрению комплексных программ терапии: использованию различных комбинаций хирургического лечения, ЛТ и ПХТ, а также повышению качества поддерживающего наблюдения.

В настоящее время краниальное и краниоспинальное облучение применяется в составе комплексной терапии первичных опухолей головного мозга, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, назофарингиальных опухолей, опухолей основания черепа, лица и шеи, а также для профилактики нейролейкемии у больных острым лимфобластным лейкозом и при тотальном облучении перед пересадкой костного мозга.

Впервые лучевая терапия для лечения пациентов с опухолями мозга была предложена Кушингом в 1920-ых годах. С тех пор существенно изменились и схемы облучения, и аппараты, на которых проводится процедура. Так, на смену кобальтовым пластинам (источникам высокоэнергетического гамма-излучения) пришли линейные ускорители (генерирующие фотоны), которые позволяют проводить облучение под разными углами и направлять высокоэнергетический поток непосредственно к опухолевым клеткам. Но даже на современном уровне развития радиологии более 62 % больных, получавших в детстве лечение по поводу злокачественного новообразования, имеют те или иные поражения различных органов и систем: когнитивные нарушения, эндокринные расстройства, задержку роста, сердечно-сосудистые нарушения, хронический гепатит, вторичные опухоли [63]. В последней работе Sofie deFine Licht 2014 года проанализировано состояние 31,723 пациента (медиана периода наблюдения -10 лет), проживших хотя бы 1 год после завершения противоопухолевой терапии, из национальных регистров 5 скандинавских стран (Дания, Норвегия, Швеция, Финляндия и Исландия). У 3,292-х выявлено хотя бы одно эндокринное расстройство, относительный риск составил 4,8 (95%ДИ: 4,6-5,0), что значимо выше по сравнению с группой контроля [60].

## **1.2 Поражение гипоталамо-гипофизарной системы после КСО и КО**

По данным Н J Schneider et al после комплексной терапии опухолей головного мозга у 66% пациентов развиваются гормональные дефициты, из них 38% приходится на гипопитуитаризм, а у 18% эндокринные расстройства возникают в ходе первичного поражения желез внутренней секреции (гонады, ЩЖ) [132].

Наличие гипопитуитаризма является независимым фактором риска летальности и увеличивает общую смертность в 2 раза [33]. Этот показатель обусловлен увеличением частоты церебро-васкулярных заболеваний (ЦВЗ) у больных с гипопитуитаризмом, причем частота ЦВЗ их выше у женщин и гипогонадных пациентов обоего пола [17].

Выраженность гипопитуитаризма зависит от нескольких факторов: дозы и области облучения, возраста пациента на момент лечения, а также длительности наблюдения.

### **1.2.1 Влияние дозы облучения**

Говоря о схеме облучения, следует отметить, что мы имеем дело с несколькими параметрами: во-первых, суммарная очаговая доза (СОД), которая характеризует общую лучевую нагрузку; во-вторых, разовая очаговая доза (доза за 1 фракцию) и время между фракциями, за которое ткань способна восстановиться.

В целом ряде работ показана зависимость между суммарной дозой облучения и степенью гормонального дефицита. При использовании малых доз облучения (18-22 Гр), применяемых у больных с ОЛЛ в качестве профилактики нейролейкоза, чаще всего развивается изолированный СТГ-дефицит. Пангипопитуитаризм диагностируется у облученных больных при использовании суммарных доз > 45Гр, или разовых доз > 1,8Гр. С увеличением как суммарной, так и фракционной доз риск развития гипопитуитаризма пропорционально увеличивается и при 60 Гр

(дозы, применяемые при лечении краниофарингиом) почти в 90% случаев развивается пангипопитуитаризм [63]

Тяжесть пангипопитуитаризма зависит не только от суммарной, но и фракционной дозы. Для уменьшения воздействия на здоровые ткани большинство схем облучения используют дозу более 2 Гр в одну фракцию 5 раз в неделю. Увеличение разовой дозы облучения более 2 Гр (при такой же суммарной дозе) вызывает большее поражение как ткани опухоли, так и здоровой ткани [40].

Стандартной схемой, используемой при лечении опухолей головного мозга, является облучение в суммарной дозе 30-50 Гр в течение 3-5 недель.

В то же время нейротоксичность зависит от типа ткани и клеток, подвергаемых лучевому воздействию. В радиобиологии есть особый термин - «радиочувствительность», то есть вероятность гибели определенной ткани после воздействия ионизирующего облучения. Гипоталамус более радиочувствителен, чем гипофиз. При дозах краниального облучения менее 50 Гр, речь идет именно о гипоталамическом уровне поражения. Большие дозы (>60 Гр), применяемые при лечении назофарингеальных опухолей и опухолей основания черепа, вызывают поражение клеток передней доли гипофиза, приводя к быстрому развитию множественного гормонального дефицита [108].

Многие клинические исследования [45,82,39] подтвердили, что соматотропная функция гипофиза наиболее чувствительна к лучевому воздействию (изолированный СТГ дефицит возникает при краниальном облучении в дозе 18Гр), затем идет гонадотропная, кортикотропная и наиболее устойчивая - тиреотропная функция гипофиза.

Степень выраженности клинических проявлений гипопитуитаризма также нарастает по мере увеличения дозы облучения. Дозы 18-24 Гр вызывают нейросекреторную дисфункцию ГР у 30% пациентов (выявляется только по результатам функциональных проб), избыточный вес, преждевременное половое развитие (только у девочек). Дозы 30-40 Гр - изолированную недостаточность ГР, а при дозе более 40-50 Гр развивается множественная недостаточность гормонов передней доли гипофиза [159].

### 1.2.2 Влияние возраста и периода наблюдения

Вопрос о влиянии возраста в момент заболевания на поражение гипоталамо-гипофизарном воздействии остается дискуссионным [107,89].

У лиц, получающих профилактическое облучение головного мозга по поводу острого лимфобластного лейкоза в детстве, чаще выявляется СТГ недостаточность, чем у тех, кто получал облучение в более старшем возрасте [157].

При обследовании 166 [15] больных в возрасте от 6 до 80 лет, которые получали облучение по поводу опухолей головы и шеи, оказалось, что у пациентов до 15 лет СТГ-дефицит выявлялся значительно чаще, чем у взрослых. В старшей возрастной группе чаще выявлялась АКТГ и ЛГ недостаточность. [89].

В то же время дефицит АКТГ (21%), ТТГ (9%) и гонадотропинов (27%) встречался более часто или с той же частотой, что и у пациентов, получивших облучение в детском возрасте. Однако целый ряд других исследователей не выявил связи между возрастом на момент облучения и степенью выраженности гормональных нарушений [88,92].

Многие работы [91,88], выполненные в отдаленные сроки после ЛТ, показывают, что частота поражения гипоталамо-гипофизарной системы пропорционально возрастает по мере увеличения времени после завершения терапии, свидетельствуя о постепенном развитии индуцированных облучением изменений. Скорость развития дефицита гормонов также зависит от дозы облучения: более высокие дозы связаны с болеебыстрым развитием нарушений [59].

Важные данные были получены в крупном проспективном исследовании Laughtonetal [84], целью которого было оценить 4-х летний кумулятивный коэффициент заболеваемости (CI - средний риск заболеть для члена группы в течение этого периода) для ТТГ, АКТГ, СТГ-дефицитов, а также выявить влияние дозы облучения, полученной гипоталамо-гипофизарной областью, на степень выраженности этих нарушений. В исследование были включены 94 пациента с вновь диагностированными эмбриональными опухолями,

наблюдавшиеся в клинике больницы StJudec 1996 по 2003 годы. Согласно тяжести заболевания все они были разделены на 2 группы: группа среднего риска (n=53), группа высокого риска (n=35). В течение 4-х лет пациенты проходили ежегодное эндокринологическое обследование, согласно результатам которого риск развития СТГ-дефицита через 4 года составил  $93\% \pm 4\%$ , АКТГ-дефицита –  $38\% \pm 6\%$ , ТТГ-дефицита -  $23\% \pm 4\%$ , первичного гипотиреоза –  $65\% \pm 7\%$ . Эти данные диктуют необходимость ежегодного и пожизненного обследования пациентов, пролеченных с использованием КСО, на предмет выявления отдаленных последствий лечения.

### **1.2.3 Клинические проявления гипопитуитаризма**

Клинические проявления гипопитуитаризма варьируют в зависимости от возраста и пола пациента, а также длительности периода наблюдения. Симптомы эндокринных расстройств у данных больных могут быть стертыми, что приводит к недооценке имеющихся нарушений. Arlt W с соавт. [18], обследуя 31 взрослого, получавшего комплексное лечение по поводу опухолей ЦНС вне гипоталамо-гипофизарной локализации, установили, что врачи при клиническом осмотре не выявили у пациентов каких-либо признаков гормональных нарушений. По сравнению с контрольной группой большинство пациентов предъявляло неспецифические жалобы: прибавка в весе, утомляемость, слабость, сонливость, непереносимость холода. У половины больных отмечались нарушения половой функции (снижение либидо, олигоменорея у женщин, эректильная дисфункция у мужчин). Средняя концентрация св. Т4 была значительно ниже, чем в контрольной группе. Итак, по результатам проведенного углубленного обследования, у 24/31 больных было отмечено какое-либо эндокринное нарушение, и у одного больного - пангипопитуитаризм. Хотя все пациенты регулярно наблюдались у терапевта и онколога, эндокринные нарушения не были диагностированы.

### 1.3 Центральный гипотиреоз после КСО и КО

Ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, судя по всему, является наименее чувствительной к воздействию ионизирующего облучения. Тем не менее, по данным VanSantenHM с соавт. у пациентов с новообразованиями головного мозга риск развития дисфункции ЩЖ достоверно высок вне зависимости от дозы и поля облучения [155]. Однако большинство исследователей [45; 48] убеждены, в том что частота развития радиоиндуцированного ТТГ-дефицита имеет прямую зависимость от дозы облучения

Вторичный гипотиреоз не описан у детей, получивших профилактическое краниальное облучение (18-24 Гр), и его выявляемость у пациентов после внегипофизарных опухолей мозга (35-55 Гр) остается низкой 3-6% [159]. Частота встречаемости ТТГ дефицита у пациентов, пролеченных во взрослом возрасте, составляет, согласно данным литературы, 6-9% [159; 59, 63]. Наиболее часто данной патологией страдают больные, получившие облучение по поводу аденом гипофиза, а также после интенсивной ЛТ по поводу назофарингеальных опухолей (55-75Гр) - 15-20% через 5 лет после облучения и до 35% через 10 лет.[63; 132]

Облучение области гипоталамуса в дозе, превышающей 42 Гр, ассоциировано с увеличением риска ТТГ-дефицита -  $44\% \pm 19\%$  (при дозе более  $\geq 42$  Гр) vs  $11\% \pm 8\%$  (доза  $< 42$  Гр) [71]. Подобные нарушения развиваются у 65% пациентов после терапии опухолей мозга, 43% больных после лечения назофарингеальных опухолей, у 35% реципиентов после трансплантации костного мозга и 10-15% выживших после ОЛЛ [129].

Важным фактором, влияющим на частоту выявления вторичного гипотиреоза, является период наблюдения [91; 106; 131]. Так, в исследовании Schmiegelowetal. 2003a [131] оценивался тиреоидный статус 71 ребенка, перенесшего опухоль мозга (29 - получили КСО, 42 - КО); медиана наблюдения составила 12 лет. По результатам авторов вторичный гипотиреоз (ТТГ-дефицит) диагностирован у 6% пациентов. После проведения многомерного регрессионного анализа установлена

прямопропорциональная зависимость между уровнем базального ТТГ и временем наблюдения

### **1.3.1 Применение теста с ТРГ и суточного ритма ТТГ в диагностике вторичного гипотиреоза**

Несмотря на то, что по результатам большинства работ ТТГ-дефицит выявляется редко, согласно данным других исследований столь низкая частота встречаемости центрального гипотиреоза обусловлена недостаточной чувствительностью стандартных тиреодологических тестов (ТТГ, Т4св).

Сама постановка диагноза вторичного гипотиреоза у пациентов, пролеченных по поводу опухолей мозга, представляет определенные трудности. Большинство клиницистов опирается на данные исследования уровней ТТГ, Т4св. Критерием диагностики является низкий или низконормальный уровень Т4св (в нижней трети референсного диапазона), продолжающийся снижаться с течением времени, при низком или нормальном уровне ТТГ.

Клинические симптомы гипотиреоза при этом могут быть стерты или вообще отсутствовать. Как и для оценки надпочечниковой функции, так и для диагностики вторичного гипотиреоза помимо базальных уровней Т4св и ТТГ используются и другие показатели: тест с тиролиберином и суточный ритм ТТГ - показатели, которые являются более чувствительными индикаторами центрального гипотиреоза [122;152]. Применение ТРГ у здоровых добровольцев ведет к постепенному подъему уровня ТТГ. Пиковых значений он достигает на 15-30 минутах, со значительным снижением, начиная с 60 минуты.

По данным Alrt W с соавт. [18], изучавшим отсроченное влияние ЛТ у 31 пациента после облучения опухолей ЦНС вне гипоталамогипофизарной локализации, средняя концентрация Т4св у них была значительно ниже, чем в контрольной группе, в то время как различия в концентрациях Т3св и ТТГ не отмечались. У всех больных был нормальный выброс ТТГ в ответ на ТРГ. Снижение Т4св в сочетании с нормальным выбросом ТТГ отмечалось у 26% больных, что авторы связывают с гипоталамическим уровнем поражения. Однако

многие исследователи не рассматривают вышеуказанные изменения как патологию. [160;47;131]

Недостаточный ответ на стимуляцию тиреолиберином был выявлен Stevensetal [144] 1998 у 50 % детей, получивших краниальное облучение в дозе 24 Гр, по сравнению 14%, получивших 18 Гр. Кроме того, в исследовании установлено, что увеличение продолжительности наблюдения (более 5 лет) положительно коррелирует с увеличением частоты встречаемости этого нарушения (31,3% vs12,5%).

Costine et al [45] предложил считать критерием постановки диагноза субклинического вторичного гипотиреоза низкий/отсроченный пик ТТГ в пробе с тиреолиберином, Т4св в нижней трети референсного диапазона. Тридцать четыре процента пациентов после лечения ОЛЛ в его исследовании отвечали этим критериям. Несмотря на то, что показатели Т4св находились в пределах референсных значений, было высказано предположение, что добавление L-тироксина к терапии может улучшить ростовой прогноз в этой группе больных.

По данным Rose S с соавт.[122], обследовавших 208 пациентов, получавших ЛТ на область головы/шеи (из них 110 с опухолями мозга), субклинический («скрытый») центральный гипотиреоз в целом выявляется у трети больных и более чем в 2/3 случаев при уровне свободного Т4св, находящегося в пределах нижней трети нормативных значений.

Критерием диагностики центрального гипотиреоза в этом исследовании было присутствие хотя бы одного из следующих признаков:

1. Отсутствие суточного ритма ТТГ
2. Низкий или отсроченный пик ТТГ после стимуляции ТРГ
3. Отсроченное снижение ТТГ после введения ТРГ

Критерием диагностики первичного гипотиреоза являлось сочетание:

1. Повышенного уровня базального ТТГ (4,18-15 mU/L)
2. Повышение пикового уровня ТТГ в сочетании с нормальным временем пика и снижения ТТГ в пробе с ТРГ
3. Сохранность суточного ритма ТТГ

В случаях умеренного повышения базального ТТГ и/или при повышении пика ТТГ на фоне теста с тиреолиберином у пациентов с центральным гипотиреозом авторы использовали термин «смешанный гипотиреоз».

По мнению исследователей, этот термин отражает комбинированное радиационное поражение как щитовидной железы, так и гипоталамуса. Еще одним возможным патофизиологическим механизмом, объясняющим суть происходящих при «смешанном» гипотиреозе изменений, является синтез молекулы ТТГ со сниженной биологической активностью. Эта гипотеза находит подтверждение в работах Lee et al. 1995 [85], Ogilvy-Stuart et al 1991[107] обследовавших людей, перенесших краниальное облучение. Согласно данным авторов, ЛТ на область гипофиза может приводить к снижению биологической активности синтезируемой молекулы ТТГ, путем ее гликозилирования.

В обзоре Masanobu Yamada, 2008[93], посвященном центральному гипотиреозу у облученных пациентов, предлагается оценивать биологическую активность циркулирующего ТТГ, используя степень увеличения уровня Т3 или Т3св в ответ на увеличение уровня ТТГ. Динамика уровня Т3св в тесте с тиреолиберином проанализирована у здоровых добровольцев: рост показателей Т3св начинался со 120 минуты теста с ТРГ и составил 29-37% от исходного (в среднем 32%), в то время как уровень Т4св увеличивался в среднем на 14%. У пациентов с центральным гипотиреозом эти показатели могут быть снижены.

Еще одним важным диагностическим критерием является определение суточного ритма ТТГ. Rose S с соавт [121]. утверждают, что суточный ритм является более значимым при диагностике центрального гипотиреоза, чем тест с тиреолиберином.

При центральном гипотиреозе выброс ТТГ на фоне теста с тиреолиберином может быть сниженным, отсроченным или вообще отсутствовать. Но даже нормальный выброс ТТГ на фоне теста с тиреолиберином не исключает наличие скрытого центрального гипотиреоза [6]. Он может развиваться вследствие нарушения суточного ритма секреции ТРГ и ТТГ, а также при отсутствии

ноктуральных выбросов ТТГ (в норме вечерние пики выброса ТТГ должны на 50-300% превышать утренние значения) [121;122].

Нейро-эндокринные механизмы, контролирующие циркадные ритмы секреции ТТГ пока неясны, но существует связь между ними, циклом сна и биологическими часами [160]. Нарушение суточного ритма приводит к уменьшению суточной секреции ТТГ на одну треть, вызывая мягкий гипотиреоз, достаточный для снижения темпов роста у некоторых детей [124].

В работе Rose [122] центральный гипотиреоз выявлен у 36% пациентов (на основании отсутствия суточного ритма ТТГ). Минусом данного исследования можно считать тот факт, что в него включались пациенты с супраселлярными опухолями (12,5%), а значит, больные могли иметь нарушения в ритме секреции ТТГ, не связанные с облучением. Одним из фактов, который опровергает выводы авторов, является то, что 20% детей с признаками ТТГ-дефицита не получали краниального облучения, а у 16% проведена только химиотерапия. Эти данные заставляют сомневаться в специфичности теста с тиреолиберином и отсутствии суточного ритма ТТГ для диагностики центрального гипотиреоза.

В другой работе того же автора [125] был исследован суточный ритм секреции ТТГ (забор крови производился в 8.00 и 16.00) у 204 детей (6-15 лет) с задержкой роста, причем у сорока двух из них диагностирован центральный гипотиреоз. Группой сравнения стали 94 ребенка нормального роста в возрасте от 8 до 15 лет. У пациентов с гипотиреозом уровень ТТГ в 8.00 и 16.00 был в пределах референсных значений, однако разница между утренним и вечерними показателями была менее 1,3 (что значимо ниже по сравнению с 95% ДИ в группе контроля). Таким образом, исследователи предлагают использовать определение соотношения  $\text{ТТГ}_{\text{утро}}/\text{ТТГ}_{\text{вечер}} < 1,3$  в качестве одного из критериев диагностики центрального гипотиреоза.

Работа Rose S с соавт. [122] вызвала большой научный интерес, и Darsy K с соавт. [47] обследовали 37 эутиреоидных пациентов, получавших краниальное или краниоспинальное облучение (ОЛЛ или опухоли мозга вне гипоталамо-гипофизарной локализации) и столько же здоровых людей, идентичных по полу и

возрасту. Оценивались данные теста с тиролиберином, а также суточный ритм ТТГ у пациентов по сравнению с контрольной группой.

Авторы не выявили существенных различий в показателях суточного профиля ТТГ и теста с тиролиберином у пациентов с уровнем св.Т4 в нижней трети нормы по сравнению с теми, у кого уровень Т4св находился в пределах нормативных значений. Отсутствие ночных выбросов ТТГ было выявлено у 24% в контрольной группе и у 16% облученных пациентов.

Отсутствие ночного подъема ТТГ у 20% из 37 эутиреоидных взрослых после краниального и краниоспинального облучения является не потерей ритма ТТГ, а следствием физиологического сдвига времени пика (акрофазы) и\ или надира с 22.00-4.00 и 14.00-18.00 соответственно на более поздние часы. Darsy K с соавт. полагают[47], что эти изменения следствие нормальной адаптации к различным факторам окружающей среды, поэтому термин «скрытый гипотиреоз» является ошибочным. Также у больных, с отсутствием ночных выбросов ТТГ, уровень св.Т4 не отличался от результатов контрольной группы и от пациентов, с сохраненным суточным ритмом ТТГ.

Отсутствие и снижение выбросов ТТГ в течение суток достоверно коррелировало с недостаточностью ГР, что указывает на общий этиологический фактор (облучение), который вызывает оба нарушения. Повышение ТТГ (в пределах нормальных значений) у больных после ЛТ по сравнению с контрольной группой, по мнению исследователей, может быть связано со снижением тонуса соматостатина и допамина на фоне недостаточности ГР, что вызывает повышение базальной и стимулированной секреции ТТГ [45;91], а также выработкой ТТГ со сниженной биологической активностью [85].

У здоровых людей прием гормона роста ведет к легкому снижению концентрации Т4 св, увеличению уровня Т3 св и значительному снижению концентрации ТТГ в плазме крови, в то время как концентрация реверсивного Т3 не изменяется [160].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что СТГ-дефицит маскирует центральный гипотиреоз, который проявляется после назначения заместительной

терапии гормоном роста. Значительное снижение уровня Т4св без соответствующего увеличения уровня ТТГ зарегистрировано у 36% эутиреоидных взрослых с СТГ-дефицитом после назначения гормона роста. В дальнейшем им потребовалась заместительная терапия L-тироксином. Кроме того, 16% пациентам с СТГ-дефицитом, получавшим терапию L-тироксином, потребовалось увеличение дозы препарата после начала лечения гормоном роста [138].

До конца неясен механизм развития гипотиреоза после начала заместительной терапии гормоном роста. Было показано, что данная терапия увеличивает периферическую конверсию Т4св в Т3св, а также стимулирует секрецию соматостатина, который блокирует секрецию ТТГ в гипофизе. До сих пор неизвестно, опосредован ли этот эффект через ИФР-1 или является следствием прямого влияния соматостатина на тиреотрофы гипофиза [138].

По данным исследователей, у больных, находящихся в эутиреоидном состоянии после краниального облучения, повышен базальный и стимулированный уровень ТТГ по сравнению со здоровыми [131,105]. Авторы связывают это с «суббиохимическим» первичным гипотиреозом, когда в начале заболевания ТТГ еще не выходит за рамки нормативных значений, но происходящие процессы делают гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось более чувствительной к воздействию стимуляцией ТРГ. Это несколько компенсирует снижение амплитуды и максимума ритма ТТГ.

Таким образом, нормальный уровень Т4св у пациентов с патологическими ответом на стимуляционный тест и отсутствием ночных выбросов ТТГ, а также существенная разница между высокой распространенностью нарушений секреции ТТГ (30-60%) и низкой частотой манифестного вторичного гипотиреоза (3-9%) после продолжительного периода наблюдения, позволяет предположить, что большинство этих нарушений носит функциональный, приспособительный характер, то есть не являются истинной патологией, способной прогрессировать со временем.

Как правило, для диагностики центрального гипотиреоза у пациентов, получивших краниальное облучение с уровнем Т4 св в пределах нижней границы нормы, принято проводить тест с ТРГ. Однако многие авторы [47;131] последних исследований считают это ошибкой и предлагают при решении вопроса о назначении терапии ориентироваться на клиническую картину и динамику уровня Т4св.

Вопрос о назначении заместительной терапии у данных пациентов по-прежнему остается дискуссионным. Часть исследователей считают, что назначение L-тироксина у детей со «скрытым» центральным гипотиреозом, получивших краниальное облучение, может улучшить ростовой прогноз [124, 150;122]. В исследовании Rose et al дети с нормальным уровнем Т4св и незначительно повышенным уровнем ТТГ отставали в росте по сравнению с теми, у кого ТТГ находится в диапазоне 1-2 МЕд/л [124]. Заместительная терапия гормонами ЩЖ в детстве, по мнению Rose et al, улучшает ростовой прогноз, липидный спектр, трудоспособность. Однако данных крупных проспективных рандомизированных исследований в этой области в представленной литературе мы не обнаружили.

В лечение вторичного гипотиреоза основном используются схемы, сходные с тем, что применяются в лечении первичного гипотиреоза. При этом целью терапии является поддержание уровня Т4св на верхней или средней трети нормативных значений. Часть исследователей [90,144] считают, что назначение заместительной терапии гормоном роста увеличивает биологический эффект тиреоидных гормонов и предлагают увеличивать уровень Т4св до верхней трети референсного диапазона лишь у пациентов с СТГ-дефицитом, не получающих терапии гормоном роста. В работе итальянских ученых [69] было проанализировано качество жизни пациентов с центральным гипотиреозом на фоне заместительной гормональной терапии. У одной группы уровень Т4св поддерживался в пределах верхней трети референсного диапазона, у другой – в пределах средней и нижней трети. Статистически значимой разницы по качеству жизни, уровню холестерина и липопротеидов, а также другим показателям

выявлено не было. Пациенты из первой группы чаще предъявляли жалобы на тахикардию и утомляемость. Таким образом, вопрос о критериях эффективности заместительной терапии центрального гипотиреоза остается дискуссионным.

#### **1.4 Первичное поражение ЩЖ при КСО и КО**

Первичный гипотиреоз – это хорошо известное осложнение при ЛТ на область головы и шеи. Наибольшее количество информации о первичном поражении ЩЖ вследствие облучения получено в клинических исследованиях детей, пролеченных по поводу болезни Ходжкина или сарком в области головы и шеи, когда в ходе ЛТ ЩЖ непосредственно находится в зоне облучения. [52;79;105]. Частота развития послерадиационного гипотиреоза у них варьирует от 19 до 53% по данным разных авторов [151;48]. Это значительно выше, чем в общей популяции, где распространенность данной патологии у женщин составляет приблизительно 8%, и 3% у мужчин [16].

Согласно результатам последнего крупного исследования, проведенного в Финляндии [92], из 291 включенных пациентов у 71 (24%) отмечалось повышение уровня ТТГ или снижение уровня Т4св при двукратном измерении. Подобные нарушения выявлены у 30 из 65 пациентов с опухолями мозга, у 10 из 21 пациентов с лимфомой Ходжкина, у 19 из 140 пациентов с ОЛЛ или неходжкинской лимфомой [36].

По данным многочисленных исследований и субклинический, и манифестный гипотиреоз снижает качество жизни пациента [156]. Таким образом, нарушения функции ЩЖ является клинически значимым осложнением комплексного лечения онкологических заболеваний.

Частота и тяжесть тиреоидной дисфункции является дозозависимой: пороговая доза, после которой развивается поражение ЩЖ, составляет приблизительно 25 Гр (если ЛТ дается при последовательных ежедневных фракциях) [79]. Доза на область ЩЖ более 30 Гр ассоциирована с 25-50% частотой развития гипотиреоза. Пик заболеваемости приходится на 4-5 год после облучения. СОД менее 40 Гр

ассоциирована с низким риском манифестного гипотиреоза, но значительным риском субклинического гипотиреоза, диагностированного на основании гиперреакции ТТГ в тесте с Тиреолиберином [23]. При применении облучения всего тела в дозе 13,5-15 Гр в рамках протоколов при пересадке костного мозга первичный гипотиреоз развивается у 15% пациентов (из них 13% - компенсированный или субклинический гипотиреоз) через 11-88 месяцев (медиана 49 месяцев) после трансплантации [30].

Наиболее часто первичное поражение ЩЖ у нейроонкологических больных развивается после краниоспинального облучения. Так, у детей с МБ риск развития первичного гипотиреоза составляет 20-80%, а вторичного – около 3-9% [40;55;91]. После КСО в смешанных сериях по данным Livesey EA с соавт. [90] вторичный гипотиреоз развивается в 3% случаев; первичный - в 41%; по данным Paulino AC с соавт. [111] вторичный - в 19%, первичный - в 38%.

Пик заболеваемости наблюдается от 2 до 4 лет после облучения, однако возникновение новых случаев возможно через 25 лет после завершения ЛТ [71].

Среди возможных факторов риска озвучены: более высокая доза облучения на область головы и шеи, продолжительность периода наблюдения, недостаточное экранирование срединных структур в ходе проведения облучения, комбинация ЛТ с хирургическим лечением (гемитиреодэктомия при ларингэктомии в сочетании с облучением). Дополнительными факторами, увеличивающими риск развития гипотиреоза, являются более молодой возраст на момент лечения [44;79;140], женский пол [140].

#### **1.4.1 Нарушение функции щитовидной железы у пациентов после терапии ОЛЛ**

По данным большинства ранних исследований [134], оценивавших функцию ЩЖ у пациентов после лечения ОЛЛ (группа ПХТ, группа ПХТ + КО в дозе 24 Гр), уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3св, Т4св) в этой группе оставались нормальными даже спустя много лет после завершения терапии. В ряде работ [144;55] у пациентов, получивших лучевую терапию, наблюдалось небольшое

повышение уровня ТТГ (до 5-7 мЕД/л), однако уровень Т4св находился в пределах верхней границы нормы, что исключает диагноз гипотиреоза. Таким образом, считалось, что краниальное облучение в дозе 24 Гр, несмотря на сопутствующую ПХТ, не ассоциировано с развитием серьезных нарушений функции щитовидной железы.

Последующие исследования [83,92] подтвердили нормальные уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4св, Т3, Т4) у детей после КО. В 2009 году опубликованы данные CCSS по 3579 пациентам, которые прожили 5 лет и более после лечения ОЛЛ [41], среди них 1,6% имели гипотиреоз, 0,6% - тиреотоксикоз.

Однако часть авторов все же выявили признаки скрытого гипотиреоза (как центрального, так и первичного) у данных больных. В их работах помимо стандартных гормональных исследований оценивали в том числе ответ ТТГ в пробе с тиреолиберином (Roseetal) [121,122], суточный ритм ТТГ как более чувствительные маркеры гипотиреоза. До настоящего времени открытыми остаются следующие вопросы: какая часть пациентов со «скрытыми формами» гипотиреоза переходит в манифестный; какие состояния требуют назначения заместительной терапии в дальнейшем; и в какие сроки? Или же вышеуказанные изменения являются лабораторными находками (приспособительными изменениями), которые не влияют на дальнейший прогноз? Данные проспективных исследований с участием детей с субклиническим гипотиреозом после КО в литературе, к сожалению, найти не удалось.

Pasqualini [109] описал пациента, у которого при нормальном уровне Т4 св, базальный и стимулированный уровни ТТГ в пробе с тиреолиберином были увеличены, что расценено авторами как субклинический первичный гипотиреоз. Следует упомянуть, это пациент получил только краниальное облучение, вероятно, ЩЖ захватила часть КО.

Это может стать серьезной проблемой в лечении грудных детей, где край ЩЖ попадает на край области облучения и захватывает до 5-10 % от общей дозы КО. Последний факт подтверждается данными двух независимых исследований. В исследовании Besshoetal [22] включались дети, получившие профилактическое КО

по поводу ОЛЛ. Согласно результатам доза облучения, пришедшаяся на область ЩЖ, у них составляет от 0,7 до 7,3% (0,13-1,32 Гр) от дозы, приходящейся на головной мозг. По данным же *Stevens et al* эта доля составила 1-5% (0,2-0,4 Гр) [144].

При интерполяции вышеуказанных данных на пациентов, получивших КСО, следует учитывать тот факт, что дозы, применяемые в терапии опухолей мозга значительно выше, чем при лечении ОЛЛ.

#### **1.4.2 Нарушения функции щитовидной железы у пациентов после лечения опухолей мозга**

Исследования отдаленных последствий лечения опухолей ЦНС у детей сфокусированы на новообразованиях, удаленных от гипоталамо-гипофизарной оси (опухоли ЗЧЯ - в основном медуллобластомах). Как правило, режим лучевой терапии существенно отличается от режимов, применяемых при лечении ОЛЛ.

Как уже говорилось выше, у пациентов, пролеченных от ОЛЛ, в течение продолжительного периода наблюдения не отмечаются какие-либо значимые изменения функции ЩЖ, чего нельзя сказать о тех пациентах, которые перенесли комплексное лечение по поводу опухолей ЗЧЯ. И причина тут кроется не только в большей дозе головного мозга (55Гр vs 18-24 Гр при лечении ОЛЛ), но и в том, что протокол предусматривает ЛТ (СОД -35 Гр) на область спинного мозга (в том числе шейного отдела), во время которого в зону облучения непосредственно попадает ЩЖ [5; 55]. Риск развития первичного гипотиреоза после КСО по поводу медуллобластомы составляет 20-30%.

Субклинический первичный гипотиреоз (низко нормальный уровень Т4св, при повышенном уровне ТТГ)-наиболее часто выявляемое нарушение функции ЩЖ у данных пациентов. Клиническими симптомами гипотиреоза у таких детей могут служить низкая скорость роста на фоне заместительной терапии гормоном роста, слабость, плохая успеваемость в школе [5].

Исследования, описывающие частоту развития первичного и центрального гипотиреоза у пациентов после КСО и КО, представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Сравнение частоты гипотиреоза по данным клинических исследований у пациентов после проведения КО и КСО**

<i>Автор</i>	<i>Число пациентов</i> <i>Включенные/</i> <i>обследованные</i>	<i>Основной диагноз, по поводу которого проводилась ЛТ</i>	<i>Частота по гипотиреоза первичного (ПГ) и центрального (ЦГ)</i>	<i>Комментарии по исследованию</i>
<b>Livesey et al., 1990</b>	144/119	Опухоли ЗЧЯ у детей	41% ПГ после КСО и 5% ПГ после КО 3,4% ЦГ	Пациенты обследованы однократно
<b>Chin et al., 1997</b>	34/34 стандартная 14/14 гипрефракц. ЛТ	Медуллобластома, примитивные нейроэндокрин. опухоли	62% ПГ при стандартной схеме 14% при гиперфракционировании	Сравнивался стандартный режим (2 Гр в день) с гиперфракционированным (1,2 Гр в день)
<b>Schmiegelow et al., 2003</b>	71/71	Опухоли ЗЧЯ у детей	41% ПГ после КСО 12% ПГ после КО не было ЦГ после КСО 6% ЦГ после КО	Пациенты получали КО или КСО+ буст на ЗЧЯ
<b>Gurney et al., 2003</b>	медуллобластома 329/неизвестно эпидемомы 108/неизвестно	Медуллобластома/ ПНЭ эпидемомы	медуллобластомы -30% эпидемомы -12%	Данные получены с по средствам анкетирования пациентов, а не путем обследования.  Первичный и центральный гипотиреоз на выделяются отдельно.

<b>Xu et al., 2004</b>	7/7	Медуллобластома	14%	Пациенты пролечены с использованием КСО в дозе 18 Гр. Неясно, имеется ли ввиду ЦГ или ПГ
<b>Laughton et al., 2008</b>	88/87	Эмбриональные опухоли ГМ	51% ПГ 4 летняя СІ- 65% 10% ЦГ 4 летняя СІ 23%	Пациенты обследовались ежегодно в течение 4 лет
<b>Bahl et al., 2009</b>	70/неизвестно	Медуллобластома (48) Эпиндимома (22)	33% 5 летняя СІ после КСО 52% (эпиндеомы)	Пациенты обследованы однократно. Нет разделения на ПГ и ЦГ.

СІ – кумулятивная частота, ПГ – первичный гипотиреоз, ЦГ – центральный гипотиреоз, КСО –краниоспинальное облучение, КО –краниальное облучение

В исследованиях Laughton [84] and Bahl [19] кумулятивная частота развития гипотиреоза составила 65 и 52% соответственно. В исследованиях, выполненных до эры КТ планирования, частота развития гипотиреоза сопоставима с последними данными при использовании КТ планирования с некоторыми вариациями: в зависимости от того, как отбирались пациенты [19]. Chin et al [40] докладывает о 62% первичного гипотиреоза у пациентов, пролеченных по поводу медуллобластомы в детстве. Rose S с соавт. на большой группе (208 больных), получавших КО или КСО, выявили первичный гипотиреоз в 15% случаев и смешанный в 7% [122]. В другой работе [131] первичный гипотиреоз диагностирован у 24% из всей обследуемой когорты. Из них 71% получили КСО, 29% - КО. Из пациентов с гипотиреозом у 73% выявлен субклинический гипотиреоз, у 29% - манифестный.

Во многих исследованиях [119;131;132] медиана базального ТТГ значительно выше у пациентов из группы КСО или КО, что обусловлено несколькими

факторами. Во-первых, субклиническим первичным гипотиреозом, развившимся в результате непосредственного повреждения ЩЖ в ходе спинального облучения, особенно в сочетании с СТГ-дефицитом. Во-вторых, повреждениями ЩЖ, возникшими в результате захвата части краниальной дозы облучения.

Для первичного гипотиреоза, как и для других эндокринных нарушений, доза облучения имеет особое значение. Согласно исследованию Gurney JG с соавт., относительный риск развития гипотиреоза у детей, получавших ЛТ в дозе 25 Гр и более на область шеи в 2,7 раз выше, чем при дозе облучения ниже 25 Гр [67]. По данным *post-hoc* анализа CCSS[41] установлено, что риск гипотиреоза повышается при комбинированном воздействии (КСО) на область гипофиза СОД более 20 Гр и на область ЩЖ более 10 Гр (HR 9,9 95% CI 4,0-24,8).

Данные о влиянии возраста на частоту развития поражения ЩЖ крайне неоднозначны. Paulino AC с соавт. [111] обратили внимание на то, что после комплексного лечения МБ у детей до 5 лет гипотиреоз развивается в 100% случаев, с 5 до 10 лет - 60%, а у детей старше 10 лет - в 20% случаев. В другом исследовании, включавшем детей после КСО и ПХТ, авторами не выявлено достоверных корреляций между возрастом и частотой дисфункции ЩЖ [107].

### **1.5 Влияние ПХТ на функцию ЩЖ**

Данные о влиянии только ПХТ на функцию ЩЖ ограничены и неоднозначны. По данным ряда авторов, у детей с опухолями мозга частота гипотиреоза нарастает при применении алкилирующих агентов и винка-алкалоидов [91;107]. Gurney JG с соавт. приводят данные об увеличении риска развития гипотиреоза в 2,4 раза у детей с различными опухолями мозга, которые, помимо хирургического лечения и облучения получили ПХТ по сравнению с группой оперированных и облученных [67].

Существуют сообщения о негативном влиянии винкристина в комбинации с цисплатином, а также алкилирующих агентов в комбинации с винка-алкалоидами на функцию ЩЖ [146;153]. По данным Michel G с соавт. первичный гипотиреоз

развился у 9% больных после ПХТ бусульфаном и циклофосфамидом без проведения облучения [98].

Однако в крупных работах Chin D соавт. [40] и van Santen НМ с соавт. [155], проведенных на большом количестве пациентов, не установлена связь между применением ПХТ и частотой встречаемости первичного гипотиреоза. По данным van Santen НМ с соавт.[155], из 205 обследованных детей после ЛТ различных злокачественных новообразований, частота поражения ЩЖ составила 18% (гипотиреоза в целом 26,8%), при проведении многофакторного анализа не выявлена корреляция между применением различных химиопрепаратов или схем ПХТ и частотой поражения ЩЖ (относительный риск 0,33). Кроме того, у 291 больного, получавшего в качестве лечения только ПХТ, частота дисфункции ЩЖ не увеличилась.

### **1.6 Узловой зоб и вторичный радиоиндуцированный рак ЩЖ после КСО и КО**

Любое облучение, затрагивающее ЩЖ, увеличивает риск развития неоплазии, которая может быть как доброкачественной (чаще аденомы), так и злокачественной (чаще папиллярный рак) [26;69; 137; 120].

Лучевая терапия широко использовалась в Америке с 1930-ых по 1960-ые годы для лечения ряда доброкачественных заболеваний (тонзиллиты, аденоиды). На основании изучения отдаленных последствий лечения у этой группы пациентов установлена взаимосвязь облучения в детском возрасте с повышенным риском развития рака ЩЖ. Этот эффект был отмечен даже при применении таких низких доз как 100 мГр. В более поздних исследованиях эта доза составила -50мГр.

Латентный период радиоиндуцированного рака ЩЖ составляет не менее 5 лет. Большинство случаев (66%) развивается через 10-19 лет после первичного заболевания [120;65;77;119;35]. По данным Tucker МА с соавт.[151], риск развития рака ЩЖ у больных, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований в детстве, в 50 раз выше, чем в общей популяции. Радио-

индуцированный рак ЩЖ часто имеет мультицентрический рост и обладает набором соматических мутаций [35].

Риск развития новообразований ЩЖ после облучения является дозозависимым [140;134]. В противоположность частоте развития гипотиреоза, по данным большинства авторов, риск развития новообразований ЩЖ связан с низкими дозами облучения, и при увеличении дозы он снижается [119;77;65]. Зависимость не является линейной. Последние данные показали, что риск развития вторичных злокачественных новообразований сохраняется даже при использовании высоких доз облучения [13].

У больных после трансплантации костного мозга возрастает риск развития аденом ЩЖ [78]. Причем, при проведении процедуры фракционирования доза за несколько фракций риск ниже (15-16%) по сравнению с однократным облучением всего тела (46-48%) [30; 128].

В исследованиях было показано, что краниальное облучение, применяемое для профилактики нейролейкемии также способно увеличивать риск развития рака ЩЖ [28;143]. В работе AsunH. [14] было включено 142 пациента, успешно пролеченных по поводу детской онкологии. Согласно результатам исследования, КО является значительным фактором риска развития рака ЩЖ.

Доза, которую получает ЩЖ в ходе КО, варьирует в зависимости от типа установки (гамма-установки или линейные ускорители) и методики облучения. У взрослых эта доза составляет 0,12-0,22 Гр, у детей – 0,23-0,32 Гр [94].

В крупном гнездовом исследовании по базе данных CCSS в основную группу было включено 72 пациента с вторичным раком ЩЖ, развившимся после лечения 1-ого онкологического заболевания [137]. Из 72 случаев зарегистрированного и гистологически-подтвержденного рака ЩЖ 56 (78%) – папиллярный рак, 11(15%) – фолликулярный рак, 7 (5%) – другой этиологии. По данным этого исследования, риск развития рака ЩЖ возрастает экспоненциально с 10 Гр и достигает максимума при применении 20-29 Гр (в 10 раз), при дозах более 30 Гр он снижается в результате так называемого эффекта cell-killing. Относительный риск

вторичного рака ЩЖ повышался на 4,2 с увеличением дозы на 1 Гр (95%CI 0,7-24,9)[28].

Риск развития вторичного рака ЩЖ зависит от длительности периода наблюдения после лечения и составляет 2,0 (95% CI 0,3-38,9) для 5-9 лет после терапии, 4,9 (1,5-22,3) для 10-19 лет и 0,9 (0,2-6,1) при периоде наблюдения более 20 лет. Вероятность развития рака ЩЖ выше у пациентов моложе 25 лет и лиц женского пола и если продолжительность периода наблюдения после завершения терапии составляет менее 15 лет.[137;95].

Применение ХТ не увеличивает риск развития вторичных злокачественных новообразований ЩЖ [88].

Младший возраст на момент постановки диагноза увеличивает риск развития рака ЩЖ [77;137]. Особенно канцерогенное действие облучения области ЩЖ выражено у детей до 10 лет. При низких дозах (менее 15 Гр) ERR для детей моложе 10 лет составил 3,5 на 1 Гр (95% CI 0,8-29,5), по сравнению с 0,9 на 1 Гр (95% CI 0,2-4,2) для детей 10 лет и старше (разница была статистически незначимой ( $p=0,37$ )) [116;74]. Снижение риска развития вторичного рака ЩЖ у детей 10 лет и старше исследователи объясняют большей СОД, которую получают подростки (как правило, более 30 Гр), что ведет к гибели тироцитов или потере способности к пролиферации.

Данные исследований на животных показывают, что снижение прежде повышенного ТТГ на фоне заместительной терапии левотироксином до нормальных значений уменьшает риск развития рака ЩЖ у лиц, получивших облучение [116]. Ряд авторов полагают, что основная цель терапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом - снижение риска развития аденомы и карциномы ЩЖ [20].

## **1.7 Нарушение функции щитовидной железы у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина**

Наиболее частыми эндокринологическими нарушениями после терапии ЛХ являются нарушения функции щитовидной железы, гипогонадизм у мужчин, индуцированная менопауза у женщин, остеопения [4]. Менее изучено влияние комбинированного лечения на функцию поджелудочной железы, паращитовидных желез, надпочечников, которые могут попадать в зону облучения.

Нарушения функции ЩЖ: такие как гипотиреоз, тиреотоксикоз, узловые образования выявляются у пациентов с ЛХ значительно чаще, чем в общей популяции. Наиболее распространенным и изученным осложнением является гипотиреоз, частота которого колеблется от 28% до 66% по данным литературы [1;117;50;66]. Столь существенные колебания связаны прежде всего с различными критериями диагностики гипотиреоза (в первом случае – сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня Т4св, а также необходимость назначения заместительной гормональной терапии, в другом – повышение уровня ТТГ).

### **1.7.1 Распространенность гипотиреоза после лечения ЛХ**

В больнице St. Jude при обследовании 461 ребенка [52], пролеченных по поводу ЛХ в 1980-2002 годах, гипотиреоз выявлен у 196 (43%) при медиане наблюдения 2,9 лет. Критериями диагностики служили повышение уровня ТТГ или клиническая необходимость назначения заместительной терапии.

Еще одним значимым исследованием в этой области была работа Hancock et al. 1991 [71], где проанализировано состояние ЩЖ 1787 пациентов, пролеченных в Стэнфордском Университете в 1961-1989 годах по поводу ЛХ. Среди них 810 человек получили только ЛТ, 920 – химиолучевую терапию, 57 – только химиотерапию. Средний период наблюдения составил 9,9 лет. Абсолютный риск развития патологии ЩЖ у облученных больных через 20 лет после терапии составил 50%, а через 26 лет - 67%. Гипотиреоз развился у 513 (29%) пациентов,

в 486 случаях потребовалась заместительная гормональная терапия, в связи с повышением ТТГ в сочетании со снижением уровня Т4св (208 человек) или при нормальном значении уровня Т4св (278 человек). У 27 больных повышение уровня ТТГ носило временный характер и не требовало назначения заместительной терапии.

Повышение уровня ТТГ - часто встречаемая эндокринологическая патология у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу ЛХ. В работах последних лет доля субклинического гипотиреоза в структуре нарушений функции ЩЖ значительно возросла [141]. Возможно, это связано с внедрением новых протоколов лечения, направленных на уменьшение СОД облучения с 44-45 Гр до 15-25,5 Гр. Так, в исследовании 119 больных [20], среди которых часть получила низкодозное (менее 26 Гр), а другая часть - высокодозное облучение (более 26 Гр), повышение уровня ТТГ было зарегистрировано в 17% и 78% случаев соответственно. Нарушение функции ЩЖ развилось через 18 и 36 месяцев соответственно после низко- и высокодозного облучения соответственно.

В исследовании Пархоменко Р.А., 2013 год [7] оценивалось состояние ЩЖ при различных режимах ПХТ и ЛТ. Пациенты из первой и второй группы получали интенсивную ЛТ на все первично пораженные коллекторы 41-50 Гр и смежные с ними 32-36 Гр, но, помимо этого, во второй группе применялись противоопухолевые антибиотики (адриабластина, рубомицина, фарморубицина). В 3-ей группе, которая получала лечение по модифицированной программе DAL-ND90, в облучаемые объемы, как правило, включались только первично пораженные зоны. Дозы составляли 25-36Гр.

По данным исследования, частота развития гипотиреоза не различалась достоверно между группами исследования ( $p=1,0$ ) и составляла около 20%. Достоверным оказалось различие между группами по частоте хронического аутоиммунного тиреоидита ( $p=0,025$ ). Случаи ХАИТ в I группе вообще не отмечены (0%), в III группе их было немного (8,3%), наибольшей частота ХАИТ выявлена во II группе (26,3%).

Авторы сделали вывод о том, что выявленные различия связаны с большей терапевтической нагрузкой во II группе (большая доза облучения, агрессивная химиотерапия). Многочисленные курсы ПХТ во II группе, по мнению авторов, могли играть роль радиосенсибилизатора.

Частота развития узловых образований также достоверно не отличалась между группами и составила 43-45%.

Крупнейшая база, в которой собраны данные о патологии ЩЖ после лечения ЛХ, накоплена в результате Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) – 1791 человек [140]. Достаточно данных для анализа было получено у 1302 пациентов, средний возраст которых на момент заболевания составил 14 лет (2-20), средний срок наблюдения - 30 лет (12-47). Среди них 92 больным проведена только химиотерапия, 1210 – лучевая терапия (с химиотерапией или без нее). У 28% обследуемой когорты был выявлен гипотиреоз, в то время как частота встречаемости у здоровых молодых людей составляет – 5-6%(относительный риск в 17,1 раза выше, чем в среднем в популяции). При последующем наблюдении сроком до 30 лет обнаружено, что у лиц, у которых ЛТ не применялась частота гипотиреоза составила всего 7,6 % и достоверно не отличалась от общей популяции.

В 2012 году были опубликованы данные Британского аналога CCSS – BCCSS [32]. В исследование было включено 17,980 пациентов (диагноз злокачественного новообразования был поставлен с 1940 по 1991 год), которые прожили по меньшей мере 5 лет после терапии. 10483 (71%) пациентам, достигшим 16 лет, были выданы опросники, в которых, помимо прочего, необходимо было указать наличие/отсутствие диагностированного ранее гипотиреоза. Из всей когорты 7,7% подтвердили наличие гипотиреоза. Наибольший риск развития данной патологии был зарегистрирован среди пациентов, перенесших лимфому Ходжкина (19,9%) в детском или подростковом возрасте.

По данным Schimpff. Etal., 2011 [133] патология ЩЖ развивается медленно. Частота выявления гипотиреоза у больных через год после облучения составляет лишь у 15%, достигая максимума (66%) через 6 лет после терапии. Тем не менее,

в ряде работ (Hancocketal., 1991) показано, что риск развития гипотиреоза сохраняется и спустя 25 лет после ЛТ.

### **1.7.2 Факторы риска развития патологии ЩЖ после ЛТ на область шеи**

В научной литературе описано несколько возможных факторов риска, влияющих на вероятность развития гипотиреоза – возраст на момент лечения, доза облучения, длительность наблюдения, женский пол, принадлежность к европеоидной расе. Однако значимость этих факторов существенно различается по данным авторов.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно доза облучения в значительной степени коррелирует с частотой развития нарушений функции ЩЖ [71;50;140;100;101]. В ходе CCSS [140] было установлено, что частота гипотиреоза повышается по мере увеличения СОД. Он выявлен у 30% пациентов после облучения в СОД < 35 Гр, и у 50% - после СОД > 35 Гр. Следует упомянуть, что среди пациентов, прошедших ЛТ, только у 15 % суммарная очаговая доза (СОД) составила менее 20 Гр. В исследовании Leslie L. Robison [117] доза облучения имела выраженную корреляцию с частотой развития гипотиреоза. Относительный риск возрастал на 1,02 при увеличении дозы на 1 Гр ( $p < 0.001$ ). Абсолютный риск (AR) развития гипотиреоза через 11 лет после комплексного лечения ЛХ составлял 74% для пациентов, получивших более 45 Гр; 64% - для тех, кто получил 30-45 Гр; 54% - после облучения СОД менее 30 Гр и 8,3 % для пациентов, не подвергшихся ЛТ (только химиотерапия) ( $p = 0.002$ )

С развитием 3D компьютерной томографии и моделирования появилась возможность более точной оценки дозы, которую захватывает ЩЖ во время прямого облучения области шеи. Минимальная толерантная доза на область ЩЖ (ТД) определяется как ТД<sub>5/5</sub> (доза облучения, которая вызывает не более 5 % тяжелых осложнений за 5 лет после завершения лечения), при прямом облучении она составляет 20 Гр [16]. В обзоре Emami *et al* [56] использованы различные толерантные дозы 8/5, 13/5, 35/5 (частота манифестного гипотиреоза у 8%, 13% и 35% пациентов за 5 лет наблюдения) при дозе облучения 45, 60 и 70 Гр

соответственно.

Объем ЩЖ, захвативший определенную дозу облучения, рассчитывается на основании не прямых дозиметрических параметров. Используя данный метод, Kumpulainen et al. [81] в своей работе установили, что гипотиреоз развился только у 9% пациентов, у которых объем ЩЖ, подвергшийся облучению, был менее 7 мл, в сравнении с 36% пациентов, у которых размер области облучения ЩЖ был более 7 мл. Yoden с соавторами [161] также исследовали вопрос связи между процентом объема ЩЖ, захватившем определенную дозу облучения, и функцией ЩЖ. Они обнаружили, что процент объема ЩЖ, получивший от 10-60 Гр (V10-60), является возможным фактором риска развития гипотиреоза. Кроме того, V30 (объем ЩЖ, получивший дозу около 30 Гр) коррелировал с уровнем ТТГ. Однако в исследовании Altrio et al. [16] данные не подтвердились: не было корреляций между V10, V30, V50 и частотой развития гипотиреоза, уровнем ТТГ. Возможно, это связано с тем, что в данной работе использовались защитные блоки на передние поля облучения.

В исследовании Cella et al [42] включались пациенты после ЛТ лимфомы Ходжкина (средняя доза 32 Гр от 30-36), частота гипотиреоза через 2 года после терапии составила 43%. Единственным прогностическим фактором развития гипотиреоза был –V30: при если 62,5% объема ЩЖ захватило 30 Гр – частота развития гипотиреоза составила 11,8%, в то время как при увеличении процента V30 более 62,5 частота гипотиреоза резко возрастает до 70,8%.

Важной находкой в этих исследованиях стал тот факт, что прогностическим фактором является не только доза на область ЩЖ, но и объем железы, причем прогноз по развитию гипотиреоза хуже при меньших объемах. Объяснением этого феномена может служить предположение о наличии некоего критического объема ЩЖ, который способен поддерживать нормальную тиреоидную функцию.

По данным прогностической модели Alterio D [16], при средней дозе на область ЩЖ 45 Гр увеличение объема ЩЖ с 15 до 20 мл приводит к снижению вероятности гипотиреоза на 5%/см

Химиотерапия, по данным большинства исследований у взрослых [52;117] и детей [140;66], не является дополнительным фактором риска, влияющим на вероятность развития гипотиреоза. Риск возникновения нарушений функции ЩЖ у пациентов, получивших комбинированное лечение (ЛТ+ХТ), несколько меньше по сравнению с теми, кто получил только ЛТ. Это, вероятнее всего, связано с уменьшением СОД при использовании комбинированной терапии (28 Гр по сравнению с 48 Гр при использовании только ЛТ).

Наиболее противоречивыми до сих пор остаются данные, касательно влияния возраста на момент облучения на вероятность развития гипотиреоза. Sklar C. Et al., Glatstein et al., Green et al., Халиль Е.Ф. и соавт. [140;61;66;9] пишут об увеличении частоты развития гипотиреоза в младшей возрастной группе.

В российское исследование Халиль Е.Ф. и соавт. (1998г.) [9] включено 245 больных ЛГМ, получивших химиолучевое лечение в 1980 – 2003 г. Динамическое наблюдение за этими больными проводилось в течение 1-22 года (медиана – 7,3 года). По результатам исследования вероятность развития постлучевого гипотиреоза у больных различных возрастных групп неодинакова и постепенно уменьшается с увеличением возраста пациентов, несмотря на то, что средняя СОД увеличивается в четырех младших возрастных группах. Кроме того, была оценена пороговая СОД облучения, применение которой ведет к увеличению частоты встречаемости гипотиреоза. У детей этот показатель растет по мере увеличения возраста: 26Гр – у детей дошкольного возраста, 30Гр – у детей препубертатного и 32Гр – у детей пубертатного возраста. У взрослых больных ЛХ, пороговая СОД равна 36Гр. Однако по данным Hancock et al. [71] получена обратная закономерность: вероятность развития гипотиреоза увеличивалась параллельно с возрастом ребенка, что, по мнению автора, связано с увеличением СОД на область ЩЖ. В то же время в ряде других работ [117,142,103] не было выявлено корреляции между вероятностью развития гипотиреоза и возрастом.

Одним из возможных факторов риска является принадлежность к европейской (белой) расе. В исследовании Metzger M Letal., 2005 [96], включавшем 461-го

пациента (388 белых и 73 афро-американцев), риск развития гипотиреоза у людей европейской расы был в 2,5 раза выше, чем у афро-американцев.

В 2012 году опубликованы данные крупного метанализа исследований, посвященного гипотиреозу, развивающемуся после ЛТ [46]. Целью метанализа было определение факторов риска этой патологии. Полученные данные свидетельствуют о том, что женский пол (относительный риск (OR) -1,6; 95% ДИ: 1,3-1,9), предшествующие операции на ЩЖ (OR -8,3; 95% ДИ: 5,7-12,0) или на области шеи (OR -1,7; 95% ДИ: 1,16-2,42) статистически значимо ассоциированы с высоким риском развития гипотиреоза. Кроме того, риск проявления этого нарушения выше у европеоидов по сравнению с афро-американцами (OR =4,8; 95% доверительный интервал 2,8-8,5). Также выявлена выраженная корреляция между дозой облучения и частотой гипотиреоза. При СОД на область шеи 45 Гр вероятность развития составляет 50%. Химиотерапия и возраст пациента на момент лечения не были названы в числе возможных провоцирующих факторов.

### **1.7.3 Распространенность тиреотоксикоза после лечения ЛХ**

В исследовании Childhood Cancer Survivor Study [140] частота развития тиреотоксикоза у пациентов, успешно пролеченных от ЛХ, была значительно выше, чем у сиблингов (относительный риск - 8,  $P$  , 0.0001). Пик заболеваемости приходился на 9-ый год после облучения. Среди 82 человек (5%) с выявленным тиреотоксикозом, двое (2,4%) длительное время принимали тиреостатическую терапию, у 17 (20%) была проведена тиреоидэктомия. Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что большинство случаев тиреотоксикоза носило транзиторный характер и купировалось самостоятельно. Среди больных, пролеченных с использованием только химиотерапии, тиреотоксикоз зарегистрирован лишь у одного пациента. Аналогичные результаты получены и другими исследователями. Так, по данным Hancock et al. [71] болезнь Грейвса зарегистрирована у 30 пациентов (2 из них не получали ЛТ). Постлучевые острые тиреоидиты с тиреотоксикозом развились у 6 пациентов. Согласно данным Mortimer et al [99], наличие у пациентов человеческого лейкоцитарного антигена

B8 или DR5 было ассоциировано с увеличением риска развития болезни Грейвса в данной когорте.

Исследователи CCSS упоминают о 0,7% [140] субклинических тиреотоксикозов, связанных с развитием постлучевого тиреоидита.

### **1.8 Узловой зоб и радиоиндуцированный рак ЩЖ после лечения лимфомы Ходжкина**

Среди 1302 обследованных пациентов, обследованных в рамках CCSS [140], 146 имели узлы в ЩЖ, что значительно (в 27 раз) выше по сравнению со здоровыми сиблингами. После проведения мультивариантного анализа факторами, влияющими на частоту развития узлов, были названы: доза облучения на область ЩЖ, женский пол, длительность наблюдения. Временной пик развития данной патологии в среднем составляет 14 лет (0-27).

Среди 146 выявленных узловых образований у 20 больных был диагностирован рак ЩЖ (в 75% - папиллярная карцинома, 25% - фолликулярная карцинома). В исследовании Hancocketal.[71] рак ЩЖ зарегистрирован у 6 из 1766 облученных пациентов спустя 9-18 лет после терапии. Средний относительный риск составил 15,6. В исследовании 1380 пациентов с ЛХ [23] неоплазии ЩЖ выявлены у 19 (1,4%) больных при медиане наблюдения 15,3 лет (4,2-29,7 лет). Кумулятивная частота развития вторичных опухолей составила 10,6% через 20 лет после лучевой терапии, 26,3% - через 30 лет. В опубликованных в 2007 году данных Британской группы по исследованию отдаленных последствий злокачественных образований у детей [37] кумулятивная частота развития рака ЩЖ составила 2,45% и 7,29% через 10 и 20 лет после терапии соответственно. Согласно данным Коннектикутского регистра опухолей (ConnecticutTumorRegistry), относительный риск (OR) развития рака ЩЖ у пациентов, перенесших ЛХ, составляет 6,7[34].

## 1.9 Патопфизиология лучевого поражения ЩЖ

Говоря о патопфизиологии выявленных нарушений, следует упомянуть, что ответ нормальных тканей на радиационное воздействие проходит в 2 стадии.

Изменения, возникающие на первой стадии (в течение первых 24 часов после облучения), характеризуются развитием острых сосудистых реакций: отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны с дальнейшим запуском механизма их апоптоза, нарушением проницаемости капилляров с развитием отека и лимфоцитарной инфильтрацией, запуском каскада провоспалительных цитокинов. Как было доказано в ряде работ [118], апоптоз эндотелиальных клеток является ДНК независимым и развивается вследствие повреждения мембран клеток как непосредственно ионизирующим излучением, так и через активацию сфингомиеленаз и продукцию керамида. Вышеуказанные молекулы путем активации соответствующих патологических путей приводят к повреждению ДНК. Таким образом, данные изменения можно охарактеризовать как острое лучевое воспаление [104].

Поздние сосудистые изменения происходят через месяцы после радиационного воздействия и включают в себя: коллапс, развитие дегенеративных изменений в сосудах облученной области, гибель эндотелия, увеличение проницаемости и истончение базальной мембраны, снижение митотической активности эндотелия сосудов, усиление активности фибробластов [118]. Эти процессы приводят к облитерации мелких сосудов с последующим некрозом и фиброзом облученной ткани.

Говоря о механизмах развития нарушений ЩЖ после прямого облучения, следует учесть тот факт, что ЩЖ является одним из самых обильно кровоснабжаемых органов. Поэтому развившееся под воздействием облучения острое воспаление, сопровождающееся нарушением проницаемости капилляр, с течением времени сменяется процессами фиброза, разрушением гормонподуцирующего аппарата ЩЖ, что в дальнейшем ведет к снижению ее функции.

В работе Michaelson [97] исследовались патопфизиологические изменения в ЩЖ

при прямом облучении области ЩЖ. Собакам была облучена верхняя половина туловища в СОД 1200-2400Рад (12-24Гр), что привело к развитию гипотиреоза через 2-4 года. В течение последующих двух лет после облучения на фоне выраженного склерозирования стромы, дистрофии и атрофии железистой ткани нарастала гипофункция железы. При контрольном исследовании на четвертый год после облучения отмечался низкий или минимальный захват йода при сцинтиграфии, отсутствие стимуляции на введение ТТГ. При секционном исследовании через 4 года железы были значительно уменьшены в размере, тверды, содержали большое количество узлов. Гистологическое исследование показало различную степень атрофии и дегенерации фолликулов (лишь небольшое число содержало коллоид), истончение базальной мембраны, десквамацию эпителия, интерстициальный и периваскулярный фиброз.

В эксперименте на крысах [3] после однократного гамма-облучения щитовидной железы в дозах 0,5-20 Гр. наблюдались дозозависимые морфологические изменения - усиление полиморфизма фолликулов, нарушение их гетероморфности, уменьшение количества фолликулов.

Изучая патофизиологию поражения гипофиза после краниального облучения, Chieng et al [39] в экспериментах на крысах пришел к выводу о том, что прямое облучение гипоталамо-гипофизарной оси уменьшает кровоток в гипоталамусе. Это является основной причиной развития гипоталамо-гипофизарных нарушений после проведения краниального облучения.

Радиационное воздействие может как индуцировать немедленный апоптоз клеток, так и привести к сублетальным повреждениям, которые ограничивают способность клетки к делению и останавливают рост злокачественной опухоли. Гипоталамо-гипофизарная система представлена медленно обновляемыми тканями, поэтому, захватив сублетальную дозу облучения, клетки погибают не сразу, а лишь вступив в фазу митоза [49]. Этим и объясняется нарастание со временем степени гормонального дефицита у пациентов после КСО и КО.

Кроме того, ионизирующее облучение приводит к дегенеративным изменениям в клетках глии [148], что ведет к снижению ее трофического воздействия на нейроны гипоталамуса и других отделов ЦНС и запускает процесс их демиелинизации.

Вышеуказанные патофизиологические пути приводят к вторичной атрофии клеток гипофиза в результате недостатка гипоталамических релизинг гормонов и/или трофических факторов, особенно после интенсивного облучения (которое с большой вероятностью оказывает повреждающее действие на гипоталамус). Последнее подтверждается тем фактом, что у части пациентов с исходно повышенным уровнем пролактина отмечается постепенное снижение его уровня с увеличением периода наблюдения. [126] Гипоталамическое повреждение не обязательно проявляется в уменьшении высвобождения трофических факторов, но может привести к уменьшению гипоталамического резерва и снижению адекватной стимуляции в ответ на дефицит гормонов аденогипофиза. [89, 126].

### **1.10 Меры по снижению риска развития патологии ЩЖ при проведении ЛТ**

Онкологами были предприняты попытки к снижению дозы спинального облучения с целью устранения нейротоксичности и отрицательного влияния на ЩЖ. Однако при первых попытках к уменьшению дозы спинального облучения с 36 до 24 Гр в группе низкодозного облучения значительно возростала частота лептоменингитов, в связи с чем исследование было прекращено [51].

Идея снижения дозы краниоспинального облучения получила свое дальнейшее развитие в работе Paulinoetal [111]. В данном исследовании изучались 3 различных режима лечения: 24Гр краниоспинального облучения + адьювантная ПХТ (ломустин, винкристин и цисплатин или циклофосфамид); 36 Гр + такая же схема ПХТ и стандартное краниоспинальное облучение в дозе 36 Гр без сопутствующей химиотерапии. Полученные результаты были прямо противоположны ожидаемым. Так, в группе больных, получивших 24 Гр+ ПХТ,

первичный гипотиреоз развился у 80 % пациентов, в то время как в группе 36Гр + ПХТ этот показатель составил 60%, а в группе стандартного краниоспинального облучения - 20%. Важным выводом из данной работы является тот факт, что теоретическое преимущество снижения дозы спинального облучения нивелируется побочными эффектами, возникающими при добавлении ПХТ.

Существует и другой способ снижения нейротоксичности в ходе КСО – режим гиперфракционирования, при котором применяется 1-1,1 Гр на одну фракцию дважды в день, что позволяет не увеличивать общую длительность облучения. Результаты исследований, сравнивающих стандартный режим с режимом гиперфракционирования, являются крайне обнадеживающими.[147]. Как показывают исследования, эта мера может уменьшить риск развития патологии ЩЖ [32].

Chin D с соавт [40]. сравнивали детей с МБ, получавших либо стандартное КСО (половина из них также получала адьювантную ПХТ) или ЛТ в режиме гиперфракционирования(все получали адьювантную ПХТ). В первой группе частота развития гипотиреоза составила 62%, во второй – только 14%,несмотря на то, что ПХТ в этой группе получали все больные ( $p=0,02$ ).

В более позднем исследовании Ricardi U с соавт. [114] также сравнивали режим обычного фракционирования с гиперфракционной ЛТ (доза КСО составила 35-36 Гр, при этом на ЩЖ приходилась доза 24-28 Гр) у детей с МБ. ПХТ проводилась в обеих группах. Первичный гипотиреоз развился у 80% получавших стандартную ЛТ, и только у 33% больных, получавших гиперфракционную ЛТ (367). Кроме того, в группе стандартной ЛТ у 7/20 больных было значительное уменьшение размеров ЩЖ. У двух больных выявлен узловой зоб. Использование низкого краниоспинального соединения при облучении позволяет снизить дозы на окружающие здоровые ткани – нижнюю челюсть, ротоглотку и ЩЖ.

За последние несколько десятилетий в ЛТ лимфомы Ходжкина произошли существенные изменения. Так, средняя СОД на область шеи снизилась с 40-45Гр до 20-35Гр, что само по себе является профилактикой развития патологии ЩЖ.

Пархоменко Р.А. 2013г. [7] предпринял попытку снижения частоты побочных эффектов ЛТ у 37 пациентов с лимфомой Ходжкина при помощи использования методики экранирования ЩЖ только с переднего поля. Частота развития гипотиреоза после применения данной методики составила 10,8% по сравнению с 43% при использовании стандартной методики.

В других работах также было показано, что срединный блок на область шеи со стороны заднего поля, используемый для защиты спинного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина, уменьшает дозу на область перешейка ЩЖ.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами оценено морфофункциональное состояние щитовидной железы у 128 человек, перенесших терапию по поводу онкологических заболеваний. Для решения поставленных задач исследование разбито на 2 части: ретроспективную (позволяющую оценить распространенность отдаленных последствий химиолучевой терапии) и проспективную (оценка острых нарушений после ЛТ на область шеи).

В ретроспективную группу вошли пациенты, перенесшие комплексное химиолучевое лечение по поводу онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Все участники ретроспективной части разделены на 3 группы:

1-ая группа - больные, пролеченные по поводу злокачественных образований ЗЧЯ, получившие краниоспинальное облучение;

2-ая группа – больные, пролеченные по поводу ОЛЛ, получившие краниальное облучение;

3-ая группа – больные, пролеченные по поводу лимфомы Ходжкина, получившие ЛТ на область шеи и средостения .

В проспективной части принимали участие больные с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, после завершения курса ПХТ, которым в дальнейшем планировалось проведение ЛТ на область шеи, надключичных л/у и/или средостения на базе ФБГУ РНЦРР.

Набор пациентов производился путем предварительного отбора по соответствующим критериям включения по базам Морозовской детской городской клинической больницы, отделения гематологии городской клинической больницы имени С.П. Боткина (профессор, д.м.н. Семочкин С.В.), ФБГУ РНЦРР (профессор, д.м.н. Сотников В.М., д.м.н. Пархоменко Р.А.) с последующим активным вызовом на прием. Кроме того, направлялись пациенты, пришедшие на прием к нейроонкологу д.м.н., профессору Желудковой О.Г., детскому

эндокринологу, д.м.н. Мазеркиной Н.А., радиологу д.м.н., профессору Сотникову В.М.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20-09 от 17.04.2009). На проведение научной работы получен грант Министерства образования РФ от 23 октября 2012 г. № 8801 по теме “Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших онкологические заболевания в детстве”.

Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Четверо больных из проспективной группы были в дальнейшем исключены, в связи с неявкой на очередной визит. Все они продолжают наблюдаться у онкологов по месту жительства.

## **2.1 Критерии включения**

### **Ретроспективная группа:**

- Возраст: 16 -45 лет
- В анамнезе - лучевая терапия (краниальное, краниоспинальное или ЛТ на область ЩЖ, средостения), проведенная в детском и подростковом возрасте (до 16 лет) по поводу опухолей ЦНС, острого лимфолейкоза и болезни Ходжкина.
- Период наблюдения после перенесенной лучевой терапии не менее 1 года

### **Проспективная группа:**

- Возраст 16-45 лет
- Взрослые пациенты с болезнью Ходжкина, требующие назначения лучевой терапии на область шеи и/или надключичных лимфоузлов и/или средостения
- Отсутствие тяжелых соматических заболеваний

## 2.2 Критерии исключения

- Тяжелое общее состояние пациента (печеночная, почечная, сердечная недостаточность, выраженная анемия, лейкопения, кахексия)
- Взрослые пациенты с болезнью Ходжкина, после перенесенной ПХТ, не требующие проведения лучевой терапии или имеющие противопоказания к ее назначению
- Пациенты с опухолями ЦНС, острым лимфолейкозом, болезнью Ходжкина в анамнезе, перенесшие несколько курсов лучевой терапии или требующие назначения лучевой терапии в связи с рецидивом заболевания
- Пациенты с опухолями ЦНС или острым лимфолейкозом, развившимися после облучения опухолей других локализаций (вторичные опухоли)
- Нарушения функции и оперативные вмешательства на ЩЖ в анамнезе (до проведения лучевой терапии)

## 2.3 План обследования

### РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ГРУППА.

Пациентам, пролеченным по поводу онкологических заболеваний в детстве, проводился сбор анамнеза, клиническое обследование, однократно: определение уровней ТТГ, Т4св, АТ к ТПО, УЗИ ЩЖ, при выявлении узловых образований более 1 см – ТАБ узлов с последующим цитологическим исследованием.

### ПРОСПЕКТИВНАЯ ГРУППА.

У пациентов осуществлялся сбор анамнеза, проводилось клиническое обследование, оценка морфофункционального состояния ЩЖ. Динамика состояния оценивалась:

1-ый визит - после завершения курса ПХТ и до проведения лучевой терапии,

2-ой визит - в течение 2 недель после завершения лучевой терапии на область шеи и/или средостения,

3-ий визит - через 6 месяцев после ЛТ

4-ый визит - через 1 год после ЛТ.

На всех указанных визитах проводилось исследование уровня гормонов (ТТГ, Т4св), АТ к ТПО, УЗИ ЩЖ.

## 2.4 Методы обследования

### 2.4.1 Определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (Т4св), антител к тиреопероксидазе.

Гормональные исследования у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ проводились в лаборатории гормонального анализа НИИ нейрохирургии им. Ак. Н.Н.Бурденко(зав. лабораторией Арефьева И.А.), у больных из группы после лечения лимфомы, а так же проспективной группы проводились в сети лабораторий «Гемотест» и включали в себя: определение базальных уровней ТТГ, Т4св, АТ к ТПО автоматической иммунохемилюминесцентной системы Immulite, DPC. Референсные значения представлены ниже (Таблица 2,3).

**Таблица 2. Референсные значения исследуемых показателей для лаборатории НИИ нейрохирургии им. Ак. Н.Н. Бурденко**

Показатель	Референсный диапазон
ТТГ, (мМЕД/л)	0,4 - 4
Свободный тироксин, (пмоль/л)	11.5 - 22,7
Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРО-АВ), (ед/мл)	<35

**Таблица 3. Референсные значения исследуемых показателей для лаборатории «Гемотест»**

Показатель	Референсный диапазон
ТТГ, (мМЕД/л)	0,4-4
Свободный тироксин, (нг/дл)	0,8-2,1
Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРО-АВ), (ед/мл)	<35

Двенадцати пациентам из группы после лечения опухолей ЗЧЯ проведено исследование суточного ритма ТТГ. За основу взята методика, используемая Rose et al [125], согласно которой уровень ТТГ определялся рано утром (до 8.00 утра) и во второй половине дня (15.00). Отсутствием ритма ТТГ считалась разница между утренними и вечерними показателями менее 1,3. Исследование проводилось в сети лабораторий «Гемотест».

У части больных из группы после лечения опухолей ЗЧЯ оценивалось наличие дефицита тропных гормонов гипофиза. У ряда пациентов проведен тест с инсулиновой гипогликемией для диагностики вторичного АКТГ и СТГ-дефицитов. Критерием диагностики АКТГ-дефицита в пробе с инсулиновой гипогликемией было отсутствие стимуляции кортизола на пике гипогликемии (гликемия менее 2,2 ммоль/л) кортизол в крови - менее 550 нмоль/л. Критерием диагностики СТГ дефицита было значимое отставание в росте в соответствии с центильными таблицами. Отсутствие повышения СТГ на пике гипогликемии выше 10 нмоль/л свидетельствовало о наличии соматотропной недостаточности.

#### **2.4.2 Инструментальные методы**

УЗИ ЩЖ выполнялись на базе кафедры эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова на ультразвуковом аппарате Siemens Sonoline G60 S, специалист – ассистент кафедры эндокринологии, к.м.н. Сыч Юлия Петровна.

Наличие изменений эхогенности, однородности паренхимы железы при отсутствии узлов и нормальных показателях АТ к ТПО расценивалось нами как УЗИ-изменения ЩЖ вследствие лучевого поражения ЩЖ.

Узловой зоб диагностировался согласно The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [163]. При размере узла более 0,5 см выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия узла (ТАБ) под контролем УЗИ (специалист - ассистент кафедры эндокринологии, к.м.н. Сыч Юлия Петровна). с последующим цитологическим исследованием. Полученные препараты анализировал цитолог, врачом высшей категории – Каушан Марией Алексеевной.

## **2.5 Критерии диагностики различных форм гипотиреоза**

Первичный манифестный гипотиреоз диагностировался в том случае если имело место повышение уровня ТТГ выше 10 мМЕд/л, при нормальном или сниженном уровне Т4св, изолированное повышение ТТГ до 10 мМЕД/л при нормальных показателях Т4св расценивалось как субклинический первичный гипотиреоз. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливался на основании снижения уровня Т4св при нормальных или сниженных показателях ТТГ. Смешанный гипотиреоз диагностировался при сниженных показателях Т4св (в пределах нижней трети референсного диапазона), при одновременном незначительном (до 10 МЕд/мл) повышении уровня ТТГ и отсутствии ритма секреции ТТГ.

## **2.6 Характеристика пациентов из ретроспективной группы**

### **2.6.1 Характеристика пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ**

В анамнезе у всех участников первым этапом лечения было хирургическое удаление опухоли. В дальнейшем они получали КСО по радикальной схеме. 40 пациентов получали КСО в ФГБУ РНЦРР, 4 - по месту жительства, 2 - в НИИ детской хирургии, НИИ педиатрии Минздрава России, 2 – НИИ нейрохирургии им. Ак. Н.Н.Бурденко. По окончании КСО проводилось дополнительное облучение ЗЧЯ в суммарной дозе 22-80 Гр (Me – 55 Гр). По показаниям, для профилактики отека мозга и уменьшения внутричерепной гипертензии назначалась терапия дексаметазоном. ПХТ получали 45 пациентов, в трех случаях она не проводилась. Среднее количество курсов ПХТ составило 6,8 (от 3 до 10).

**Таблица 4. Распределение пациентов из группы после терапии опухолей ЗЧЯ по типу протокола ПХТ, n(%)**

Протокол ПХТ*	Количество пациентов (%)
НПТ	17 (35,4%)
РО-CNS/93	5 (10,4%)
М-2000 поддерживающая	11 (22,9%)
М-2000 цикловая	10 (20,8%)
SIOP GCT-96	1 (2,1%)

\*Препараты, входящие в состав протоколов, указаны в списке сокращений

### 2.6.2 Характеристика пациентов после терапии ОЛЛ

Все обследованные получали ПХТ в процессе лечения основного заболевания. По протоколу ВFM-90 химиотерапию получали 20 пациентов, один - МВ-91. Все больные получали КО с целью профилактики нейролейкемии в дозе 12-18 Гр. Лучевая терапия проводилась в ФГБУ РНЦРР.

### 2.6.3 Характеристика пациентов после терапии лимфомы Ходжкина

Первым этапом комплексного лечению всех включенных больных была ПХТ. Распределение пациентов по типу протокола ПХТ представлено в таблице 5.

**Таблица 5. Распределение пациентов по протоколу ПХТ, n(%)**

Протокол ПХТ	Количество пациентов (%)
DAL-HD-90	11 (44%)
СОРР	5 (20%)
ВЕАСОРР	3 (12%)
ОЕРА	1 (4%)
СОРР/ABVD	1 (4%)
ОЕРА/СОРДАС	3 (12%)
ABVD	1 (4%)

У двадцати пяти облучение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР, у троих - в ГКБ им. С.П. Боткина, у одного – по месту жительства (Балашиха). Суммарная доза облучения на область шеи и надключичных лимфоузлов ( $M \pm \sigma$ ) составила  $30,9 \pm 9,2$  Гр, СОД на область средостения –  $38,4 \pm 11,6$  Гр, СОД на область остаточных узлов средостения ( $M_e$ ) - 40 Гр.

### **2.7 Описание группы контроля**

В качестве группы сравнения было обследовано 33 человека, проходивших плановое диспансерное обследование в МСЧ №95 ЦМСЧ №119 ФМБА России: 23 здоровых женщин и 10 здоровых мужчин в возрасте от 16 до 34 лет. Средний возраст – 24,8 лет. На момент включения в исследование жалоб на состояние здоровья они не предъявляли.

### **2.8 Характеристика пациентов из проспективной группы**

В проспективную часть исследования вошло 22 человека (12 мужчин и 10 женщин).

В работе мы исходили из того факта, что по данным большинства крупных исследований, проведенным как среди взрослых, так и среди детей [155,30], химиотерапия в отличие от облучения не является дополнительным фактором риска, влияющим на вероятность развития патологии ЩЖ. Это позволило нам расценивать морфо-функциональное состояние ЩЖ после завершения курса ПХТ перед проведением ЛТ как интакное.

Всем пациентам на момент включения был проведена ПХТ по различным протоколам в рамках комплексного лечения лимфомы Ходжкина. Все больные находились в группе риска по развитию рецидива, в связи с чем дальнейшим им предстояла лучевая терапия на область шеи и средостения.

Облучение проходило на базе ФГБУ РНЦРР (заведующий – профессор, д.м.н. В.М.Сотников).

**Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов из проспективной группы**

Общее количество больных, n	22
-мужчин, n (%)	12 %
-женщин, n (%)	10 %
Возраст общий по группе, лет (M±σ)	30,3±6,2
Протокол ПХТ, n (%):	
ABVD	6 (23,1%)
BEACOPP-21	6 (23,1%)
BEACOPP-14	3 (11,5%)
BEACOPP	7 (26,9%)

## 2.9 Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде среднего (M) медианы (Me), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), с указанием максимальных и минимальных значений. Для сравнения количественных параметров в независимых группах использовался тест Манна-Уитни, дисперсионный анализ (ANOVA), в случае связанных выборок – критерий Уилкоксона. Сравнение качественных параметров в ходе исследования проводилось с помощью метода chi-square (хи-квадрат), при недостаточном количестве событий использовался двусторонний критерий Фишера. Достоверным считался p менее 0,05. При анализе взаимосвязи различных признаков использовался корреляционный анализ Спирмана. Прогностические модели построены на основании метода линейной многомерной регрессии. Для определения риска применялся метод Каплан-Маера, сравнение различных групп по степени риска проводилось с использованием Long-rank test [2].

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

### 3.1 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ

Обследовано 48 пациентов (28 мужчины и 20 женщин) в возрасте от 15 до 26 лет. Основными диагнозами, по поводу которых больные получали комплексное лечение были: медуллобластома (43 человек), апластическая эпиндемома (3 человека) и пинеобластома (1 человека), примитивная нейроэктодермальная опухоль (1 человек). У 9 пациентов (18,8%) в анамнезе были метастазы медуллобластомы в спинной мозг.

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 7.

**Таблица 7. Клиническая характеристика больных из группы после лечения опухолей ЗЧЯ**

	Me	95% ДИ	25;75	max	min
Возраст, лет	19	18,7-20,36	17;21	15	26
Возраст на момент заболевания, лет	12	10,5-12,7	10;14	3	19
Период наблюдения, лет	6	6,4-9,23	4;11	2	21
Доза КСО, Гр	35	34,1-39,2	35;35,7	30	89
Доза буст на ЗЧЯ, Гр	55	49,4-55,5	55;55	20	80

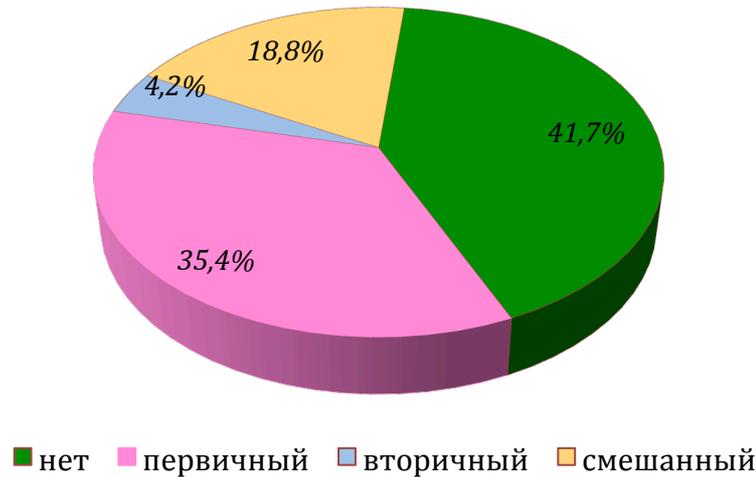
При анализе жалоб обращал на себя внимание их неспецифический характер, что могло быть как проявлением заболеваний эндокринной системы, так и связано с иными причинами. При опросе преобладали жалобы на общее плохое самочувствие (80 %), боли в области спины (29,4 %), снижение памяти (64,7 %), слабость, утомляемость (47%). Среди пациентов с диагностированным гипотиреозом жалобы активно предъявляли 14 человек (63,6%) - 9 жаловались на слабость и утомляемость и 5 - на снижение памяти.

Гипотиреоз диагностирован у 28 пациентов (17 мужчин и 11 женщин) – частота 58,3% (95% ДИ: 0,453-0,705), относительный риск (OR) - 9,6 (95% ДИ: - 2,06-44,9), что статистически значимо отличалось от контрольной группы (p-0,000, двустр. критерий Фишера), где частота гипотиреоза составила – 6,9%.

У 7 пациентов гипотиреоз был впервые выявлен в ходе обследования (у 2 пациентов манифестный первичный, у 4-х – смешанный гипотиреоз, у 1 девочки - вторичный).

Остальным (21 больной) диагноз гипотиреоза ставился на основании данных мед. документации о начале заместительной терапии L-тироксином в связи с вышеописанными изменениями уровня тиреоидных гормонов. При анализе медицинской документации обратил на себя внимание тот факт, что у 4 пациентов терапия L-тироксином назначалась при незначительном повышении уровня ТТГ (до 5 мМЕд/л), при нормальных показателях Т4св, что заставило нас временно отменить препарат с последующим контролем ТТГ через 2 месяца. У 3 пациентов сохранялось повышение уровня ТТГ через 2 месяца после отмены препарата (более 7,5 мМЕд/л), у одного пациента – уровень ТТГ был в пределах нормы, что позволило исключить диагноз гипотиреоза, отменить терапию, однако рекомендовать регулярное (1 раз в 6 мес) определение уровня ТТГ и Т4 св.

Из всех случаев гипотиреоза - первичный диагностирован у 17 человек (60,72%), вторичный у 2-их (7,14%), смешанный у 9-рых (32,14%) (рис.1). Таким образом, частота первичного гипотиреоза составила – 35,4% (95% ДИ: - 0,24-0,484), вторичного - 4,2% (95% ДИ: - 0,013-0,11), смешанного – 18,8% (95% ДИ: - 0,104-0,3).



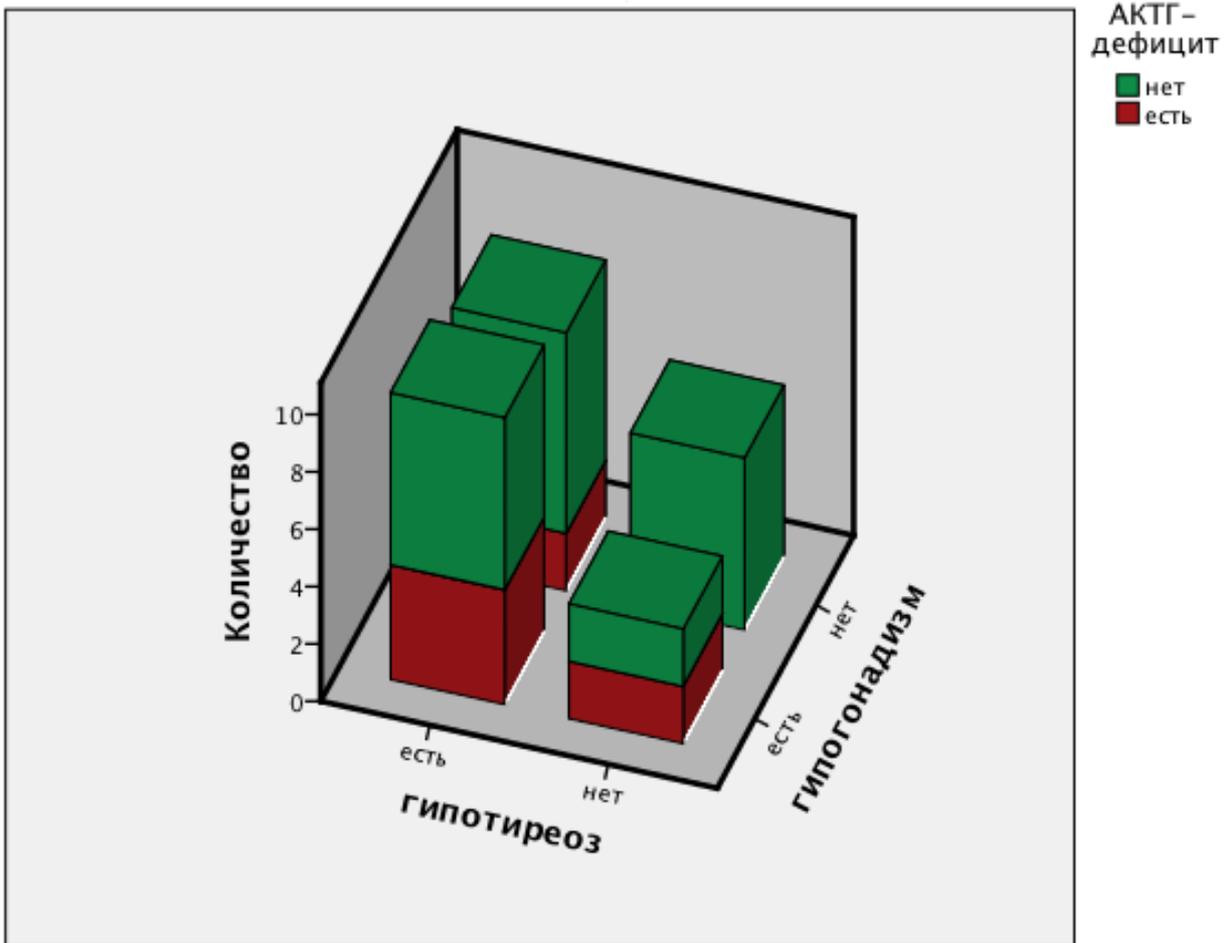
**Рисунок 1. Распространенность гипотиреоза у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ**

Медиана периода наблюдения с момента завершения лечения до выявления гипотиреоза составила 3 года (от 1-21 года).

Из 28 пациентов с гипотиреозом 17 уже получали заместительную терапию L-тироксином на момент включения в исследование, 11 пациентам терапия была назначена по результатам обследования.

У 3 пациентов (6,25%) выявлен пангипопитуитаризм, у всех диагностирован смешанный гипотиреоз. Выпадение 3 тропных функций гипофиза (гипотиреоз, гипогонадизм, СТГ-дефицит) диагностировано у 8 пациентов (16,7%).

Данные о состоянии гипоталамо-надпочечниковой оси (проведены тесты с инсулиновой гипогликемией и/или с глюкагоном) имелись у 35 из 48 пациентов. Сочетание у пациентов гипотиреоза с гипогонадизмом и АКТГ-дефицитом представлено на рисунках 2,3.

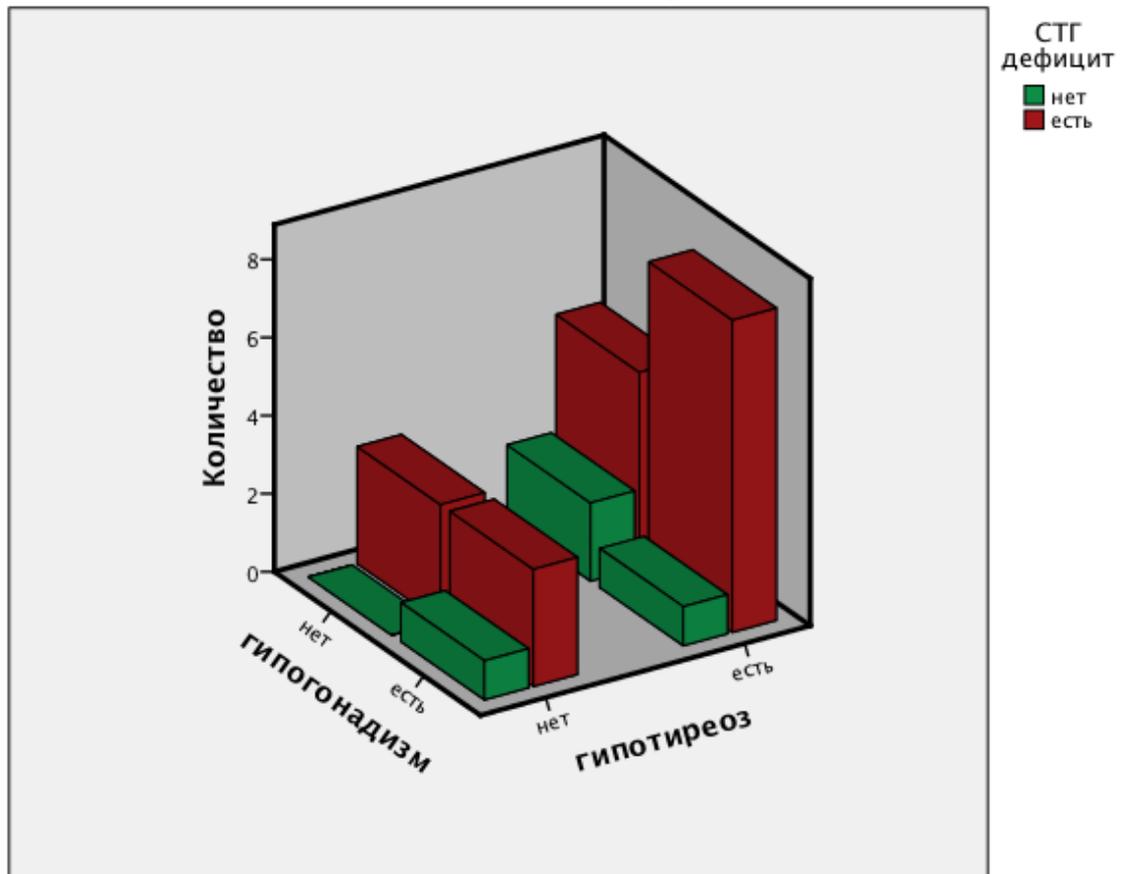


**Рисунок 2. Сочетание гипотиреоза, гипогонадизма, АКТГ-дефицита у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ**

Достоверных различий между группами не выявлено  $p=0,561$  (Хи-квадрат).

У 12 пациентов выявлено сочетание гипогонадизма с гипотиреозом (рисунок №3). Среди них диагноз «первичный гипотиреоз» установлен у 8 пациентов, «вторичный» - у 2, «смешанный» - у 3-х.

На наличие СТГ-дефицита были обследованы 27 пациентов из 48. Среди них у 23 подтверждена соматотропная недостаточность в пробе с инсулиновой гипогликемией, сочетание СТГ-дефицита с гипотиреозом выявлено у 16 больных (в 10 случаях - первичный, в 1- вторичный, в 5 - смешанный). Первичный гипотиреоз диагностирован у 3-х пациентов без СТГ-дефицита.

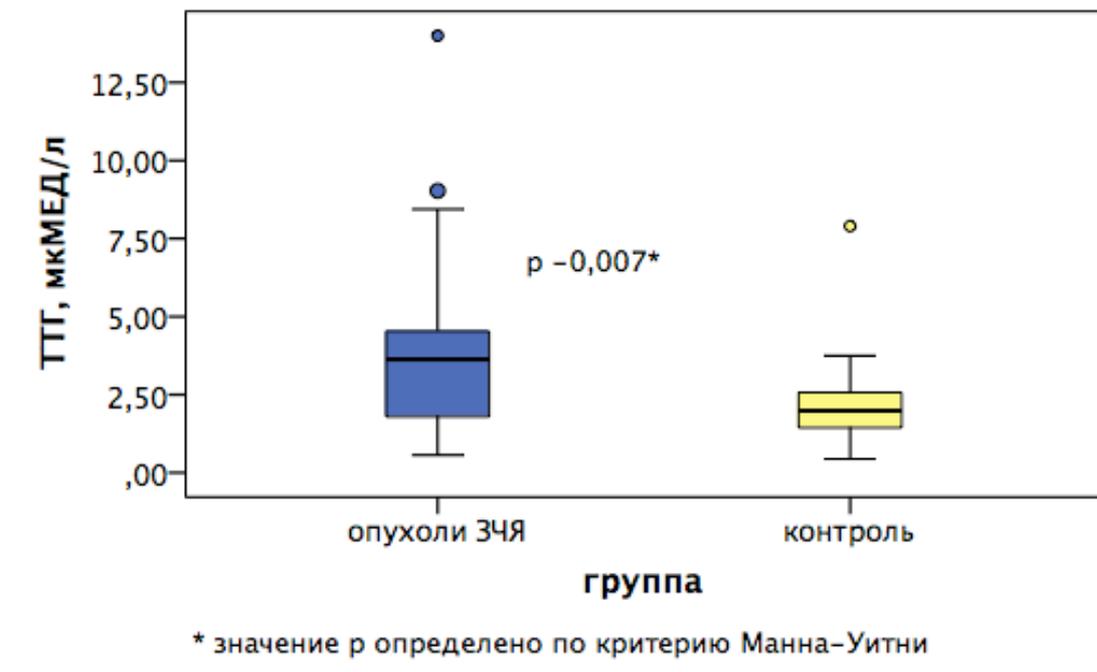


**Рисунок 3. Сочетание гипотиреоза, гипогонадизма, СТГ-дефицита у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ**

Медиана суточной дозы L-тироксина, которую пациенты получали в качестве заместительной терапии гипотиреоза, составила – 75 мкг (50-125 мкг).

При проведении корреляционного анализа выявлены слабые обратные связи между гипотиреозом и возрастом на момент заболевания ( $r = -0,323$ ;  $p=0,025$ ), а так же объемом ЩЖ ( $r = -0,446$ ;  $p=0,002$ ). Таким образом, гипотиреоз чаще выявлялся у детей, заболевших в более младшем возрасте, и у пациентов с меньшим объемом ЩЖ. Связей с дозой КСО, дозой КО, дозой на область ЗЧЯ, полом, возрастом, периодом наблюдения выявлено не было.

Медиана уровня ТТГ в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составила 3,57 мМЕд/л [1,75;4,35], что значимо выше, чем в контрольной группе ( $p=0,007$ , критерий Манна-Уитни), где медиана ТТГ составила – 1,9 мМЕд/л (рис.4).

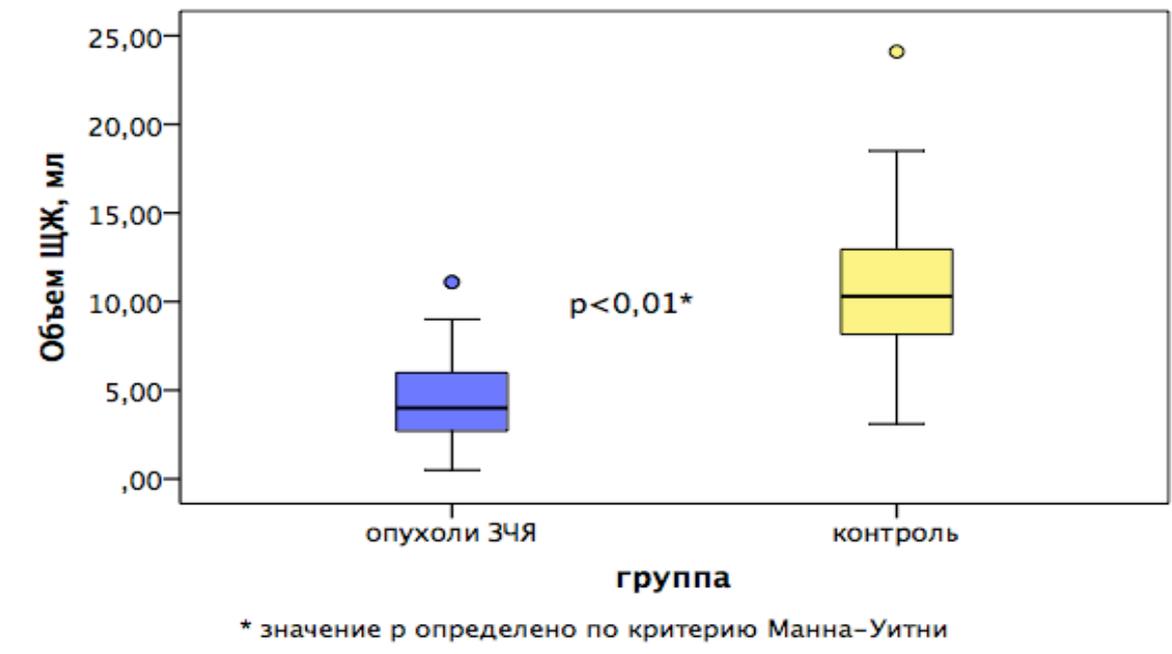


**Рисунок 4. Уровень ТТГ в группе после лечения опухолей ЗЧЯ и контрольной группе**

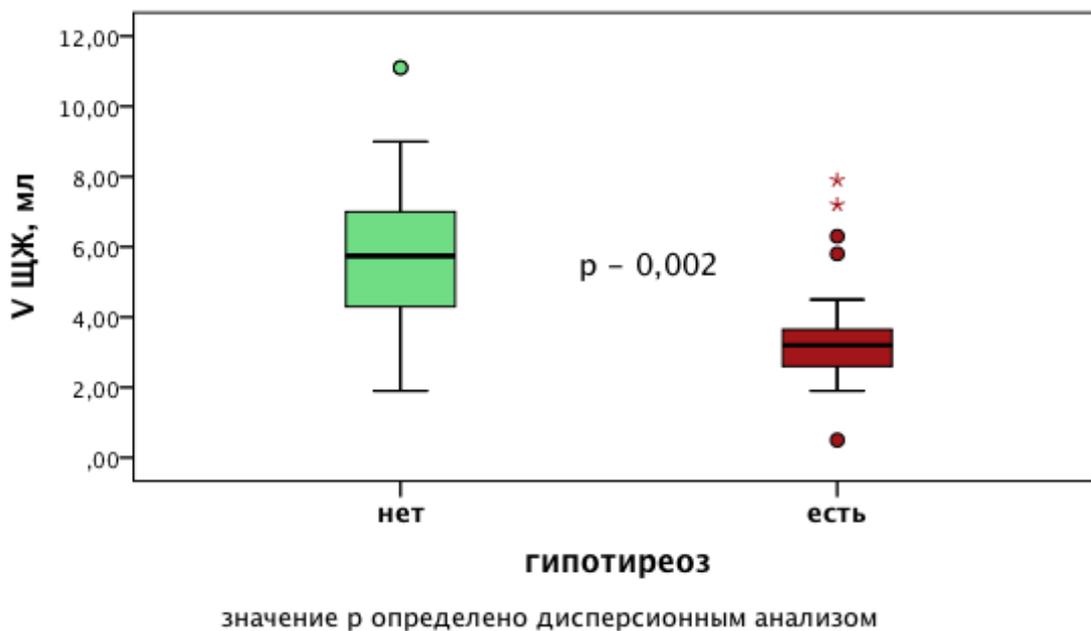
Ритм ТТГ оценивался у 10 пациентов, из них четверо не имели нарушений функции ЩЖ по данным гормонального исследования, у 6 диагностирован гипотиреоз. Среди больных с гипотиреозом у 4-х – ритм ТТГ отсутствовал (разница ТТГ утро - ТТГ вечер менее 1,3), а у 2-х сохранялся, на основании чего диагностирован соответственно смешанный и первичный гипотиреоз. Надо отметить, что у 4-х пациентов без нарушений функции ЩЖ ритм ТТГ так же отсутствовал.

Пациенты с гипотиреозом достоверно отличались от пациентов без гипотиреоза по объему ЩЖ (M: 3,6vs 5,9 мл; p-0,001,ANOVA).

Медиана объема ЩЖ по данным УЗИ исследования составила 4 [2,7;6,0] мл, что ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,01, критерий Манна-Уитни), где медиана объема ЩЖ составила 10,3 [8;13]мл (рис.6).



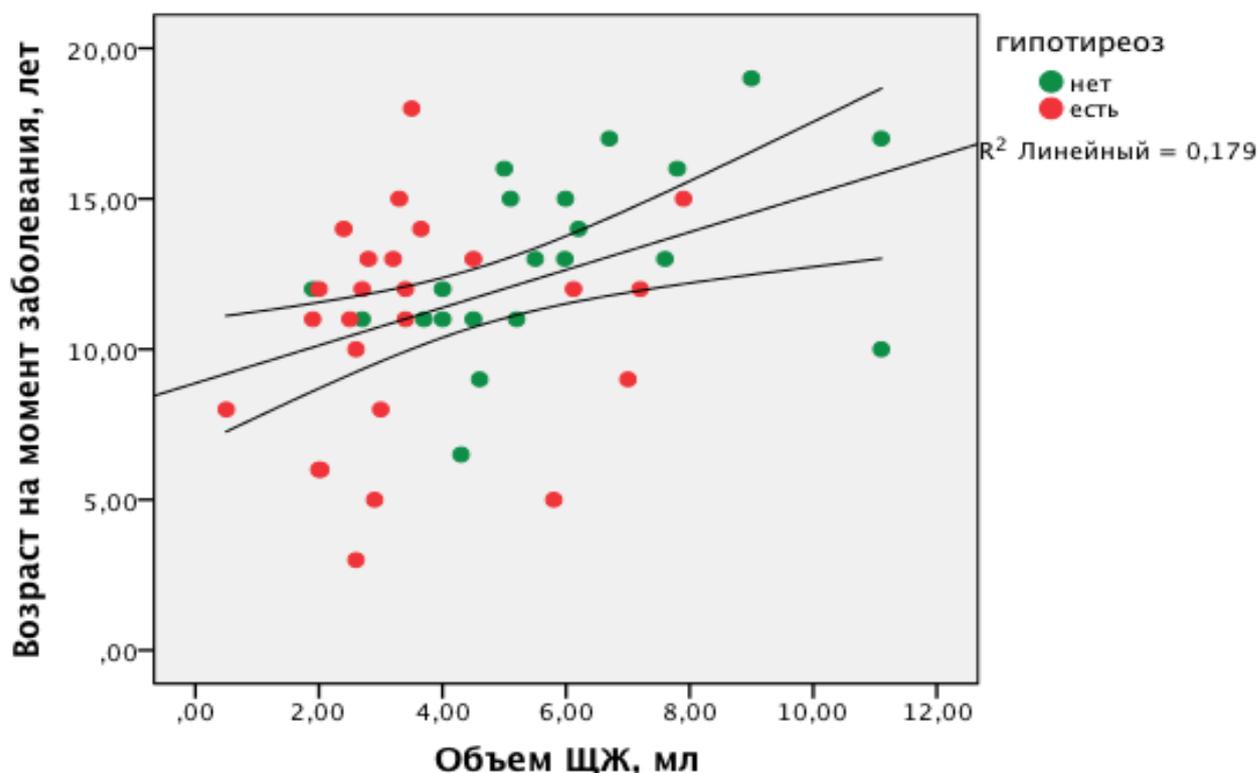
**Рисунок 5. Объем ЩЖ в группе после лечения опухолей ЗЧЯ и контрольной группе**



**Рисунок 6. Объем ЩЖ у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ в зависимости от наличия гипотиреоза**

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые слабые прямые корреляционные связи между  $V$  ЩЖ и возрастом на момент обследования ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,029$ ), возрастом на момент заболевания ( $r = 0,418$ ;  $p = 0,005$ ) (рис.7), а также обратные корреляционные связи средней силы с гипотиреозом ( $r = -0,466$ ,  $p = 0,002$ ).

При проведении частотного корреляционного анализа с исключением возраста и пола связь V ЩЖ с возрастом на момент заболевания теряется, в то время как связь с гипотиреозом усиливается ( $r = -0,771$ ;  $p = 0,005$ ).



**Рисунок 7. Зависимость объема ЩЖ у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ от возраста на момент заболевания**

УЗИ-изменения структуры и эхогенности паренхимы ЩЖ выявлены у 19 (39,6% ; 95%ДИ: 0,29-0,55) пациентов (15 мужчин и 4 женщины), что значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,004$ ). У двух пациентов с УЗИ изменениями отмечалось повышение уровня АТ к ТПО  $> 35$  МЕ/мл (37; 46 МЕ/мл). У остальных 29 пациентов уровень АТ к ТПО был в пределах нормы, что позволило расценить вышеуказанные изменения как последствия лучевого поражения ЩЖ. При проведении однофакторного корреляционного анализа не выявлено связи между наличием УЗИ-изменений и гипотиреозом.

Узловые образования в щитовидной железе выявлены у 4 пациентов - 9,3% (95%ДИ: 0,03-0,19), что значимо не отличалось от контрольной группы ( $p = 0,41$ , двустр. критерий Фишера). У трех пациентов размер узла был более 1 см, у одного - 0,6x0,8 см. У одной больной диагностирован многоузловой зоб. Всем

выполнена ТАБ под контролем УЗИ, по результатам гистологического исследования – коллоидный в разной степени пролиферирующий зуб.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная связь между наличием узлов и возрастом на момент заболевания ( $r = -0,463$ ,  $p = 0,001$ ), а также прямая связь средней силы с периодом наблюдения ( $r = -0,513$ ,  $p = 0,00$ ). Таким образом, узловые образования чаще выявлялись у пациентов, заболевших в более младшем возрасте и у пациентов с более длительным периодом наблюдения.

**Таблица 8. Сравнение результатов обследования состояния ЩЖ в группе после лечения опухолей ЗЧЯ с группой контроля.**

Показатели	Опухоли ЗЧЯ M±σ *Me [25;75]	Контроль M±σ *Me [25;75]	Достоверность различий, p (^ - двусторонний критерий Фишера, *критерий Манна-Уитни)
Частота гипотиреоза	58,3%	6,9%	<b>0,00</b> <sup>^</sup>
Частота узлового зоба	8,3%	6,2%	1,00 <sup>^</sup>
Частота УЗИ-изменений	39,6%	6,2%	<b>0,001</b> <sup>^</sup>
ТТГ, мкЕД/л	3,57* [1,75;4,4]	1,99* [1,4;2,6]	<b>0,001</b> *
ТТГ у пациентов без гипотиреоза, мкЕД/л	2,8 [1,3;3,8]	1,93* [1,3;1,95]	<b>0,032</b> *
Т4св, нг/дл	1,08 [0,92;1,29]	1,03* [0,97;1,1]	0,181*
Т4св у пациентов без гипотиреоза нг/дл	1,17±0,18	0,92±0,34	<b>0,006</b> *
АТ к ТПО, ЕД	8 [4;21]	6 [1;20]	0,638*
Объем ЩЖ, мл	4,58±2,4	11±4,5	<b>0,000</b> *
Объем ЩЖ у пациентов без гипотиреоза, мл	5,73±2,5	11,1±4,5	<b>0,000</b> *

### 3.2 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов после лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

Обследовано 28 человек (17 женщин и 11 мужчин) и в возрасте от 15 до 30 лет. Соотношение ж:м составило 1: 0,47, достоверных различий с группой контроля по полу выявлено не было ( $p=1,0$ , двуст. критерий Фишера).

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 9.

**Таблица 9. Характеристика пациентов из группы после лечения ОЛЛ**

	$M \pm \sigma$	95% ДИ	m	min	max
Возраст, лет	21,7 $\pm$ 4,2	20,1-23,9	0,79	15	30
Возраст на момент заболевания, лет	6,9 $\pm$ 3,17	5,2-8	0,6	2	14
Период наблюдения, лет	14,6 $\pm$ 4	13,5-17,2	0,77	8	27,5
Доза КО, Гр	13,2 $\pm$ 2,5	12,4-14,8	0,47	12	18

Активно жалобы на состояние здоровья предъявляли 5 человек. Все жалобы неспецифичны: 3 – на слабость, утомляемость, 2 пациентки – на снижение памяти.

Гипотиреоз диагностирован у 2 пациенток (7,7 %, 95% ДИ:0,029-0,228), OR – 1,3 (95%ДИ: 0,17-9,97). Одна из них уже получала терапию L-тироксином на момент включения в исследование, у другой диагностирован субклинический гипотиреоз (ТТГ – 5,7 мМЕд/л). При сравнении с группой контроля не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости гипотиреоза ( $p = 1,0$ , двустр. критерий Фишера). Период наблюдения с момента КО до диагностики гипотиреоза составил в одном случае 2 года, в другом - 19 лет.

Средний уровень ТТГ в группе составил -1,79 мМЕд/л (95% ДИ: 0,99-1,8), что не отличалось от группы контроля ( $p= 0,17$ , критерий Манна-Уитни). Достоверных различий по уровню Т4св, АТ к ТПО между исследуемой группой и контролем также не было выявлено.

Средний объем ЩЖ в группе после лечения ОЛЛ составил – 10,1 мл (95% ДИ: 8,29-12,45) , что было сопоставимо с группой контроля ( $p=0,52$ ) (табл.10).

Узлы в ЩЖ размером более 1 см диагностированы 2 пациенток, при ТАБ – коллоидный зоб. Еще у одной пациентки обнаружены 2 гипоэхогенных образования, не достигающих размера 1 см, ТАБ не проводилось. У другой пациентки на момент включения в исследование в анамнезе была гемитиреоидэктомия по поводу фолликулярной неоплазии ЩЖ (гистологическое заключение – фолликулярная аденома). Терапию L-тироксином не получала, по данным гормонального исследования - эутиреоз. Таким образом, частота встречаемости узлового зоба составила 10,7% (95% ДИ: 0,039-0,228), значимых различий между исследуемой группой и группой контроля выявлено не было (p=0,63, двуст. критерий Фишера).

Неоднородность паренхимы по данным УЗИ выявлена у трех пациенток после лечения ОЛЛ, что достоверно не отличалось от группы контроля (p = 0,27, двуст. критерий Фишера). Сравнение данных лабораторного обследования и распространенности тиреоидной патологии у пациентов после лечения ОЛЛ и в контрольной группе представлено в таблице 10.

**Таблица 10. Сравнение результатов обследования состояния ЩЖ в группе после лечения ОЛЛ и контрольной группе**

Показатели	ОЛЛ (M±σ) Me*[25;75]	Контроль (M±σ) Me*[25;75]	Достоверность различий, p (^ -двуст. кр. Фишера, *кр. Манна-Уитни)
Частота гипотиреоза	7,7%	6,9%	1,0 <sup>^</sup>
Частота узлового зоба	13%	6,2%	0,63 <sup>^</sup>
Частота УЗИ-изменений	18%	6,2%	0,27 <sup>^</sup>
ТТГ, мкЕД/л	1,79±0,93	2,14±1,28	*0,17
Т4св, нг/дл	1,07 [0,95;1,2]	1,03* [0,97;1,1]	*0,675
АТ к ТПО, ЕД	13,7* [6;49]	6* [1;20]	*0,321
Объем ЩЖ, мл	10,1±3,5	11±4,5	*0,526

### 3.3 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина

Обследовано 29 человек (16 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 17 до 44 лет. Соотношение ж:м составило 1:0,81. Исследуемая группа достоверно отличалась от группы контроля по возрасту (28,2 vs 24,7,  $p=0,027$ , критерий Стьюдента) и не отличалась по полу ( $p=0,237$ , ANOVA). Клиническая характеристика пациентов из группы после лечения лимфомы Ходжкина представлена в таблице 11.

**Таблица 11. Характеристика пациентов из группы после лечения лимфомы Ходжкина**

	$M \pm \sigma$	95% ДИ	m	min	max
Возраст, лет	28,2±6,31	25,7-30,7	1,21	17	44
Возраст на момент заболевания, лет	16,1±2,14	15,2-16,9	0,4	12	19
Период наблюдения, лет	11,37±7,25	13,5-17,2	1,4	1	30
СОД на область шейно-надключичных л/у, Гр	30,9±9,17	2,4-36,7	2,0	20	44
СОД на область средостения, Гр	38,7±11,6	32,7-44,1	2,69	20	60

Жалобы на момент обследования активно предъявляли 8 человек. Все жалобы были неспецифическими (слабость, утомляемость, головные боли, сухость кожи).

На момент включения в исследование одна пациентка была прооперирована по поводу ДТЗ (3,45 95% ДИ: 0,009-0,12), развившегося через 1 месяц после завершения химиотерапии. Проведена тиреоидэктомия, в настоящее время на фоне терапии L-тироксином 100 мкг/сутки – эутиреоз.

Гипотиреоз выявлен у 5 пациентов (частота – 17,2%, 95% ДИ: 0,05-0,363), что значимо не отличалось от группы контроля ( $p=0,423$ , двустор. критерий Фишера).

Среди пациентов с гипотиреозом трое уже получали терапию на момент включения. У одной больной в ходе обследования диагностирован манифестный первичный гипотиреоз, у другого - субклинический (ТТГ- 6,09 мМЕд/л). Медиана

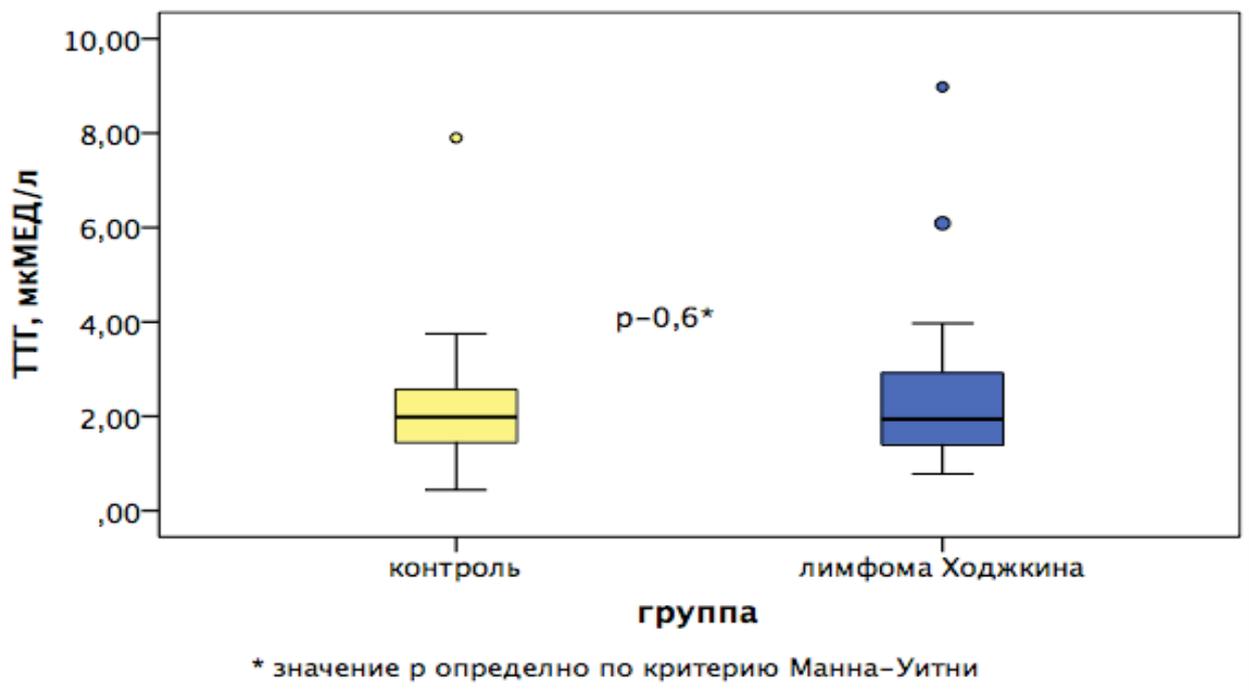
периода наблюдения до момента развития гипотиреоза - 6 лет. Средняя суточная доза L-тироксина составила -  $131 \pm 47,3$  мкг/сутки.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь средней силы между гипотиреозом и узловым зобом (анализ с поправкой на возраст и пол) ( $r=0,443$ ,  $p=0,016$ ), что подтверждается в тесте Хи-квадрат ( $p=0,046$ , двусторонний критерий Фишера). Итак, можно сделать вывод, что у пациентов с гипотиреозом частота встречаемости узлового зоба выше. Связей между гипотиреозом и возрастом на момент заболевания, а так же периодом наблюдения, СОД на область шеи, средостения обнаружено не было.

Уровень АТ к ТПО был диагностически значимо повышен у 2 пациенток (200, 100) с гипотиреозом, у остальных - в пределах нормы. Различий по уровню АТ к ТПО у пациенток с гипотиреозом и без него не выявлено ( $p=0,099$ ).

По уровню ТТГ (рис.8), Т4св группы также не отличались (Ме: 1,94 vs 1,99 мМЕд/л,  $p=0,644$ ; Ме: 1,07 vs 0,96 нг/мл,  $p=0,96$ , критерий Манна-Уитни).

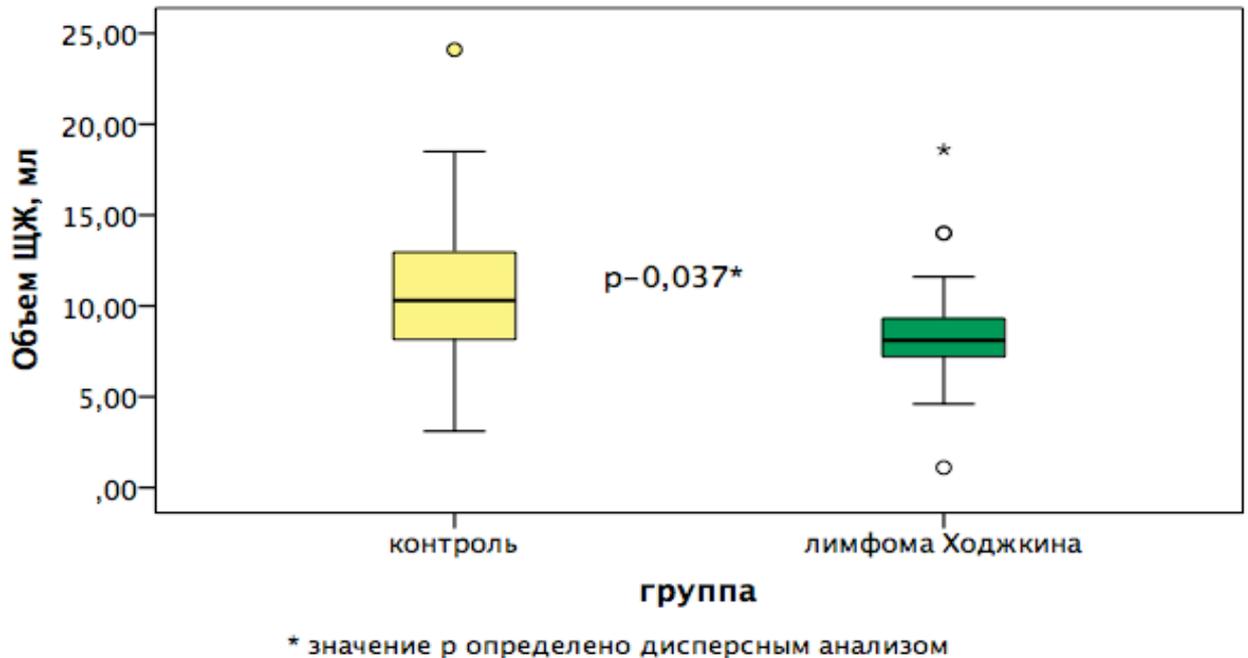
Уровень АТ к ТПО был значимо выше у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина по сравнению с контролем (Ме: 39 vs 6 мМЕд/л,  $p=0,022$ ).



**Рисунок 8. Уровень ТТГ у пациентов после лечения ЛХ и в контрольной группе**

Средний объем ЩЖ в исследуемой группе составил 8,56 мл, что было достоверно меньше по сравнению с группой контроля ( $p=0,037$ , ANOVA) (рис 9).

УЗИ-патология (изменение паренхимы и эхогенности ЩЖ) чаще выявлялась в группе после лечения лимфомы Ходжкина ( $p=0,04$ ) по сравнению с контролем (41,3% vs 6,2%). В ходе корреляционного анализа выявлена прямая связь между наличием УЗИ патологии и периодом наблюдения ( $r=0,368$ ;  $p=0,05$ ).



### Рисунок 9. Объем ЩЖ у пациентов после лечения ЛХ и в контрольной группе

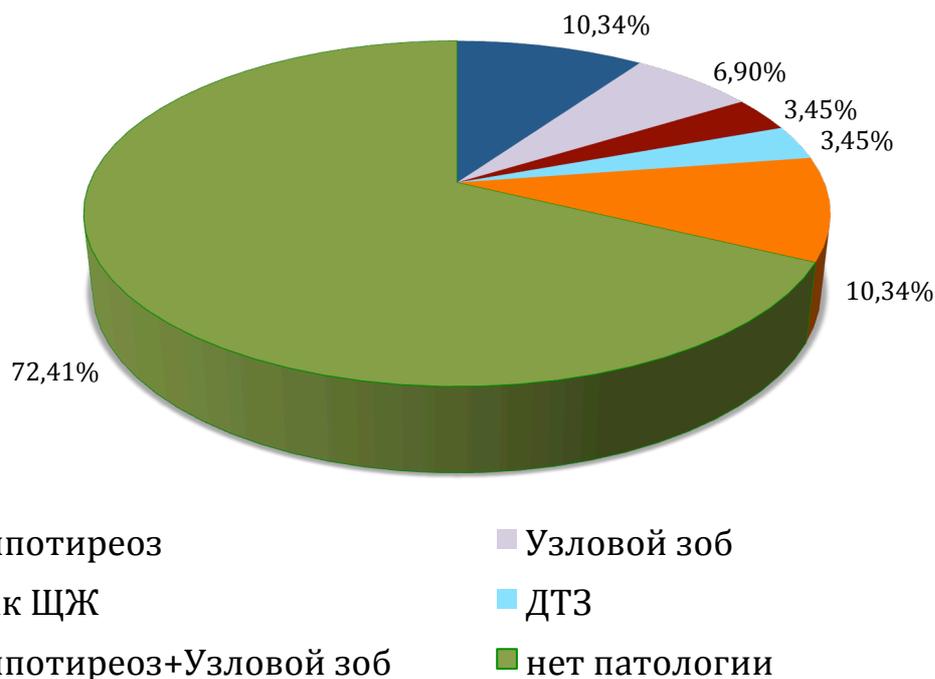
Узлы в ЩЖ по данным УЗИ выявлены у 6 пациентов. Четверо из них наблюдались по поводу узлового зоба до момента включения, у двоих образования выявлены в ходе обследования.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые связи средней силы между наличием узлов и возрастом ( $r=0,611$ ;  $p=0,00$ ), а так же СОД на область шеи ( $r=0,438$ ;  $p=0,047$ ), и объемом ЩЖ ( $r=0,392$ ;  $p=0,035$ ), периодом наблюдения ( $r=0,546$ ;  $p=0,002$ ).

Тонкоигольная аспирационная биопсия проведена у 4 из 6 пациентов с узловыми образованиями (в одном случае образование не достигало размерами 1

см, в другом – пациентка отказалась от биопсии). По результатам гистологического исследования препаратов у 3 пациентов диагностирован коллоидный зоб, у одного - папиллярный рак ЩЖ (3,45% 95% ДИ: 0,009-0,12), развившийся через 14 лет после облучения области шеи и средостения. Пациенту проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией на базе ЭНЦ РАМН (по данным послеоперационной биопсии – папиллярный рак ЩЖ T2N0M0), радиоiodтерапия с I131500 мБк (Эстония). В настоящее время проводится супрессивная терапия L-тироксином 175 мкг/сутки, ТТГ менее 0,1 мкМЕД/л.

Таким образом, спектр выявленной тиреоидной патологии у пациентов после комплексного лечения лимфомы Ходжкина включает: ДТЗ, узловой зоб, гипотиреоз, папиллярный рак ЩЖ (рис.10)



**Рисунок 10. Структура патологии ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина**

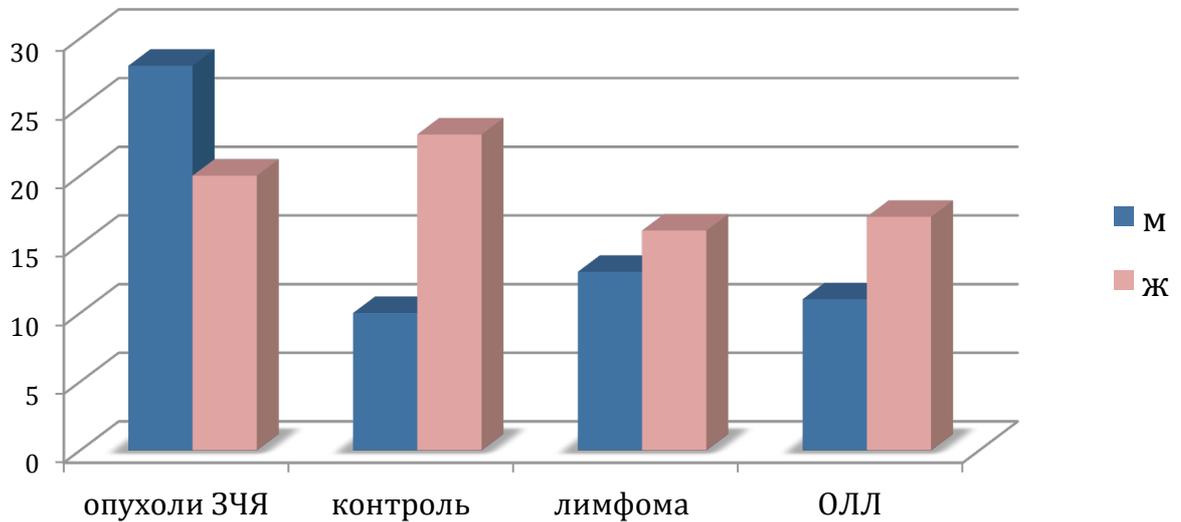
Сравнение основных показателей обследования ЩЖ между группой после лечения лимфомы и группой контроля приведено в таблице 12.

**Таблица 12. Сравнение результатов обследования состояния ЩЖ в группе после лечения лимфомы Ходжкина и контрольной группе**

Показатели	Лимфома (M±σ) *Me	Контроль (M±σ)	Достоверность различий, p (^ -двуст. критерий Фишера, *критерий Манна-Уитни)
Частота гипотиреоза	17,2%	6,9%	0,423^
Частота узлового зоба	20,69%	6,2%	0,0984^
Частота рака ЩЖ	3,45%	-	0,483
Частота ДТЗ	3,45%	-	0,483
Частота УЗИ- изменений	41,3%	6,2%	<b>0,04^</b>
ТТГ, мкЕД/л	1,94* [1,4;2,6]	1,99* [1,4;3]	*0,644
Т4св, нг/дл	1,07* [0,97;1,1]	1,03* [0,97;1,1]	*0,96
АТ к ТПО, ЕД	39* [1;120]	6* [1;25]	<b>*0.022</b>
Объем ЩЖ, мл	8,56±3,3	11±4,5	<b>*0,015</b>

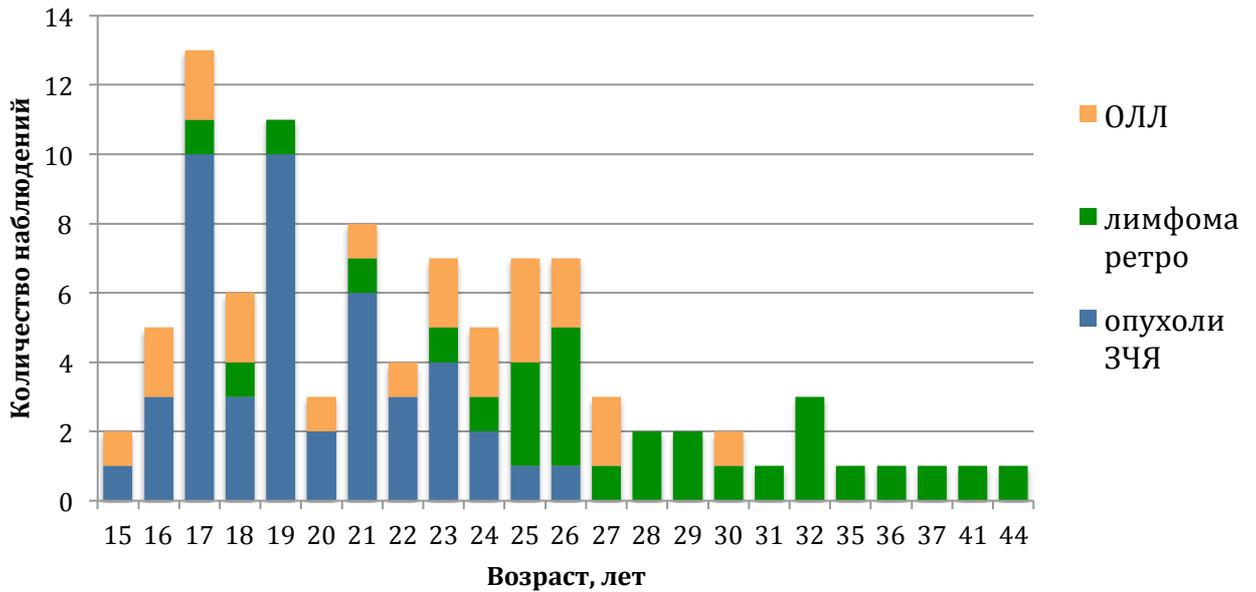
### 3.5 Сравнение всех групп ретроспективного исследования по распространенности нарушений функции ЩЖ

Пациенты из 3-х исследуемых групп не различались между собой по полу в группах выявлено не было ( $p=0,153$ , дисперсионный анализ) (рис 11).



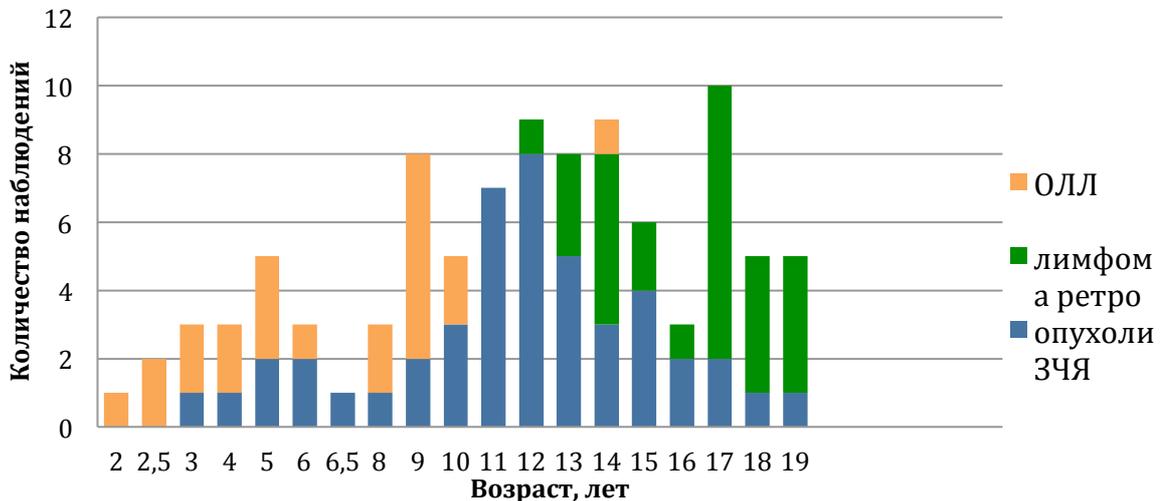
**Рисунок 11. Распределение пациентов в группах по полу**

Больные из группы после лечения опухолей ЗЧЯ были младше по сравнению с пациентами из группы после лечения ОЛЛ. Последние в свою очередь были младше пациентов из группы после лечения лимфомы (19,5 vs 21,7 vs 28,2,  $p=0,00$ ). Распределение больных по возрасту представлено на рис. 13. Средний возраст на момент обследования и на момент заболевания в группах значимо не отличался в зависимости от пола.



**Рисунок 12. Распределение пациентов в группах по возрасту на момент осмотра**

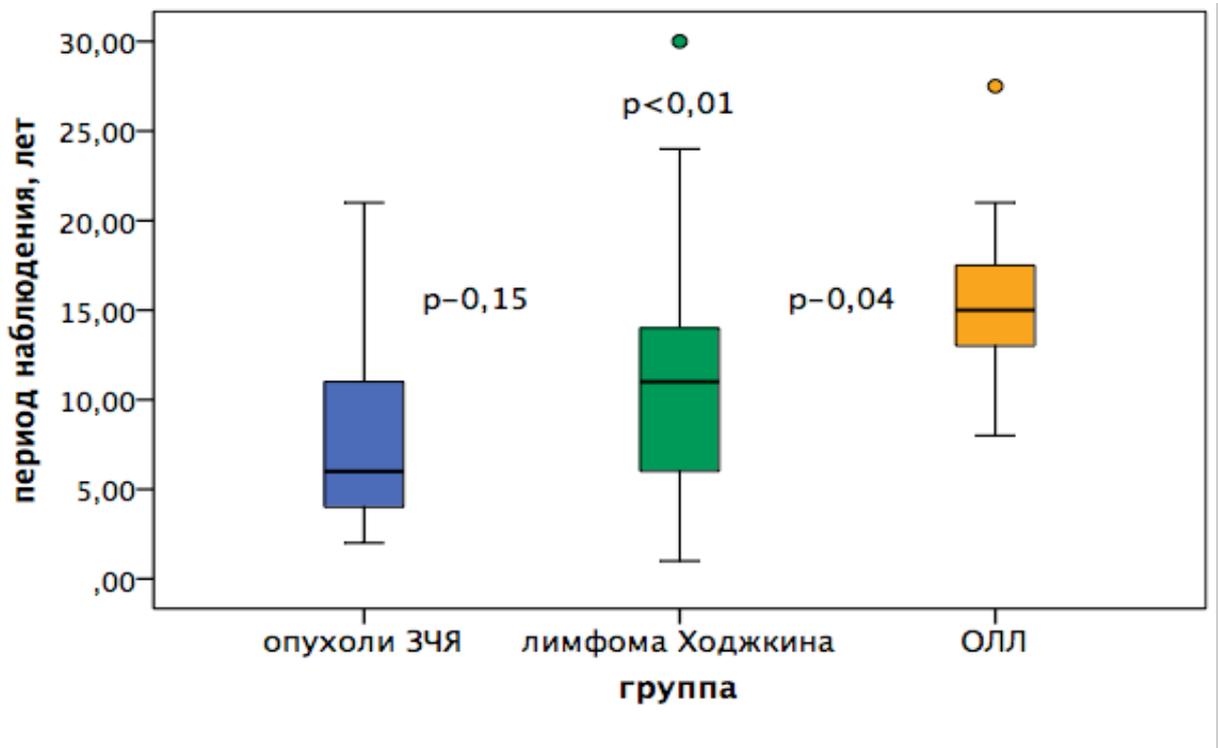
Различия по возрасту на момент заболевания в группах были высокодостоверны ( $p < 0,00$ , ANOVA) – рисунке 12. Распределение пациентов по возрасту на момент заболевания представлено на рис. 13.



**Рисунок 13. Распределение пациентов в группах по возрасту на момент заболевания**

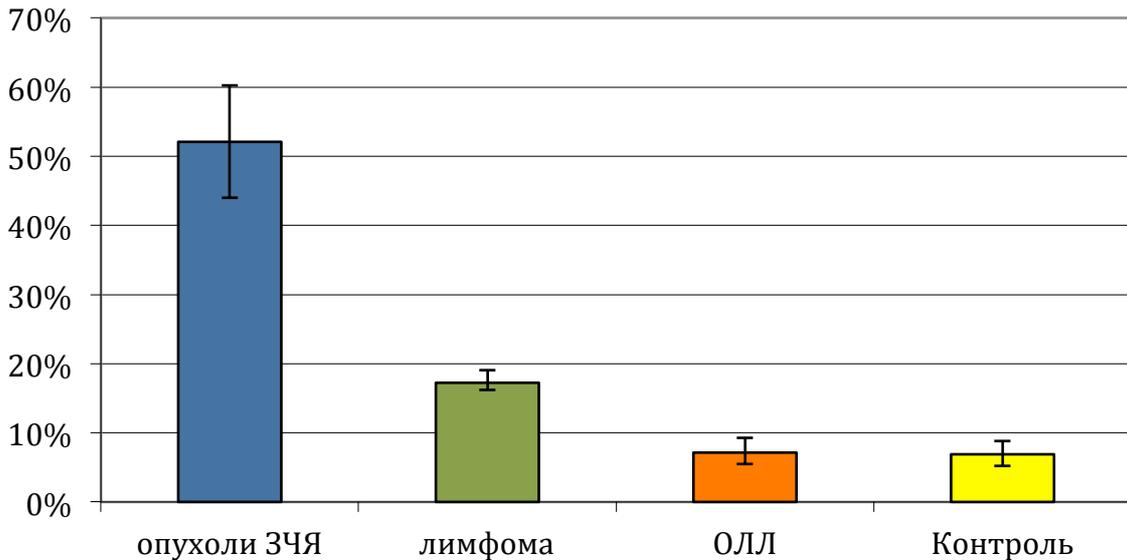
Группы также отличались и по продолжительности периода наблюдения ( $p < 0,00$ ) (рис. 14): средний период наблюдения в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составил 7,9 лет, в группе после лечения лимфомы – 11,4 лет, в группе после

лечения ОЛЛ – 14,9 лет. Однако различия между группой после лечения опухолей ЗЧЯ и группой после лечения лимфомы не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,15$ ).



**Рисунок 14. Период наблюдения в исследуемых группах**

Сравнивая пациентов по частоте встречаемости гипотиреоза (рис. 15), следует отметить, что наиболее часто данная патология выявлялась у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ (58,3%). У больных из группы после терапии лимфомы Ходжкина распространенность гипотиреоза составила 17,2%, однако эти данные не отличались достоверно от контроля ( $p=0,423$ ). Частота встречаемости в группе после лечения ОЛЛ совпадала с контрольной (рисунок № 16).

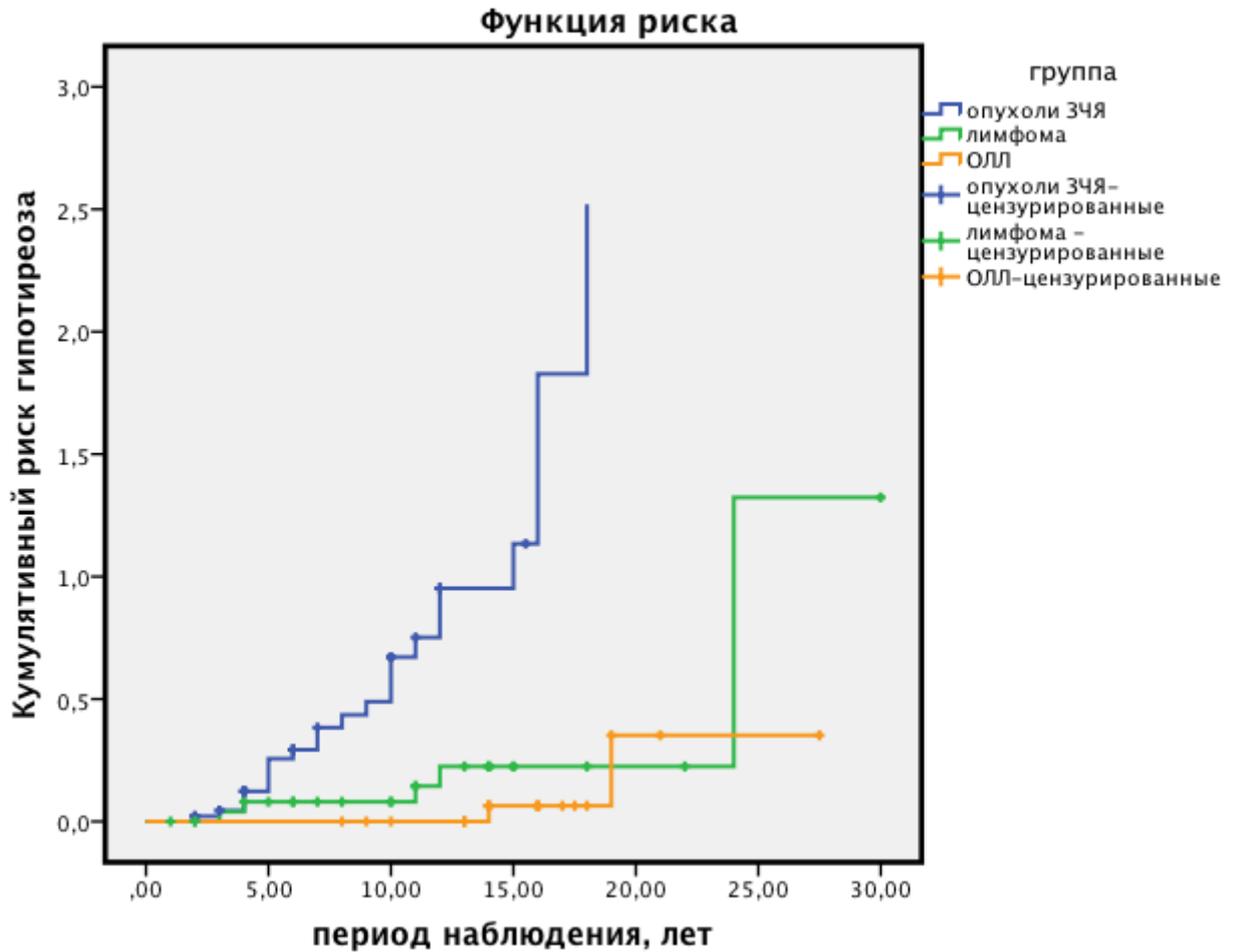


**Рисунок 15. Частота встречаемости гипотиреоза в группах**

Медиана продолжительности периода неблюдения до наступления гипотиреоза в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составила 3 года; в группе после лечения ЛХ – 7 лет, после лечения ОЛЛ – 10 лет ( $p=0,392$ ). При проведении корреляционного анализа выявлены средние прямые корреляционные связи между периодом наблюдения до момента диагностики гипотиреоза и объемом ЩЖ ( $r=0,457$ ,  $p=0,017$ ).

При проведении однофакторного корреляционного анализа сисключением возраста и пола (по этим показателям группы достоверно различались) во всех исследуемых группах выявлены связи гипотиреоза с дозой КСО ( $r=0,399$ ,  $p=0,000$ ), дозой КО ( $r=0,228$ ,  $p=0,029$ ), дозой на область ЗЧЯ ( $r=0,378$ ,  $p=0,000$ ), наличием УЗИ-патологии ( $r=0,259$ ,  $p=0,007$ ) и обратная связь с объемом ЩЖ ( $r=-0,42$ ,  $p=0,000$ ), т.е. частота встречаемости гипотиреоза увеличивалась при увеличении дозы КСО, буста на область ЗЧЯ и уменьшении V ЩЖ, а так же гипотиреоз чаще выявлялся у пациентов с УЗИ патологией.

Во всех группах был оценен риск развития гипотиреоза по методу Каплан-Майера рис. 16). Он значимо выше в группе после лечения опухолей ЗЧЯ ( $p=0,000$ , long rank test), паценты после лечения ОЛЛ и после лечения лимфомы по степени риска развития гипотиреоза значимо не различались ( $p=0,208$ , long rank test).

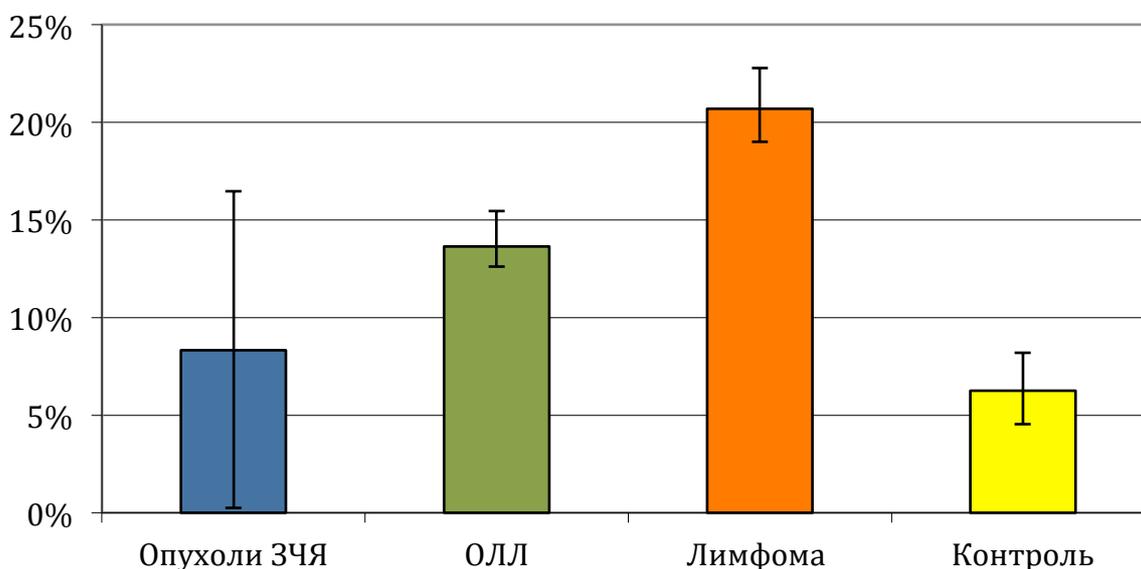


**Рисунок 16. Риск развития гипотиреоза в зависимости от периода наблюдения в исследуемых группах**

Как видно из графика первые 4 года после облучения группы значимо не отличались между собой по степени риска дисфункции ЩЖ. Однако после 5 лет наблюдается значимое увеличение риска в группе после КСО, в то время как в группах ЛХ и ОЛЛ он остается стабильным в течение 10 лет после облучения.

При сравнении риска развития гипотиреоза в зависимости от типа проведенной ЛТ отмечались значимые различия. Так, риск был выше у лиц, перенесших краниосниальное облучение. Значимой разницы между облучением области шеи, шеи и средостения и КО по степени риска развития выявлено не было ( $p=0,324$ , long rank test).

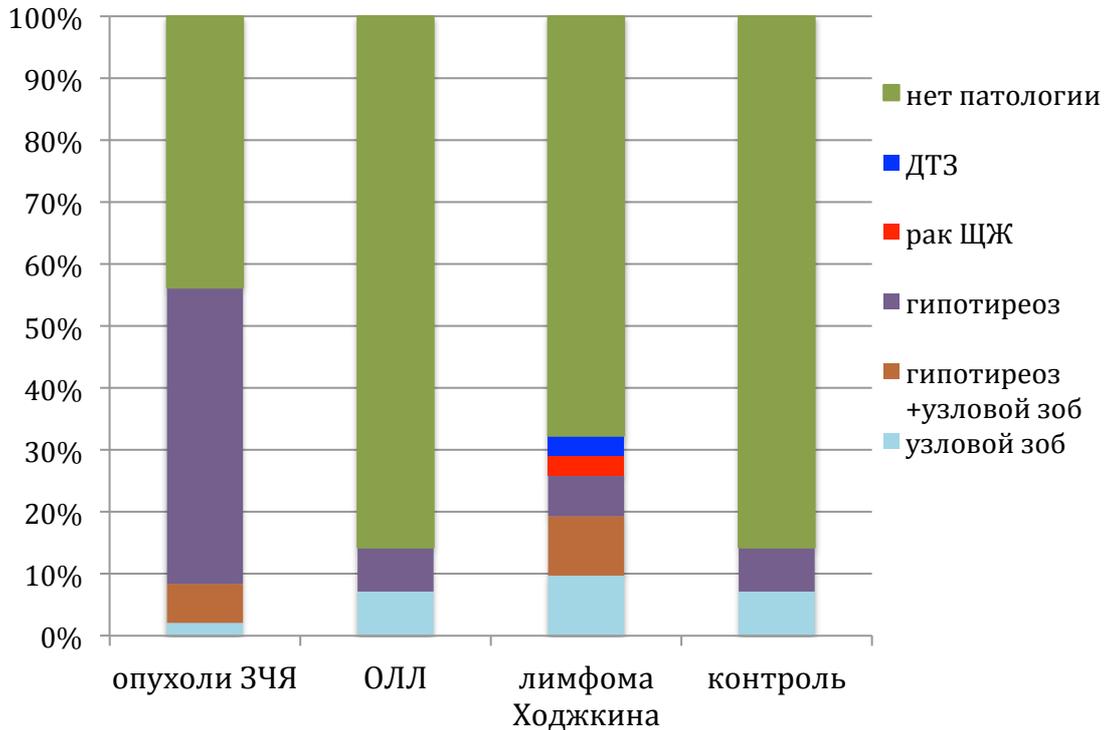
Узловой зоб диагностирован у 8,9% пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ, 10,34% после ОЛЛ и 20,69% после лимфомы Ходжкина. Различий по частоте встречаемости узловых образований как между исследуемыми группами, так и по сравнению с группой контроля выявлено не было ( $p=0,332$ , Хи-квадрат) (рис.17).



**Рисунок 17. Распространенность узлового зоба в исследуемых группах**

Выявлены прямые корреляционные связи между наличием узлового зоба и периодом наблюдения ( $r=0,399$ ,  $p=0,000$ ), возрастом на момент обследования ( $r=0,333$ ,  $p=0,001$ ), а также с СОД на область шеи ( $r=0,225$ ,  $p=0,032$ ). Таким образом, частота выявления узловых образований увеличивалась по мере увеличения возраста пациента и длительности периода наблюдения, а также при увеличении дозы на область шеи. При исключении возраста и пола из анализа (по этим показателям группы достоверно различались между собой) выявлена слабая обратная корреляционная связь между наличием узловых образований и возрастом на момент заболевания ( $r=-0,308$ ,  $p=0,005$ ), периодом наблюдения ( $r=0,287$ ,  $p=0,009$ ), т.е. узловые образования чаще встречаются у пациентов, которые заболели в более младшем возрасте и имеют более длительный период наблюдения.

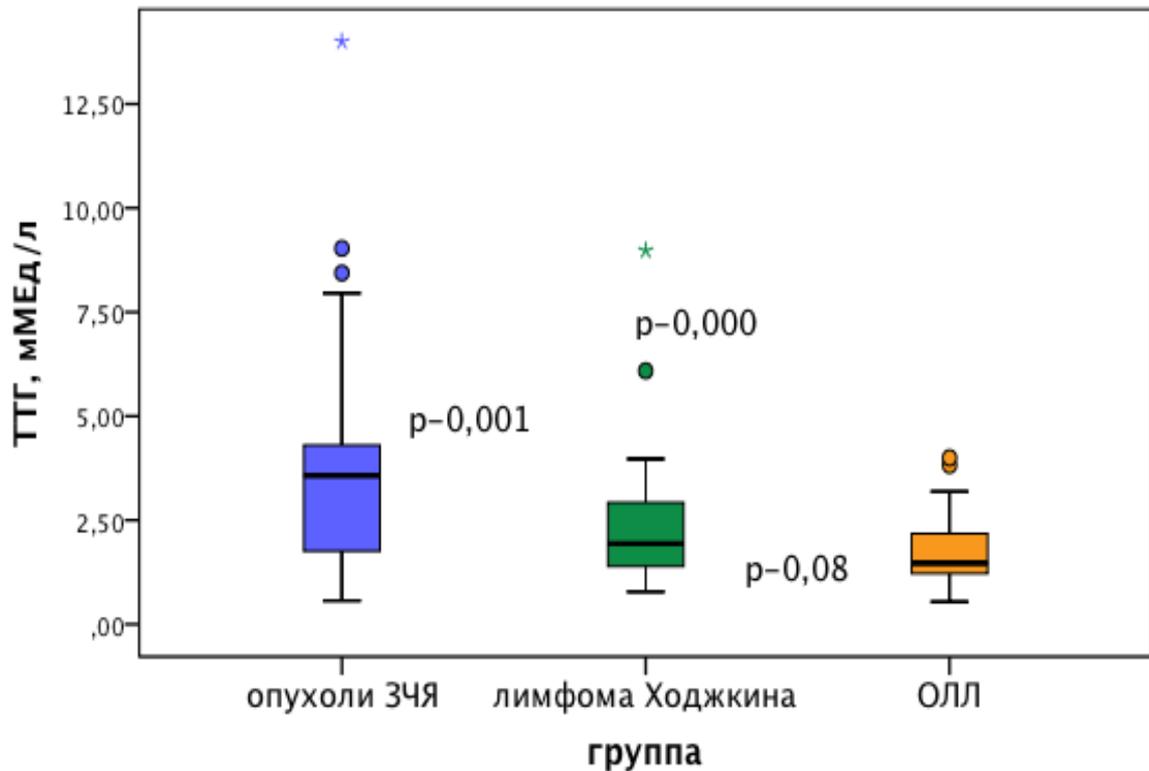
Структура патологии ЩЖ у пациентов после ЛТ опухолевых образований представлена на рис. 18.



**Рисунок 18. Структура патологии ЩЖ в исследуемых группах**

При анализе уровня ТТГ в группах (рис. 19) установлено, что данный показатель значимо выше у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению пациентами после лечения лимфомы ( $p=0,034$ , критерий Манна-Уитни), и после лечения ОЛЛ ( $p=0,00$ , критерий Манна-Уитни). Кроме того, уровень ТТГ у лиц после лечения ОЛЛ был значимо ниже по сравнению как с контрольной группой, так и с группой после лечения лимфомы ( $p=0,007$ , критерий Манна-Уитни).

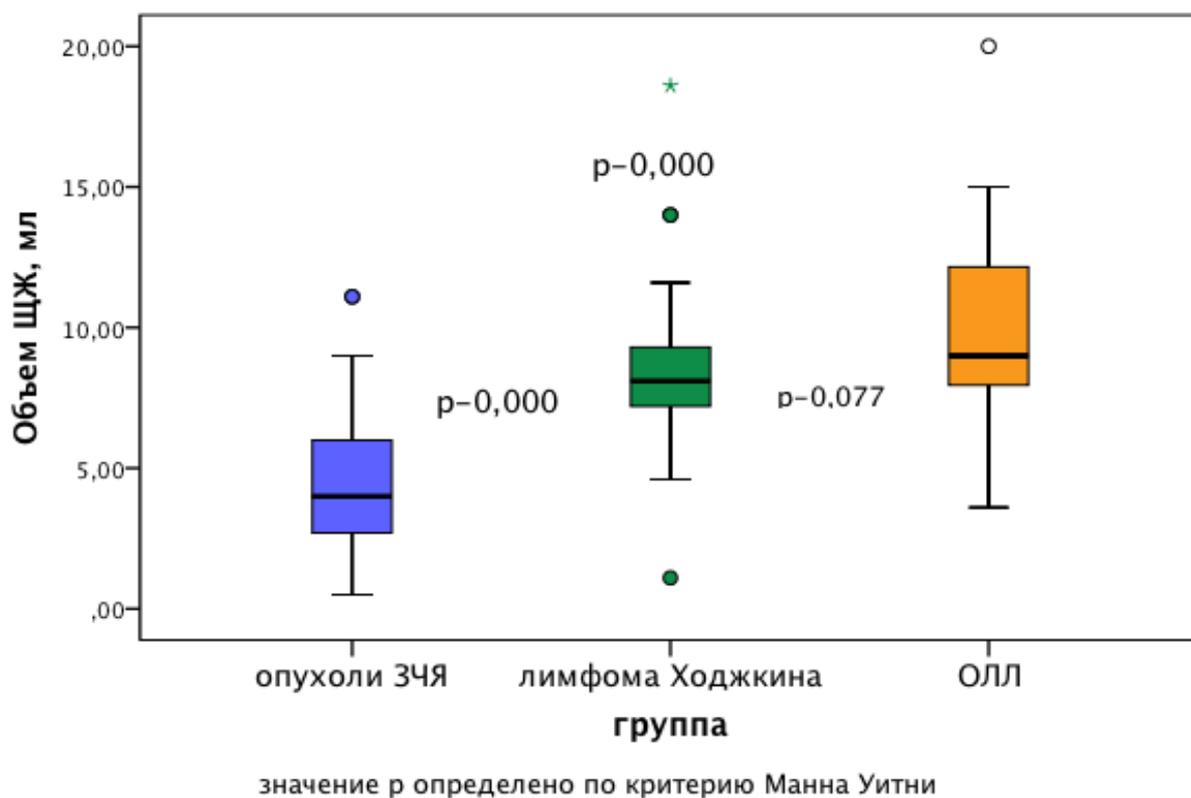
Достоверных различий по уровню Т4св между группами выявлено не было ( $p=0,75$ , критерий Манна-Уитни).



**Рисунок 19. Уровень ТТГ в исследуемых группах**

Уровень АТ к ТПО был значимо выше в группе после терапии лимфомы ( $p=0,03$  при сравнении с группой после ОЛЛ,  $p=0,045$  при сравнении с группой после опухолей ЗЧЯ; критерий Манна-Уитни), в то время как в группах после лечения ОЛЛ и после опухолей ЗЧЯ различий по этому показателю выявлено не было ( $p=0,763$ , критерий Манна-Уитни).

В группе после лечения опухолей ЗЧЯ средний объем ЩЖ составил - 4,58 мл, что значимо ниже по сравнению с другими группами (в обоих случаях  $p=0,00$ ). Достоверных различий по объему ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы и после лечения ОЛЛ выявлено не было ( $p=0,073$ ) (рис.20).



**Рисунок 20. Объем ЩЖ в исследуемых группах**

При проведении корреляционного анализа с исключением возраста и пола выявлены обратные корреляционные связи объема ЩЖ с возрастом на момент заболевания ( $r = -0,253$ ,  $p = 0,044$ ) и дозой КСО ( $r = -0,556$ ,  $p = 0,00$ ). Тем не менее, нельзя назвать возраст на момент заболевания фактором риска уменьшения V ЩЖ, т.к. пациенты более старшего возраста получали большую дозу КСО ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,00$ ). Таким образом, единственным фактором риска уменьшения объема ЩЖ является доза КСО.

Сравнение всех основных результатов обследования состояния ЩЖ в исследуемых группах представлено в таблице 13.

**Таблица 13. Распространенность морфо-функциональных нарушений ЩЖ в исследуемых группах**

Показатели	Опухоли ЗЧЯ (M±σ) Me*	ОЛЛ (M±σ) Me*	Лимфома (M±σ) Me*	P I-II	P I-III	P II-III
Частота гипотиреоза	58,3%	7,7%	17,24%	<b>0,00</b> <sup>^</sup>	<b>0,001</b> <sup>^</sup>	0,4 <sup>^</sup>
Частота узлового зоба	8,3%	10,34%	20,7%	0,7 <sup>^</sup>	0,1 <sup>^</sup>	0,7
Частота УЗИ-изменений	39,58%	6,25%	41,38%	0,3 <sup>^</sup>	0,1 <sup>^</sup>	0,3 <sup>^</sup>
ТТГ	3,57* [1,75;4,4]	1,47* [1,2;2,3]	1,99* [1,4;3]	<b>0,001</b> *	0,08*	0,1*
Т4св	1,08* [0,92;1,3]	1,07* [0,95;1,2]	1,03* [0,97;1,1]	0,74*	0,1*	0,3
АТ к ТПО	8* [4;21]	13,7* [6;49]	39* [1;20]	<b>0,036</b> *	<b>0,024</b> *	<b>0,001</b> *
Объем ЩЖ	4,58±2,4	11±4,5	8,5±3,3	<b>0,00</b> *	<b>0,00</b> *	0,077*
Период наблюдения до выявления гипотиреоза	3*	10*	7*	0,3 (межгруп.)		

<sup>^</sup>- двусторонний критерий Фишера

\*-критерий Манна-Уитни

### 3.5 Прогностическая модель вероятности развития гипотиреоза у пациентов после всех типов ЛТ

При создании прогностической модели по методу линейной многомерной регрессии для определения риска у больных, подвергшихся облучению, нами было получено, что оптимальная модель прогнозирования содержит 5 факторов: объем ЩЖ, наличие патологии по результатам УЗИ, тип облучения, доза КСО, возраст на момент заболевания. Ниже приведена таблица коэффициентов прогностической модели (таблица 14).

**Таблица 14. Коэффициенты прогностической модели**

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		t	Знч.
	B	Стд. Ошибка		
(Константа)	,141	,269	,525	,601
КСО доза	,019	,005	3,468	,001
Тип облучения	,207	,074	2,815	,006
V ЩЖ	-,031	,015	-2,110	,038
Возраст на момент заболевания	-,033	,013	-2,642	,010
УЗИ патология	,088	,094	,934	,353

а. Зависимая переменная: гипотиреоз

В соответствии с таблицей 14 прогноз вероятности развития гипотиреоза вычисляется по формуле:

$$0,141(\text{константа}) + 0,031 * V \text{ ЩЖ} + 0,088 * \text{УЗИ патология} + 0,207 * \text{тип облучения} + 0,019 * \text{доза КСО} + 0,033 * \text{возраст на момент заболевания},$$

где V ЩЖ – объем ЩЖ, мл

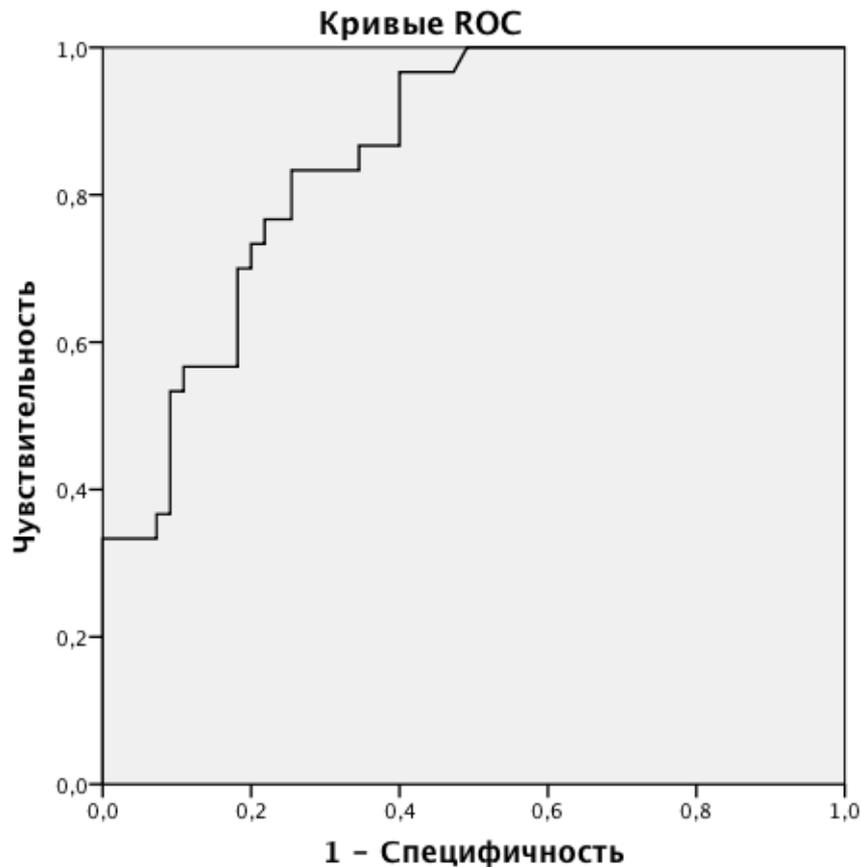
УЗИ-патология – неоднородность паренхимы по данным УЗИ ЩЖ, считается равной 1, если была выявлена, и 0 – если не была

Тип облучения – считается равным 1, если – КСО+ЗЧЯ, 2- КО, 3- шея, 4- шея и средостение

Возраст на момент заболевания – возраст на момент заболевания онкологией, лет

Доза КСО – доза краниоспинального облучения, Гр

Для определения прогностической точности модели была рассчитана ROC-кривая. Различающая способность разработанной методики прогнозирования показана на рисунке 21.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

**Рисунок 21. ROC-кривая для прогностической модели гипотиреоза у пациентов, получивших ЛТ**

Площадь под ROC-кривой составила 86,5%, что характеризует методику как весьма качественную: повышение чувствительности сопряжено с сохранением достаточно высокой специфичности.

Прогноз был построен для имеющейся выборки пациентов. Проведено сравнение между результатами моделирования и реальными данными. Полученные результаты позволили перевести величину прогноза в вероятность

развития гипотиреоза. Для этого нами была получена следующая таблица:

**Таблица 15. Таблица перевода величины прогноза в вероятность развития гипотиреоза**

Прогноза гипотиреоза	гипотиреоз		Итого	Доля
	нет	есть		
менее 0,26	33	1	34	2,9%
0,26-0,56	17	13	30	43,3%
более 0,56	5	16	21	76,1%

Например, у нас имеется виртуальный больной, после перенесенной краниоспинальной (КСО) лучевой терапии +буст на ЗЧЯ (кодируется как 1) по поводу опухоли ЗЧЯ, доза КСО-35 Гр, возраст на момент заболевания 6 лет. По данным УЗИ ЩЖ: объемом железы 2,5 мл, есть неоднородность паренхимы. В соответствии с приведенной выше формулой, величина прогноза рассчитывается как:

$$0,141 + (-0,031 * 2,5) + 0,088 * 1 + 0,207 * 1 + 0,019 * 35 + (-0,033 * 6) = 0,825$$

В соответствии с таблицей 15 полученная величина попадает в категорию более 0,6, т.е. для данного пациента модель дает вероятность развития гипотиреоза в 76,1%

### 3.6 Результаты проспективного исследования острых нарушений функции ЩЖ после облучения области шеи

В проспективную группу включено 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин) с лимфомой Ходжкина средний возраст  $30,2 \pm 6,24$  года (95% ДИ: 27,5-33), которым после завершения курса полихимиотерапии планировалось облучение области шеи, надключичных лимфоузлов, в ряде случаев и средостения.

Из 22 включенных в группу пациентов у 17 по данным гистологического исследования диагностирован нодулярный склероз, у 2-х - смешанно-клеточный гистологический вариант, у 3-х пациентов данные о гистологии отсутствовали. Первая стадия заболевания установлена у 1 пациента, II стадия – у 13-ти, III стадия – у 3-х, IV стадия – у 4-х.

Пациенты были пролечены по различным схемам ПХТ: 6 больных получили ПХТ по схеме ABVD, 17 - по схеме BEACOPP (из них 10 – BEACOPP-21, 3 – BEACOPP-14, 2 – BEACOPP-эскалированная) (препараты, включенные в состав схемы ПХТ, в списке сокращений). Медиана количества курсов ПХТ составила - 6 (от 3 до 14 курсов). Результаты обследования пациентов перед проведением ЛТ представлены в таблице 16.

**Таблица 16. Показатели состояния ЩЖ до проведения лучевой терапии**

Показатели	M (Me*)	m	$\sigma$	95%ДИ
Объем ЩЖ, мл	10,14	0,78	3,68	9,2-14,4
ТТГ, мкМЕД/мл	1,85	0,332	1,3	0,4-2,46
Т4св, нг/дл	1,19	0,062	0,28	0,85-1,62
АТ к ТПО, ЕД	11*[7;14]			

У двух больных (9%) после завершения курса ПХТ до проведения лучевой терапии по данным гормонального исследования диагностирован субклинический гипотиреоз (ТТГ – 5,7 и 5,2 мкМЕд/л)

Все больные получили ЛТ на область надключичных лимфоузлов. Троем проведено облучение области шеи, 15-ти - области шеи и средостения, 4-м

пациентам – помимо шеи и средостения дополнительно облучали остаточные узлы средостения.

Средняя СОД на область шеи составила  $33,7 \pm 6,7$  Гр, на область средостения –  $34 \pm 6,7$  Гр, медиана СОД на область остаточных узлов средостения – 40 Гр [36; 44] Гр).

У трех пациентов после завершения курса ЛТ выявлен субклинический тиреотоксикоз (13,6%, 95% ДИ: 0,05-0,29) по данным сцинтиграфии ЩЖ с технецием – индекс захвата в пределах популяционной нормы. Пациенты предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение, потливость. При повторном контроле через 2 месяца уровень ТТГ нормализовался без применения медикаментозной терапии.

При сравнении показателей гормонального исследования в динамике выявлено достоверное снижение уровня ТТГ сразу после завершения курса ЛТ на 0,8 мкМЕд/л по сравнению с исходными значениями ( $p=0,007$ , критерий Уилкоксона) (табл. 17).

**Таблица 17. Сравнение уровня ТТГ в динамике с исходными значениями в проспективной группе**

	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	Достов. различий, р критерий Уилкоксона	
1	Пара ТТГ исх	1,88	1,62	0,378	<b>0,003</b>
	Пара ТТГ после ЛТ	1,08	0,72	0,17	
2	Пара ТТГ исх	1,88	1,62	0,378	0,875
	Пара ТТГ через 6 мес	1,67	0,76	0,169	
3	Пара ТТГ исх	1,88	1,62	0,378	0,372
	Пара ТТГ через 1 год	1,83	0,95	0,23	

При сравнении уровня Т4св в динамике (таб.18) статистически значимые отличия от исходных значений были выявлены через 1 год после завершения ЛТ

(исх - 1,18 vs 0,996 через год,  $p=0,04$  критерий Уилкоксона). Уровень Т4св сразу после завершения терапии и через полгода значимо не отличался от исходного.

**Таблица 18. Сравнение уровня Т4св с исходными значениями в динамике**

		Средн ее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	Достов. различий, $p$ , критерий Уилкоксона
1	Пара Т4св исх	1,18	0,494	,93736	0,841
	Пара Т4св после ЛТ	1,17	0,512	,88496	
2	Пара Т4св исх	1,18	0,494	,99847	0,501
	Пара Т4св через 6 мес	1,2	0,634	1,21180	
3	Пара Т4св исх	1,18	0,494	,99204	<b>0,01</b>
	Пара Т4св через 1 год	0,996	0,532	1,29594	

При анализе данных в динамике отмечается значимое уменьшение объема ЩЖ уже через полгода после завершения ЛТ по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,04$ , критерий Уилкоксона). (таблица 20)Тенденция к дальнейшему уменьшению объема сохраняется при обследовании через год после завершения терапии: объем ЩЖ через 1 год значимо ниже по сравнению с данными через полгода ( $p = 0,045$ , критерий Уилкоксона).

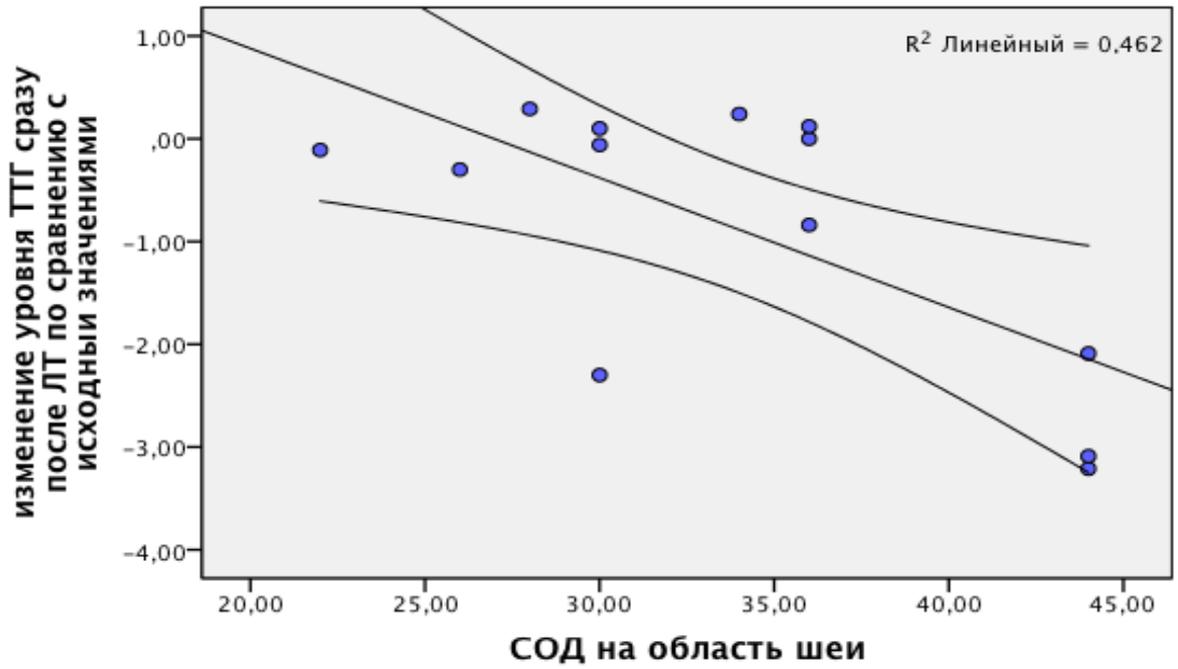
**Таблица 20. Сравнение показателей V ЦЖ по сравнению с исходными данными в динамике**

		Средн ее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	Достов. различий, p, критерий Уилкоксона
1	Пара VЦЖ исх	9,79	4,38	,94	0,407
	VЦЖ после ЛТ	10,56	3,75	,88	
2	Пара VЦЖ исх	9,79	4,38	1,0	<b>0,036</b>
	VЦЖ через 6 мес	5,67	5,42	1,2	
3	Пара VЦЖ исх	9,79	4,38	,99	<b>0,003</b>
	VЦЖ через 1 год	5,35	5,34	1,3	

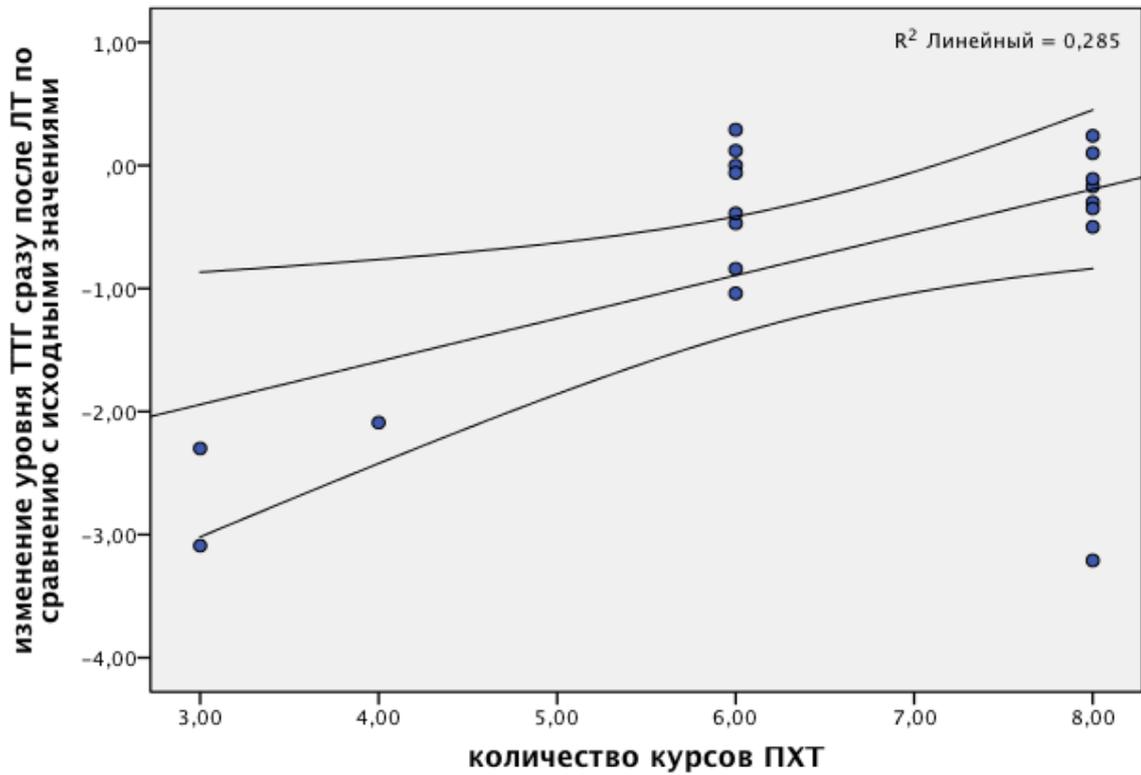
При сравнении частоты встречаемости УЗИ изменений в динамике по сравнению с исходными данными статистически значимых различий выявлено не было (p=0,6).

При проведении линейного корреляционного анализа выявлены обратные корреляционные связи средней силы между степенью снижения уровня ТТГ и СОД на область шеи (r= -0,672, p=0,033) (рис. 22). Таким образом, у пациентов, получивших большую дозу на область шеи, сильнее снижался уровень ТТГ сразу после ЛТ.

Также выявлена прямая корреляционная средней силы связь между количеством курсов ПХТ и степенью изменения уровня ТТГ сразу после ЛТ (рис. 23) (r=0,356, p=0,04). И так, пациенты, у которых было меньше курсов ПХТ, уровень ТТГ снизился сразу после ЛТ, а у тех, кто получил больше курсов, ТТГ остался на прежнем уровне.



**Рисунок 22. Зависимость степени снижения уровня ТТГ от СОД на область шеи**



**Рисунок 23. Зависимость степени снижения уровня ТТГ от количества курсов ПХТ**

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами выполнена работа, посвященная оценке как острых, так и отдаленных последствий ЛТ на состояние ЩЖ у пациентов, получивших комплексное лечение по поводу опухолевых заболеваний. Исследование разделено на 2 части. Первая часть – ретроспективная - позволила оценить отдаленные последствия таких типов лучевой терапии, как краниоспинальное в сочетании с дополнительным облучением на область ЗЧЯ, краниальное и локальное облучение на область шеи: выявить факторы риска поражения ЩЖ для каждого типа облучения, построить прогностическую модель вероятности развития гипотиреоза у таких больных.

Вторая часть – проспективная, проводилась в целях оценить частоту встречаемости острых поражений ЩЖ после ЛТ на область шеи и средостения, выявить возможные факторы риска их развития.

Больные из группы после лечения опухолей ЗЧЯ были младше по сравнению с пациентами из группы после лечения ОЛЛ. Последние в свою очередь были младше пациентов из группы после лечения лимфомы (19,5 vs 22 vs 28,2,  $p=0,00$ ). Однако, принимая во внимание тот факт, что распространенность тиреоидной патологии у пациентов до 30 лет существенно не отличается в зависимости от возраста этими различиями можно пренебречь.

Дебют основного заболевания у пациентов из группы ОЛЛ пришелся на более ранний возраст (Me) – 7 лет (2-14), в то же время медиана возраста на момент заболевания у пациентов из группы опухолей ЗЧЯ составила - 12 лет (3-19), манифестация лимфомы пришлась на подростковый возраст (медиана – 17 лет (12-19)).

Средний период наблюдения в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составил 7,9 лет, в группе после лечения лимфомы – 11,4 лет, в группе после лечения ОЛЛ – 15,4 лет, однако различия между группой после лечения опухолей ЗЧЯ и группой после лечения лимфомы не достигли уровня статистической значимости

( $p < 0,15$ ).

Все пациенты из группы после опухолей ЗЧЯ получили краниоспинальное облучение медиана СОД - 35 Гр, медиана СОД на область ложа опухоли - 55 Гр. Лучевая терапия для профилактики нейролейкемии у пациентов после ОЛЛ предполагала проведение краниального облучения в средней дозе  $13,6 \pm 2,7$  Гр. Больные лимфомой Ходжкина получили облучение области шеи (средняя СОД -  $30,9 \pm 9,17$  Гр), и в ряде случаев области средостения (средняя СОД -  $38,7 \pm 11,6$  Гр).

Щитовидная железа – один из органов эндокринной системы, который наиболее часто поражается у пациентов после лечения опухолей мозга. Большинство нарушений функции ЩЖ является результатом именно лучевой терапии (поскольку ПХТ по данным большинства клинических исследований не увеличивает риск развития гипотиреоза и узлового зоба). С одной стороны, причиной может служить непосредственное воздействие рентгеновских лучей на щитовидную железу, с другой - выявленные нарушения функции ЩЖ могут являться вторичными проявлениями поражения гипоталамо-гипофизарной системы.

Щитовидная железа занимает срединное положение в непосредственной близости к шейному отделу позвоночника, в связи с чем она неизбежно подвергается воздействию спинального облучения. Следует так же учитывать, что при проведении краниального облучения железа может захватывать часть краниальной дозы. Это может быть серьезной проблемой в лечении грудных детей и детей младшего дошкольного возраста, когда часть ЩЖ может попадать в край области облучения и захватывать до 5 % от общей дозы КСО[22].

#### **4.1 Группа после лечения опухолей ЗЧЯ**

В нашем исследовании гипотиреоз диагностирован у 28 пациентов, получивших КСО по поводу опухолей ЗЧЯ (17 мужчин и 11 женщин) – частота составила - 58,3% (95% ДИ: 0,453-0,705), относительный риск (OR) - 9,6 (95% ДИ: - 2,06-44,9), что статистически значимо отличалось от контрольной группы ( $p < 0,000$ ).

Критериями диагностики первичного манифестного гипотиреоза было повышение уровня ТТГ выше 10 мкМЕд/л при нормальном или сниженном уровне Т4св, субклинический первичный гипотиреоз диагностирован на основании повышения уровня ТТГ выше 4,0 до 10 мкМЕд/л, нормальном уровне Т4св и сохранном ритме ТТГ. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливался на основании снижения уровня Т4св при нормальном или сниженном уровне ТТГ, незначительное повышение уровня ТТГ вкупе со снижением уровня Т4св при отсутствии суточного ритма ТТГ расценивалось как смешанный гипотиреоз.

Согласно вышеуказанным критериям из всех случаев гипофункции ЩЖ - первичный гипотиреоз диагностирован у 17 человек (60,72%), вторичный у 2-х (7,14%), смешанный у 9-рых (32,14%). Таким образом, частота первичного гипотиреоза составила – 35,4% (95% ДИ: - 0,24-0,484), вторичного - 4,2% (95% ДИ: - 0,013-0,11), смешанного – 18,8% (95% ДИ: - 0,104-0,3).

Наши данные в целом совпадают с результатами последних мировых исследований. Так в работе Laughton [84] and Bahl [19] 4-х летняя кумулятивная частота развития гипотиреоза составила 65 и 52% соответственно. В другом исследовании Schmiegelow et al [131] диагностировал первичный гипотиреоз только у 24% пациентов (смешанная группа КСО, КО), ТТГ-дефицит - у 6% пациентов. В работе Rose et al., 1999 [122] среди больных, получивших КСО более 30 Гр, частота центрального гипотиреоза составила 39%, смешанного 15%, первичного 22% - всего более 76%. Смешанный гипотиреоз выявлен в основном у больных, получивших КСО более 30 Гр, а также после трансплантации костного мозга. Такой разброс по частоте встречаемости (от 24 до 76%) связан с различными критериями диагностики (снижение уровня Т4св vs повышение уровня ТТГ), принятыми в каждом исследовании.

По нашим данным медиана периода наблюдения с момента завершения лечения до выявления гипотиреоза составила 3 года (1-21). Пик заболеваемости по результатам большинства исследований наблюдается от 2 до 4 лет после облучения, однако возникновение новых случаев гипофункции ЩЖ возможно через 25 лет после ЛТ [36].

Нами проведен корреляционный анализ, в ходе которого установлено, что гипотиреоз чаще выявлялся у пациентов, заболевших в более младшем возрасте, и у людей с меньшим объемом ЩЖ на момент обследования. Схожие результаты были получены в работе Мазеркиной Н.А.[5]. Ею были обследованы дети после лечения опухолей ЗЧЯ. Из 64 включенных в исследование пациентов у 33 (51%) выявлен гипотиреоз, причем в большинстве случаев (у 22 больных) он сочетался с гипоплазией ЩЖ (объем ниже 5 перцентили). Также выявлена корреляционная связь с возрастом на момент заболевания: поражение ЩЖ чаще наблюдалось у детей, получавших лечение в младшем возрасте ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,05$ ). Первичный гипотиреоз развился у 19 из 30 детей (63% случаев), заболевших в возрасте до 9 лет и у 12 из 32 детей (38% случаев), заболевших в возрасте старше 9 лет.

Возможно, это связано с тем, что при проведении ЛТ в более раннем возрасте ЩЖ захватывает большую дозу рассеянного облучения. Кроме того, захватывается и значительная часть краниоспинальной дозы, что приводит к развитию и нарастанию атрофических процессов, нарушению функции фолликулярного аппарата - часть клеток железы, захватив сублетальную дозу, гибнут не сразу, а вступая в фазу митоза. Определенную роль играет и наличие у большинства детей соматотропной недостаточности, ТТГ-дефицита, нарушения ритма секреции ТТГ. Все это ведет к снижению трофического влияния гормонов гипофиза на рост ЩЖ. Так, в нашем исследовании средний объем ЩЖ по данным УЗИ был значимо ниже в группе после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению с группой контроля (4,75 мл vs 11;  $p < 0,01$ ), причем значимая разница сохранялась и при исключении пациентов с гипотиреозом (5,73 vs 11 мл,  $p = 0,000$ ).

УЗИ-изменения структуры и эхогенности паренхимы ЩЖ выявлены у 19 (39,5%) пациентов после КСО, что значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,004$ ). Но лишь у 2 больных наличие УЗИ-изменений сочеталось с повышением уровня АТ к ТПО  $> 35$  МЕ/мл. У семнадцати уровень АТ к ТПО находился в пределах нормы, что позволило расценить вышеуказанные изменения как последствия лучевого поражения ЩЖ.

Связей между частотой развития гипотиреоза и с дозой КСО, дозой на область ЗЧЯ, полом, возрастом, периодом наблюдения мы не выявили. Эти результаты совпадают с данными VanSantenHM с соавт. [144], которые в своей работе сделали вывод, о том что у пациентов с новообразованиями головного мозга риск развития дисфункции ЩЖ достоверно высок вне зависимости от дозы и поля облучения [155]. Однако другие авторы, публикуют данные о том, что частота ТТГ-дефицита увеличивается при использовании суммарных доз  $> 45\text{Гр}$ , или фракционных доз  $> 1,8\text{Гр}$  [36]. В нашем исследовании средняя СОД при проведении КСО у обследованных пациентов составила  $33,4 \pm 4,45 (22-40)$ , фракционная доза –  $2\text{ Гр}$ , что значительно ниже, чем пороговая доза для развития гипопитуитаризма. Тем не менее, пангипопитуитаризм развился у 3 из 48 обследованных нами больных (6,25%) после ЛТ опухолей ЗЧЯ. У 8 больных (16,7%) диагностировано выпадение 3 тропных функций гипофиза (СТГ-дефицит, гипотиреоз, гипогонадизм). У 12 пациентов (25%) выявлено сочетание гипогонадизма с гипотиреозом (у 7 из них диагностирован вторичный и смешанный гипотиреоз), у 9 (18,7%) – с АКТГ-дефицитом. Сочетание гипотиреоза с СТГ-дефицитом выявлено у 16 из 27 обследованных, из них у 10- первичный гипотиреоз, у 1- вторичный и у 5- смешанный.

Результаты нашего исследования показали, что уровень ТТГ в группе после лечения опухолей ЗЧЯ был значимо выше по сравнению с группой контроля ( $3,72$  vs  $2,14$  мМЕд/л,  $p=0,001$ ), в то время как по уровню Т4св эти группы значимо не отличались ( $p=0,181$ ). Во многих исследованиях медиана базального ТТГ была значительно выше у пациентов из группы КСО или КО [54;131;155]. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, субклиническим первичным гипотиреозом: в начале заболевания ТТГ еще не выходит за рамки нормативных значений, но происходящие процессы делают гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось более чувствительной к воздействию стимулирующей ТРГ. Во-вторых, не исключено поражение гипоталамуса (как более радиочувствительного органа), что ведет к снижению тонуса соматостатина и дофамина на фоне недостаточности ГР, приводя к повышению базальной и стимулированной

секреции ТТГ. Это несколько компенсирует снижение амплитуды и максимума ритма ТТГ. Не исключен и синтез ТТГ с биологически низкой активностью (макро-ТТГ) в результате поражения гипофиза [47;72;58;61].

В нашей работе частота встречаемости узловых образований в щитовидной железе у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ составила 9,3%, что значимо не отличалось от контрольной группы ( $p = 0,41$ ). Другие авторы указывают на увеличение частоты встречаемости вторичного радиоиндуцированного рака у таких больных. Так, согласно Tucker MA с соавт. [151], риск развития рака ЩЖ у лиц, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований в детстве, в 50 раз выше, чем в общей популяции. Причем, риск развития новообразований ЩЖ связан с низкими дозами облучения, и при увеличении дозы он снижается [119;77]. В работе AcunH. [14] обследовавших 142 пациента, которые выжили после детской онкологии, установлено, что КО является значительным фактором риска развития рака ЩЖ. В нашем исследовании случаев вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ выявлено не было. Это возможно, связано с недостаточно продолжительным периодом наблюдения или небольшим количеством включенных пациентов.

#### 4.2 Группа после лечения ОЛЛ

Было обследовано 29 пациентов после лечения ОЛЛ, получивших краниальное облучение в качестве профилактики нейролейкемии. В отличие от группы после лечения опухолей ЗЧЯ у этих пациентов значимых нарушений функции ЩЖ выявлено не было. Частота встречаемости гипотиреоза составила 9,1%, узловых образований – 13,64%, УЗИ-изменений – 11,1%, по всем вышеуказанным параметрам группа не отличалась от контроля. Кроме того, не было различий и по уровню ТТГ ( $p=0,87$ ), Т4св ( $p=0,675$ ), АТ к ТПО ( $p=0,721$ ), объему ЩЖ ( $p=0,577$ ).

Наши данные не противоречат результатам большинства исследований [22;24;45], оценивавших функцию ЩЖ у таких пациентов (группа ПХТ, группа ПХТ + КО в дозе 24 Гр). Уровни тиреоидных гормонов (Т3св, Т4св), ТТГ у этой группы больных оставались нормальными даже спустя много лет после

завершения терапии. В 2009 году опубликованы результаты анализа CCSS у 3579 пациентов, проживших 5 лет после лечения ОЛЛ [41]. Среди них 1,6% имели гипотиреоз, 0,6% - тиреотоксикоз. Тем не менее, риск развития патологии ЩЖ был значимо выше по сравнению со здоровыми сиблингами ( $p=0,00$ ). Итак, краниальное облучение в дозе до 24 Гр, несмотря на сопутствующую ПХТ, ассоциировано с незначительным увеличением частоты нарушений функции щитовидной железы.

### **4.3 Группа после лечения лимфомы Ходжкина**

Было обследовано 29 человек после комплексного лечения лимфомы Ходжкина. Гипотиреоз был выявлен у 5 пациентов (у 1 - субклинический, у остальных - манифестный). Таким образом, частота вострачаемости радиоиндуцированного гипотиреоза в этой группе составила 17,2% (95% ДИ: 0,05-0,363), что значимо не отличалось от контроля ( $p=0,423$ ). Наши данные совпадают результатами, полученными другими исследователями. Крупной работой в этой области стал ретроспективный анализ Hancock et al. 1991 [71]. В нем было проанализировано состояние ЩЖ 1787 пациентов, пролеченных в 1961-1989 годах по поводу ЛХ. Средний период наблюдения составил 9,9 лет. Гипотиреоз развился у 513 (29%) пациентов, в 486 случаях потребовалась заместительная гормональная терапия, в связи с повышением ТТГ в сочетании со снижением уровня Т4св (208 человек -11,7%) или при нормальном значении уровня Т4св (278 человек). У 27 больных повышение уровня ТТГ носило временный характер и не требовало назначения заместительной терапии. В недавнем исследовании Пархоменко Р.А., 2013 год [7] оценивалось состояние ЩЖ при различных режимах ПХТ и ЛТ. Пациенты из первой и второй группы получали более интенсивную ЛТ на все первично пораженные коллекторы 41-50 Гр и смежные с ними 32-36 Гр, в третьей группе – 25-30 Гр. По данным исследования, частота развития гипотиреоза не различалась достоверно между группами исследования ( $p=1,0$ ) и составляла около 20%.

Нами был проведен корреляционный анализ, в ходе которого установлено наличие прямых связей между гипотиреозом и узловым зобом ( $r=0,443$ ,  $p=0,016$ ). Таким образом, у пациентов после лечения ЛХ чаще выявляется сочетанная патология ЩЖ. Связей между гипотиреозом и возрастом на момент заболевания, а также периодом наблюдения, СОД на область шеи, средостения обнаружено не было. Однако в литературе обсуждается несколько возможных факторов риска: возраст на момент заболевания, СОД на область шеи и средостения, период наблюдения, объем ЩЖ.

Большинство исследователей сходится во мнении, что именно доза облучения в значительной степени коррелирует с частотой развития нарушений функции ЩЖ [71;50;100;101]. В ходе CCSS [140] было установлено, что частота гипотиреоза повышается по мере увеличения СОД: он выявлен у 30% пациентов после облучения в  $СОД < 35$  Гр, и у 50% - после  $СОД > 35$  Гр. В исследовании Leslie L. Robison [117] доза облучения также имела выраженную корреляцию с частотой развития гипотиреоза: относительный риск возрастал на 1,02 при увеличении дозы на 1 Гр ( $p < 0.001$ ).

Уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4св) у пациентов из группы после лечения лимфомы Ходжкина значимо не отличались от группы контроля ( $p=0,64$ ;  $0,97$  соответственно). Однако различия были получены по уровню АТ к ТПО – выше в группе после облучения (39 vs 11;  $p=0,022$ ), а также по частоте встречаемости УЗИ-патологии (изменение паренхимы и эхогенности ЩЖ) (41,3% vs 6,2%,  $p=0,04$ ) и объему ЩЖ (8,5 vs 11,5,  $p=0,037$ ). Возможно, это связано с усилением аутоиммунных процессов после радиоиндуцированной деструкции части железы, а также со стимуляцией процессов фиброза и атрофии ЩЖ.

Интересные данные были получены в исследовании Пархоменко Р.И. [7]. Автор выявил значимое различие между группами ЛТ средней интенсивности, высокодозная ЛТ+ПХТ+противоопухолевые антибиотики и высокодозная ЛТ+ПХТ по частоте хронического аутоиммунного тиреоидита ( $p=0,025$ ). Случаи ХАИТ в группе среднеинтенсивной ЛТ не отмечены (0%), в группе высокодозного облучения +ПХТ их было немного (8,3%), наибольшей их частота

оказалась в группе ЛТ+ПХТ+противоопухолевые антибиотики (26,3%). Пархоменко Р.А. в работе сделал вывод о том, что выявленные различия связаны с большей терапевтической нагрузкой в группе ЛТ+ПХТ (большая доза облучения, агрессивная химиотерапия). Многочисленные курсы ПХТ в этой группе, по мнению автора, могли играть роль радиосенсибилизатора.

У 1 пациентки (3,45%) в нашем исследовании по данным анамнеза сразу после завершения ЛТ на область шеи и средостения развился ДТЗ. Больной проведена тотальная тиреоидэктомия. Авторы Childhood Cancer Survivor Study [140] докладывают о том, что частота развития тиреотоксикоза у пациентов, успешно пролеченных от ЛХ, была значительно выше, чем у сиблингов (относительный риск -  $8, P, 0.0001$ ). Пик заболеваемости приходился на 9-ый год после облучения. Среди 82 человек (5%) у которых развился тиреотоксикоз, 2 (2,4%) длительно принимали тиреостатическую терапию, у 17 (20%) была проведена тиреоидэктомия. Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что большинство случаев тиреотоксикоза носили транзиторный характер и купировались самостоятельно.

По нашим данным узловые образования встречались несколько чаще в группе после лечения лимфомы Ходжкина по сравнению с контролем (20,7% vs 6,8%) однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,135$ ). Возможно, из-за недостаточного количества включенных пациентов. В отечественной работе, выполненной на базе ФБГУ РНЦРР, было проанализировано состояние 349 больных (20 детей и 259 взрослых) после терапии ЛХ. Средний период наблюдения составил 8,5 лет. По результатам работы у 60 (18%) больных ЛХ, в том числе у 11(12%) детей и у 49(19%) взрослых в различные сроки после завершения лучевого лечения, были выявлены узловые образования щитовидной железы [8,10].

Согласно результатам корреляционного анализа, возможными факторами риска развития узлового зоба являются: СОД на область шеи и объем ЩЖ. По данным CCSS из 1302 обследованных пациентов [140], 146 имели узлы в ЩЖ (11,2%), что значительно (в 27 раз) чаще по сравнению со здоровыми сиблингами. После

проведения мультивариантного анализа среди факторов, влияющих на частоту развития узлов, были названы доза облучения на область ЩЖ, женский пол, длительность наблюдения. Временной пик развития данной патологии в среднем составляет 14 лет (0-27).

По результатам ТАБ из 6 пациентов с узловыми образованиями у 4 верифицирован коллоидный зоб, у 1 больного (3,45%) через 14 лет после облучения области шеи и средостения мы диагностировали вторичный папиллярный рак ЩЖ. В исследовании Hancocketal [71]. рак ЩЖ зарегистрирован у 6 из 1766 облученных пациентов через 9-18 лет после терапии, средний относительный риск составил 15,6. В отечественной работе Чазовой Н.Л. [10] у 7 из 20 больных, облученных в детстве, и у одного больного из 259, облученных во взрослом возрасте по поводу ЛХ, выявлен рак щитовидной железы. Группу риска узловых образований и рака щитовидной железы составили больные, облученные в 12-28 лет [8,10]. В исследовании 1380 пациентов с ЛХ [23] неоплазии ЩЖ выявлены у 19 (1,4%) больных при медиане наблюдения 15,3 лет (4,2-29,7 лет). В опубликованных в 2007 году данных Британской группы по исследованию отдаленных последствий злокачественных образований у детей [37] кумулятивная частота развития рака ЩЖ составила 2,45% и 7,29% через 10 и 20 лет после терапии соответственно. По данным CCSS [140], риск развития рака ЩЖ возрастает экспоненциально с 10 Гр и достигает максимума при применении 20-29 Гр (в 10 раз), при дозах более 30 Гр он снижается вследствие так называемого эффекта cell-killing.

#### **4.4 Сравнение частоты развития патологии ЩЖ в 3-х исследуемых группах**

Сравнивая три исследуемые группы по вероятности развития гипотиреоза, следует отметить, что наиболее часто данная патология была выявлена у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ (58,3%). У больных после терапии лимфомы Ходжкина и ОЛЛ распространенность гипотиреоза не отличались достоверно от контроля (p=0,423).

Факторами риска развития гипопункции ЩЖ у всех облученных пациентов были: доза КСО, доза на область ЗЧЯ, уменьшение объема ЩЖ, наличие УЗИ-патологии.

В общей популяции риск гипотиреоза в 10 раз выше у женщин, чем у мужчин. В нашем исследовании, как и в многих других, ни пол, ни возраст не были прогностическими факторами, увеличивающими вероятность развития гипотиреоза у облученных пациентов. Это свидетельствует о том, что в данном случае основным патогенетическим фактором является ЛТ.

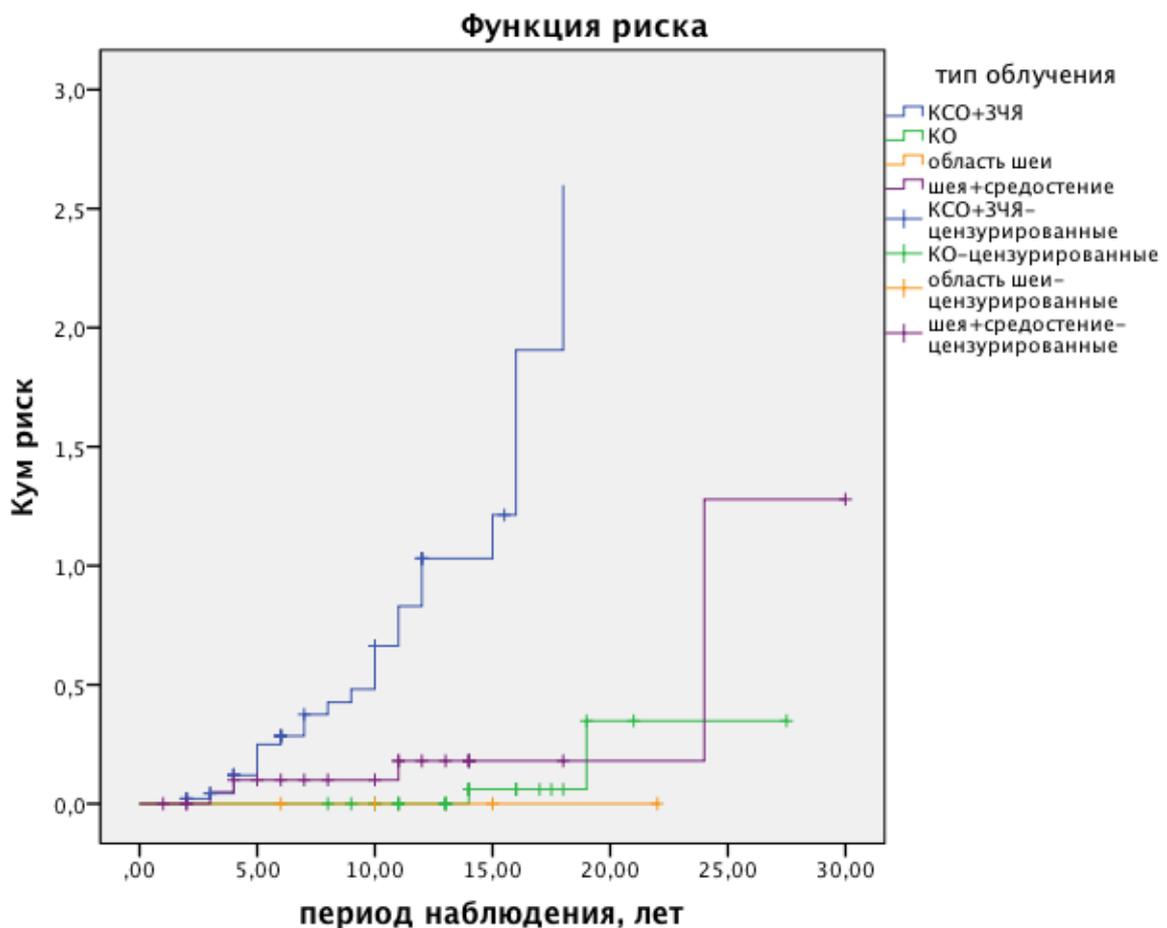
Медиана продолжительности периода наблюдения до наступления гипотиреоза в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составила 3 года, в группе после лечения ЛХ – 7 лет, после лечения ОЛЛ – 10 лет.

В 2011 году опубликованы данные многоцентрового ретроспективного исследования RISK [29]. Оно очень близко по дизайну к нашей работе. В данном исследовании был оценен кумлятивный риск развития патологии ЩЖ у детей после ЛТ на область гипофиза и/или ЩЖ. С 2001 по 2009 год в базу данных отобрано 1086 детей из 62 центров в Германии. Из них ЛТ на область гипофиза и/или ЩЖ получили 404 пациента, средний возраст которых составил 10,9 лет. Дальнейший катамнез прослежен у 246, период наблюдения составил в среднем 40 месяцев (3,3 года; min-max 1 мес- 9 лет). Повышение уровня ТТГ было единственным критерием диагностики первичного гипотиреоза. Оно выявлено у 60 пациентов (19,8%), признаки центрального гипотиреоза не оценивались. У 22 (36,7%) из 60 человек с повышенным уровнем ТТГ в дальнейшем произошла его спонтанная нормализация без применения терапии. Далее больные были разделены на 4 группы в зависимости от типа облучения: 1 группа – пациенты, получившие профилактическое краниальное облучение СОД 12 Гр (11-30), 2 группа – пациенты, получившие облучение на область шеи СОД 15-25 Гр, 3 группа - пациенты, получившие облучение на область шеи СОД более 25 Гр, 4 группа – пациенты получившие КСО СОД 42Гр (16-60 Гр).

Кумулятивный риск развития патологии ЩЖ значительно отличался между группами. Он был максимальным в группе после лечения опухолей ЗЧЯ ( $p=0,000$ ).

Время до первого патологического значения ТТГ в этой группе составило – 18 месяцев. Однако по частоте применения заместительной терапии статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p=0,259$ ). Медина периода наблюдения с момента первого повышения ТТГ до назначения терапии L-тироксинном составила 11 месяцев (0-67).

Эти данные близки к нашим результатам. Мы установили, что кумулятивный риск развития гипотиреоза выше в группе после лечения оухолей ЗЧЯ ( $p=0,000$ , long rank test), пациенты после лечения ОЛЛ и после лечения лимфомы по степени риска развития гипофункции ЩЖ значимо не различались ( $p=0,208$ , long rank test). При сравнении риска развития гипотиреоза в зависимости от типа проведенной лучевой терапии отмечается значимое его повышение после КСО облучения (рис. 24).



**Рисунок 24. Риск развития гипотиреоза после различных типов ЛТ в зависимости от периода наблюдения**

По графику видно, что первые 4 года после КСО+ЗЧЯ, а также после облучения зоны шеи и средостения риск развития гипотиреоза не отличался между группами и был в целом несколько выше по сравнению с пациентами после КО и облучения области шеи.

С увеличением периода наблюдения отмечается значимый рост частоты гипофункции ЩЖ после краниоспинального облучения по сравнению с остальными группами. Риск развития гипотиреоза после КО несколько повышался через 14 и 18 лет по завершении лечения, в то время как в группе после облучения области шеи новые случаи гипотиреоза не зафиксированы. Вероятно, это объясняется более легкой стадией заболевания данных больных и меньшей дозой облучения. У пациентов после ЛТ на область шеи и средостения некоторое увеличение риска гипотиреоза отмечается через 11 лет после завершения терапии.

При анализе уровня ТТГ в группах установлено, что данный показатель значимо выше у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению теми, кто пролечен от ОЛЛ, лимфомы Хождкина. Достоверных различий по уровню Т4св между группами выявлено не было ( $p=0,75$ ).

Средний объем ЩЖ у больных после лечения опухолей ЗЧЯ составил - 4,58 мл, что значимо ниже по сравнению с другими группами ( $p=0,00$ ). Вероятно, это связано с рядом факторов. Во-первых, эти дети получили больший объем облучения (в зону поражения попадает как ЩЖ, так и гипофиз) и большую дозу. Во-вторых, у многих из них выявлен дефицит гормона роста, что в сочетании с ТТГ-дефицитом могло привести к недостаточному росту ЩЖ по мере взросления. Росту железы также препятствуют процессы фиброзы и атрофии, которые являются отсроченной реакцией на воздействие ионизирующего излучения. По данным корреляционного анализа установлено, что единственным фактором риска уменьшения объема ЩЖ является доза КСО.

Достоверных различий по объему ЩЖ между группами после лечения лимфомы и после лечения ОЛЛ выявлено не было ( $p=0,073$ ). Это объясняется тем,

что пациенты из группы ОЛЛ получили крайне небольшую дозу КО (12-18 Гр), причем ЩЖ не попадала в зону рассеяного облучения. Пациенты из группы лимфомы Ходжкина лечились в более старшем возрасте (ср. возраст на момент заболевания -16,1лет), когда ЩЖ уже успела сформироваться в нормальных размерах, кроме того у них оставалась интактной функция гипофиза.

Создана оптимальная модель прогнозирования риска развития гипотиреоза для пациентов, получивших различные модальности ЛТ. Она содержит 5 факторов: объем ЩЖ, наличие патологии по результатам УЗИ, тип облучения, доза КСО, возраст на момент заболевания. Вышеуказанная модель обладает хорошим соотношением чувствительности и специфичности (площадь под ROC-кривой – 86,5%). Она позволяет рассчитать риск развития гипотиреоза для конкретного пациента, чтобы определиться с активностью дальнейшего скрининга.

Подобные модели были созданы для прогнозирования риска гипотиреоза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Так, согласно прогностической модели Alterio D [16] при средней дозе на область ЩЖ 45 Гр увеличение объема ЩЖ с 15 до 20 мл приводит к снижению вероятности гипотиреоза на 5%/см. В работе Marjolein J. 2012 [47] годана основании мультивариантного анализа была рассчитана прогностическая модель вероятности развития гипотиреоза, которая базировалась на 2-х основных прогностических факторах: средняя доза на область ЩЖ, объем ЩЖ, рассчитанные на основании мультивариантного анализа. Причем, у пациентов с большим объемом ЩЖ вероятность развития гипотиреоза меньше. Кумулятивный риск гипотиреоза за 2 года составил 36%, а относительный риск возрастал на 1,064 на 1 Гр.

Различий по частоте встречаемости узловых образований как между исследуемыми группами, так и по сравнению с группой контроля выявлено не было ( $p=0,332$ , Хи-квадрат). Факторами риска развития узловых образований являлись: возраст на момент заболевания, длительность периода наблюдения, СОД на область шеи (особенно доза, которая используется при облучении с левых

полей). Таким образом, узловые образования чаще встречаются у пациентов, которые заболели в младшем возрасте, получили большую СОД на область шеи, а также при увеличении длительности периода наблюдения.

Важным выводом исследования RISK явился тот факт, что, несмотря на рекомендации по ежегодному скринингу тиреоидной дисфункции у детей после ЛТ, он проводится далеко не всегда. Процент пациентов, которые включались в «follow up», варьировал в зависимости от диагноза: 78% после лечения ЛХ vs 56% после лечения ОЛЛ. В России данных по оценке частоты «follow up» у таких пациентов нет, но следует ожидать, что эти цифры в разы ниже европейских. Это свидетельствует о недостаточной информированности онкологов, радиологов, гематологов о возможных отдаленных эндокринологических последствиях ЛТ. Вышеперечисленное диктует необходимость создание многопрофильной команды врачей, которая осуществляла бы дальнейшее наблюдение за детьми, выздоровевшими после злокачественных новообразований, и своевременно осуществляла бы скрининг на выявление как возможных рецидивов, так и отдаленных последствий терапии.

Результаты проведенного исследования показали: частота поражения ЩЖ у пациентов после лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте в целом значительно выше по сравнению со здоровой популяцией. Это диктует необходимость регулярного скрининга обсуждаемых больных, включающего УЗИ ЩЖ и оценку гормонального статуса для своевременной диагностики и коррекции возможных нарушений. Нами разработана прогностическая модель развития гипотиреоза после различных типов ЛТ. Применяя ее, врач может оценить риск у конкретного больного, что позволит при необходимости интенсифицировать скрининг.

Данные нашей работы и результаты многих зарубежных исследований свидетельствуют о том, что *пациенты после КО по поводу ОЛЛ* значимо не отличались от группы контроля по частоте развития отдаленных нарушений функции ЩЖ, нет необходимости рекомендовать им ежегодный осмотр эндокринолога. Консультация эндокринолога целесообразна при наличии жалоб,

соответствующих клинической картине гипотиреоза, а также выявлении пальпируемых узловых образований - определение уровня ТТГ, Т4 св и УЗИ ЩЖ соответственно.

Пациентам, перенесшим ЛТ на область шеи и средостения, необходимо рекомендовать ежегодный пожизненный скрининг нарушений функции ЩЖ с определением уровня ТТГ, проведением УЗИ ЩЖ. Учитывая высокий риск вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ, все образования более 1 см должны быть пунктированы.

*Больные, перенесшие КСО облучение* по поводу опухолей головного мозга, находятся в группе высокого риска по развитию дисфункции ЩЖ, поэтому мы предлагаем оценивать риск развития гипотиреоза для конкретного пациента в соответствии с разработанной нами прогностической моделью для этой группы. При выявлении риска гипотиреоза более 70% - показано определение уровней ТТГ и Т4св 1 раз в 6 месяцев, при риске 40% - ежегодно.

Кроме того, больных необходимо проведение ежегодного УЗИ ЩЖ больным в связи с высоким риском вторичного рака ЩЖ. При выявлении образований более 1 см показано проведение ТАБ.

#### **4.6 Обсуждение проспективной части исследования**

В научной литературе крайне мало исследований, посвященных острым нарушениям функции ЩЖ в раннем периоде после лучевой терапии на область шеи и средостения. Частота этой патологии описана только в 3 работах [140;104;99]. Согласно данным Petersen М [104], частота «молчащих» безболевого тиреоидита со сниженным захватом  $^{131}\text{I}$  у пациентов после лучевой терапии ЛХ составляет 0,6%. Исследователи из CCSS пишут о 0,7% [140] субклинических тиреотоксикозов, связанных с развитием постлучевого тиреоидита.

Наша работа ставила перед собой цель оценить частоту развития этой патологии и решить вопрос о необходимости введения скрининга на нарушения функции ЩЖ в раннем постлучевом периоде.

В проспективную группу было включено 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин) с лимфогрануломатозом. По завершении курса полихимиотерапии планировалось облучение области шеи, надключичных лимфоузлов, а в ряде случаев и средостения.

У двух пациентов (9%) после завершения курса ПХТ до проведения лучевой терапии по данным гормонального исследования диагностирован субклинический гипотиреоз, что скорее всего связано с синдромом «эутиреоидной патологии», так как оба пациента тяжело перенесли курс ПХТ.

У трех пациентов после завершения курса ЛТ выявлен субклинический тиреотоксикоз (13,6%), при контроле уровня тиреоидных гормонов через 2 месяца у всех пациентов вошел в ремиссию эутиреоз без применения медикаментозной терапии.

При сравнении показателей тиреоидных гормонов в динамике отмечалось достоверное снижение уровня ТТГ сразу после завершения курса ЛТ, и через 1 год после завершения ЛТ. Однако, уже через 6 месяцев происходило восстановление показателей до исходных. Уровень Т4<sub>св</sub> был значительно ниже по сравнению с исходными значениями через год после завершения терапии, что свидетельствует о постепенном уменьшении количества функционирующих тиреоцитов.

Кроме того, отмечалось и значимое уменьшение объема ЩЖ по сравнению с исходными значениями, которое было зафиксировано нами через 6 месяцев после завершения ЛТ. Таким образом, атрофические и фибротические процессы в железе, развивающиеся после фазы острого постлучевого воспаления, нарастают достаточно быстро, что приводит к снижению объема железы уже через полгода после облучения.

Схожие результаты получены в проспективной работе *Nishiyama Ket al [104]*, в которую включено 22 пациента. Всем пациентам были определены уровни ТТГ, Т4, Т3, Т3<sub>св</sub> исходно, а так же сразу после ЛТ на область шеи в средней дозе 40 Гр. Обследование повторили через 3 и 6 месяцев после завершения терапии. В течение месяца после завершения лучевой терапии уровень ТТГ снижался у части

пациентов до цифр, соответствующих субклиническому тиреотоксикозу, однако симптомы были минимальны. В дальнейшем происходило восстановление показателей ТТГ с его последующим повышением более 10 мЕД/мл через 6 месяцев после завершения терапии. Уровень ТЗсв,Т4,Т3 незначительно увеличивался в остром периоде после облучения. Через 6 месяцев у 2-х пациентов развился манифестный гипотиреоз.

Нами проведен корреляционный анализ, по результатам которого установлено что, уровень ТТГ сразу после ЛТ у больных, получившие большую дозу на область шеи, снижался сильнее по сравнению с теми, кто получил меньшую дозу. Отчасти это связано с тем, что эти пациенты исходно имели более высокие показатели ТТГ (у 2-их был субклинический гипотиреоз), что в свою очередь связано с синдромом эутиреоидной патологии после более интенсивного курса ПХТ (у всех больных была III-IV стадия заболевания).

Также установлено, что у лиц, получивших 3-4 курса ПХТ ТТГ сразу после завершения ЛТ снижался, в то время как у тех, кто получал 6-8 курсов, не менялся или незначительно повышался. Вероятно, это связано с тем, что после большого числа курсов ПХТ ТТГ несколько повышался в рамках синдрома эутиреоидной патологии, что сохранялось и после ЛТ. В то же время у пациентов, перенесших меньше курсов, уровень ТТГ восстанавливался к моменту завершения ЛТ.

Учитывая невысокую распространенность постлучевых тиреоидитов, самостоятельную нормализацию уровня тиреоидных гормонов у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, невыраженные клинические проявления необходимости в скрининге вышеуказанных нарушений в раннем периоде после ЛТ на область шеи и средостения нет.

## ВЫВОДЫ

1. Краниоспинальное облучения у детей оказывает максимальное поражающее воздействие на тиреоидную ось, приводя к развитию гипотиреоза у 58,3% пациентов (35,4% - первичный, 4,2% - центральный, 32,14% - смешанный) в среднем через 3 года после завершения лечения.
2. Краниальное облучение и прямое облучение на область шеи в детском возрасте приводит к увеличению заболеваемости гипотиреозом через 10 лет после завершения терапии по сравнению с группой контроля.
3. Пациенты после прямого облучения области шеи в детском и подростковом возрасте находятся в группе риска развития вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ.
4. Факторами риска развития гипотиреоза после краниоспинального облучения в детстве являются младший возраст на момент заболевания и меньший объем ЩЖ.
5. Прогностическая модель развития гипотиреоза для пациентов, пролеченных от онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте, включает 5 факторов: объем ЩЖ, наличие диффузных изменений по данным УЗИ, тип облучения, доза краниоспинального облучения, возраст на момент заболевания.
6. В раннем периоде после лучевой терапии на область шеи и средостения лучевой тиреоидит с развитием транзиторного тиреотоксикоза возникает в 13,6% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все больные, получавшие в детстве краниоспинальную лучевую терапию и прямое облучение области шеи, должны наблюдаться у эндокринолога с проведением ежегодного обследования для исключения патологии ЩЖ.
2. При выявлении узлов у лиц, получивших лучевую терапию на область шеи, обязательно проведение тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием в виду высокого риска вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ.
3. Применение прогностической модели позволяет врачу оценить риск гипотиреоза конкретного больного и принять решение о частоте дальнейшего обследования.
4. В раннем периоде после лучевой терапии на область шеи у ряда больных развивается деструктивный тиреоидит с тиротоксикозом. Изменения тиреоидных гормонов в данном случае носят транзиторный характер и купируются самостоятельно.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Балашов А.Т., Мясников А.А.* Заболевания щитовидной железы при комплексном лечении лимфогранулематоза/Балашов А.Т.// Эндокринология. -1998. -№4.-С. 18.
2. *А.Н. Герасимов* Медицинская статистика/А.Н. Герасимов.-М.: Медицинское информационное агентство, 2007 год стр. 67
3. *Должанов А.Я., Тимофеева З.А., Ушаков И.Б.* Процессы морфогенеза щитовидной железы в условиях лучевого поражения/Должанов А.Я.// Морфология.- 1993. - Т.105. -N 9-10.- С.73.
4. Лимфома Ходжкина/Под ред. В.П. Харченко - М.: Русское слово, 2009, стр. 234-237.
5. *Мазеркина Н.А.* Эндокринные нарушения после комплексного лечения злокачественных опухолей хиазмально-селлярной области и задней черепной ямки: Диссертация на соискания ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.03/ Мазеркина Надежда Александровна.- М., 2007, стр 47-146.
6. *Мазеркина Н.А.* Эндокринные последствия лечения злокачественных опухолей мозга у детей / Н. А. Мазеркина // CONSILIUM medicum. - 2012. - Т. 14. -№ 12. - С. 92-97.
7. *Пархоменко Р.А.* Отдаленные результаты и последствия использования различных программ комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков: автореферат дисс.док. мед. наук: 14.01.13/ Пархоменко Р.А.- М.2013, стр.6, 21-22
8. *Халиль Е. Ф., Сотников В. М., Паньшин Г. А., Пархоменко Р. А., Щербенко О. И., Сычёва Н. А* Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина/Халиль Е.Ф. //Вестник РНЦНР. - 2010. - Т. 10. – С.10.
9. *Харченко В.П., Сотников В.М., Щербенко О.И., Снигирева Р.Я., Халиль Е.Ф., Сычева.* Возрастные аспекты радиочувствительности щитовидной железы у больных лимфогранулематозом/Харченко В.П.//Проблемы эндокринологии. - 1998.-N 2.-С.19-21.
10. *Чазова Н.Л., Щербенко О.И., Ардатова Г.В., Зелинская Н.И., Пархоменко Р.А., Снигирева Р.Я., Халиль Е.Ф.* Вторые злокачественные опухоли в отдаленные сроки после химиолучевого лечения лимфогранулематоза у детей/Чазова Н.Л.//Вестник рентгенологии и радиологии-2008.-N 2-3.-С.7-9.
11. *Чебан А.К* Нестохастические тиреоидные эффекты Чернобыльской катастрофы [Электронный ресурс]/ Чебан А.К.// Научные труды ассоциации

12. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)/ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. - 2014. - стр. 5-6, 32-43
13. *Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, Tan C, Sklar C.* Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence// *Cancer.* – 2003. – Vol.97. – P.2397–2403.
14. *Acun H, Kemikler G, Karadeniz A* Dosimetric analysis of thyroid doses from total cranial irradiation// *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2007. – Vol. 123. – P.498–504
15. *Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ.* Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol.90. – P.6355–6360.
16. *Alterio D, Jerezek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzini V, Rondi E, et al.* Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol.67. -№1. – P.144-150.
17. *Alexopoulou O, Beguin CI, De Nayer PH & Maiter D* Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients// *European Journal of Endocrinology.* – 2004. – Vol. 150. – P.1–8.
18. *Arlt W. HUMBea.* Frequent and frequently overlooked: treatment induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. // *Neurology*– 1997. – Vol. 49. – P.498-506.
19. *Bahl, Urbach S., Bartels U., et al D. C.* Endocrine complications in children treated for medulloblastoma or ependymoma using radiation therapy. Outcomes in the CT-planning era// *J of Clin. Oncology.* – 2009. - Vol 27. -№ 15S (May 20 Supplement). –P.1006
20. *Barnes ND.* Effects of external irradiation on the thyroid gland in childhood// *Horm. Res.* – 1988. – Vol. 30. – P.84-89.
21. *Belka C, Budach W, Kortmann RD & Bamberg M* Radiation-induced CNS toxicity – molecular and cellular mechanisms// *British Journal of Cancer.* – 2001. – P.1233–1239.
22. *Bessho, F., Ohta, K., Akanuma, A., and Sakata, K.* Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia// *J. Pediatr.Hematol.Oncol.*- 1994. - Vol.11.- P.47-53.
23. *Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, et al;* Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with

extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group// *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. –P.4386–4394.

24. *Bhatia S.* Cancer survivorship-pediatric issues// *Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2005. - P. 507-15.
25. *Bhatia S, Sklar C.* Second cancers in survivors of childhood cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. –Vol. 2. - №2. – P.124-132.
26. *Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al.:* Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study// *Radiat. Res.* –2010. – Vol.174. - №6. –P. 741-752.
27. *Blair V, Birch JM.* Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children. II. Solid tumours of childhood// *Eur. J. Cancer.* – 1994. –Vol. 30. –P.1498-1511.
28. *Boice JD Jr, Blettner M, Kleinerman RA, et al.* Radiation dose and leukaemia risk in patients treated for cancer of the cervix// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1987.
29. *Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, et al.:* Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the "Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK)// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2011. –Vol.81. -№5. – P.787-791.
30. *Borgström B, Bolme P:* Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation//*Bone Marrow Transplant.* -1994. – Vol.13. -№1. –P. 59-64.
31. *Brabant G, Prank K, Ranft U, et al.* Circadian and pulsatile TSH secretion under physiological and pathophysiological conditions// *Horm. Metab. Res. Suppl.* – 1990. – Vol.23. – P.12-17.
32. *Brabant G, Toogood AA, Shalet SM, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Winter DL, Hawkins MM.* Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication//*Int. J. Cancer.* –2012. – Vol.130. -№5. – P.1145-50
33. *Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L & Rajan BC* Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma//*Clinical. Endocrinology.* –2002. – Vol.57. – P. 713–717.
34. *Birch JM.* Manchester Children's Tumour Registry 1954-1970 and 1971-1983. In: *Parkin DM SD* Gea, editor. *International incidence of childhood cancer.* Lyon: IARC Scientific publications, 1988: 299-304
35. *Brignardello E, Corrias A, Isolato G, et al.* Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* –2008. – Vol. 93. - №12. – P. 4840-4843.

36. *Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA*. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review// *Radat. Oncol.* – 2011.- Vol. 99. - №1. – P 1-5
37. *Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, Weston CL, Machin D*; Children's Cancer and Leukaemia Group. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial // *Eur J Cancer.*- 2007. – Vol. 43. –P.1171–1179.
38. *Chemaitilly, W. & Meacham, L.R.* // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 320–321 (published online 8 April 2014; doi:10.1038/nrendo.2014.50)
39. *Chieng PU, Huang TS, Chang CC, et al.* Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment for nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients// *Am. J. Neuroradiol.* – 1991. – Vol.12. –P.661-665.
40. *Chin D, Sklar C, Donahue B, et al.* Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy// *Cancer.* - 1997. – Vol. 80. – P.798-804
41. *Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al.* Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study// *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2009. –Vol. 53. – P.432.
42. *Cella et al.* Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms// *J Radiation Oncology.* - 2013. – Vol.8. - P.22
43. *Clayton PE, Cowel CT.* Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy – a review// *Growth Horm. IGF Res.* - 2000. – Vol. 10. -№6. – P. 306-317
44. *Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS.* Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease // *Cancer.* - 1984. – Vol. 53. – P.878–883.
45. *Constine LS, Woolf PD, Cann D et al.* Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors// *N. Engl. J. Med.* – 1993. –Vol. 328. –P.87-94.
46. *Constine LS, Tarbell N, Hudson MM, Schwartz C, Fisher SG, Muhs AG, Basu SK et al,* Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease:

- associations with gender and radiation dose// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 24–33.
47. *Darzy KH, Shalet SM.* Circadian and stimulated TSH secretion in cranially irradiated adult cancer survivors// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. - №12. – P. 6490-6497.
48. *Darzy KH, Shalet SM* Hypopituitarism following radiotherapy // *Pituitary.* - 2009. – Vol. 12. - №1. – P. 40-50,
49. *Dewey WC & Bedford JS* Radiobiologic principles. In *Textbook of Radiation Oncology.* – 1998. Eds SA Leibel & TL Phillips. Philadelphia: WB Saunders:pp 3–25.
50. *Demirkaya M., B. Sevinir, H. Sağlam, L. Özkan, O. Akacı* Thyroid Functions in Long-Term Survivors of Pediatric Hodgkin's Lymphoma Treated with Chemotherapy and Radiotherapy // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 3. - №2. –P. 89–94.
51. *Deutsch M, Thomas PRM, Krischer J, et al.* Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma// *Pediatr Neurosurg.* - 1996. – Vol. 24 –P.167– 177.
52. *Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME Jr et al.* Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin disease// *J. Pediatr.* - 1984. – Vol. 105. – P.223–227
53. *Diller L, Chow EJ, Gurney GJ et al.* Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: a review of published findings// *Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2339–2355.
54. *Duffner PK, Cohen ME.* Long-term effects of treatment on endocrine function in children with brain tumors: a prospective study// *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P.2189-2193.
55. *Duffner PK* Long-Term Effects of Radiation Therapy on Cognitive and Endocrine Function in Children With Leukemia and Brain Tumors// *The Neurologist.* –2004. – Vol.10. – P. 293–310
56. *Emami B, Lyman J, Brown A, et al.* Tolerance of normal tissue to the therapeutic irradiation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –1991. – Vol.21. – P.109 –122
57. *Esmekaya MA, Seyhan N, Omeroglu S.* Pulse modulated 900 MHz radiation induces hypothyroidism and apoptosis in thyroid cells: A light, electron microscopy and immunohistochemical study// *Int. J. Radiat. Biol.* – 2010. – Vol.86. - №12. – P.1106-1116
58. *Fagila G, Bitensky L, Pinchera A, et al.* Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of

- immunoreactive thyrotropin// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1979. –Vol. 48. – P.989-998.
59. *Fernandez A, Brada M., et al* Radiation-induced hypopituitarism// *Endocrine-Related Cancer.* – 2010. –Vol. 16. - №3. –P. 733 -772
60. *de Fine Licht, S. et al.* Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study.// *Lancet.* -2014 - [http://dx.doi.org/ 10.1016/S0140-6736\(13\)62564](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62564)
61. *Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N et al.* Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1971. – Vol .32. – P. 833–84
62. *Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM* Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer// *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* -2002. – Vol.16. -№2. –P.335-348
63. *Gleeson H K and S M Shalet* The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours// *Endocrine-Related Cancer.* – 2004. –Vol. 11. –P. 589–602
64. *Goldman, S., Turner, C.D.:* Late Effects of Treatment for Brain Tumors, Springer, 2009 ISBN 978-0-387-77102-1
65. *Gold DG, Neglia JP et al.* Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumours// *Cancer.* – 2003. –Vol. 97. –P.2588-2596.
66. *Green EM, Grecher ML, Yakar D et al.* Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease// *Med. Pediatr. Oncol.* – 1980. – Vol. 8. –P. 127–136
67. *Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al.* Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study// *Cancer .* – 2003. - Vol. 97. - №3. – P. 663-73
68. *Habrant J-L. DCR.* Radiation therapy in the management of childhood brain tumors // *Child's. Nerv. Syst.* - 2001. – Vol. 17. –P. 121-133.
69. *Haddy N, El-Fayech C, Guibout C, et al.* Thyroid adenomas after solid cancer in childhood // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –2012. – Vol.84. - №2. – P.209-15
70. *Hancock SL, McDougall IR, Constine LS* Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol.31. - №5. – P.1165-1170
71. *Hancock SL, Cox RS, McDougall IR* Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. // *N. Engl. J. Med.* –1991. – Vol. 325. - №9. –P.599-605
72. *Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, et al.* A thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology// *Horm. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P.53-57.

73. *Hochbergz Z, Hertz P et al* The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells// *Radiat. Res.* – 1983. –Vol. 94. – P. 508-512
74. *Hoffman KE, Yock TI*, Radiation therapy for pediatric central nervous system tumors// *J. Child. Neurol.* – 2009. –Vol. 24. -№11. – P.1387–96
75. *Hunger SP, Link MP, Donaldson SS*. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience// *J Clin Oncol.* – 1994. – Vol. 12. –P. 2160–2166
76. *Hudson MM. et al* Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer// *JAMA.* – 2013. –Vol.309. – P. 2371-2381
77. *Inskip PD*. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer// *Med. Pediatr. Oncol.* - 2001. – Vol. 36. – P.568-573.
78. *Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y*. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.5981-5986.
79. *Kapalan MM, Garnick MB, Gelber R, et al*. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer// *Am. J. Med.* – 1983. –Vol.74. – P.272-276.
80. *Krieger N, Strong E, Makosky C, Weuve J*. Breast cancer, birth cohorts, and Epstein–Barr virus: methodological issues in exploring the ‘hygiene hypothesis’ in relation to breast cancer, Hodgkins disease, and stomach cancer// *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* - 2003. – Vol. 12. – P. 405–411.
81. *Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Viraniemi JA, et al*. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer//*Radiother.Oncol.* –2000. – Vol. 57. – P.97–101.
82. *Lam KSL, Tse VKS, Wang C, et al*. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 64. – P. 418-424.
83. *Lando A, Holm K, Nysom K, et al*. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation//*Clin Endocrinol.* – 2001. – Vol. 55. – P. 21–25.
84. *Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, et al*. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and highdose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial//*J. Clin. Oncol.* - 2008. – Vol. 26. - №7. – P.1112–1118.

85. *Lee KO, Persani L, Tan M, Sundram FX, Beck-Peccoz P.* Thyrotropin with decreased biological activity, a delayed consequence of cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma// *J. Endocrinol. Invest.* – 1995. – Vol. 18. – P.800–805.
86. *Li YQ, Chen P, Haimovitz-Friedman A, et al* Endotelian apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruptions after ionizing radiation// *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P.5950-5956
87. *Lin HM, Teitell MA.* Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease// *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2005. – Vol. 27. – P.28–36
88. *Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al.* Radiation and hypothalamic-pituitary function// *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 4. – P.147-175.
89. *Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al.* Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults// *Q. J. Med.* - 1989. – Vol. 262. – P.145-160.
90. *Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, Godlee JN, Britton J* Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours// *Br. J. Cancer* -1990. – Vol. 61. – P.622– 33 625.
91. *Livesay EA, Brook CGD.* Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumors// *Arch. Dis. Child.* – 1989. – Vol. 64. – P.593-605.
92. *Madanat LM, Lähteenmäki PM, Hurme S, et al.* Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registry-based study// *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 122. – P.1868.
93. *Masanobu Yamada* Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism// *J. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* -2008. - Vol. 4. – P. 683-694
94. *Massimino M, Gandola L, Pignoli E, Seregni E, Marchianò A, Pecori E, Catania S, Cefalo G.* TSH suppression as a possible means of protection against hypothyroidism after irradiation for childhood Hodgkins lymphoma// *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011. – Vol. 57. - №1. – P.166-168.
95. *Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, et al.:* Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma// *Pediatr. Blood Cancer.* –2006. – Vol. 46. - №3. - P.314-319

96. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, Shorr RI, Li CS, Krasin MJ, Shelso J, Pui CH, Howard SC. White Race As a Risk Factor for Hypothyroidism After Treatment for Pediatric Hodgkin's Lymphoma// Journal of Clinical Oncology. – 2006. - Vol 24. - № 10. - P. 1516-1521
97. Michaelson M., Quinlan W., Jr., George W. Casarett, and W. B. Mason Radiation-Induced Thyroid Dysfunction in the Dog //RadiationResearch. –1967. - Vol. 30 -№. 1. -P. 38-47
98. Michel G, Socie G, Gebhard F, et al. Late effects of allogenic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation - a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle// J.Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P.2238-2242.
99. Mortimer RH, Hill GE, Galligan JP, Bransden AI, Tyack SA, Roeser Hypothyroidism and Graves' disease after mantle irradiation: a follow up study// Aust N Z J Med -1986. – Vol.16 – P. 347–351
100. Moryl-Bujakowska A, Balwierz W, Sztefko K. Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease (HD) treated according to PGP-HD-97 protocol// Przegl Lek. – 2004. – Vol. 61. – P.81–84.
101. Nair N, Advani SH. Follow up of alterations in thyroid hormones and thyrotropin in patients of Hodgkin's disease given mantle radiation// J. Assoc. Physicians India. – 1990. - №38. – P. 623–624.
102. Nelson DF, Reddy KV, O'Mara RE et al. Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease// Cancer. – 1978. –Vol .42. – P. 2553–2562.
103. Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Hirano A Histological changes in the hypofunctional pituitary gland following conventional radiotherapy for adenoma//Histopathology. - 2001. – Vol. 38. – P.561–566
104. Nishiyama K., Kozuka T., Higashihara T., et al. Acute radiation thyroiditis // Int J Radiat Oncol Biol Phys – 1996 – Vol. 36 – P. 1221 – 1224.
105. Oberfield SE, Sklar C, Allen J, et al. Thyroid and gonadal function and growth of long-term survivors of medulloblastoma //PNET. In Green DM, Da'ngio GJ, eds. Late effects of treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss. -1992. – P. 55-62.
106. Oberfield SE, Chin D, Uli N, et al. Endocrine late effects of childhood cancers//J. Pediatr.- 1997. – Vol. 131. -№1.– Pt. 2. – P.37-41

107. *Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattemaneni HR.* Thyroid function after treatment of brain tumors in children// *J. Pediatr.* -1991. –Vol. 119. – P. 733–737.
108. *Pai HH, Thornton A et al* Hypothalamic pituitary function following high-dose conformal radiotherapy of the base of skull: demonstration of a dose-effect relationships using dose-volume histogram analysis//*J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49 – P. 1079-1092
109. *Pasqualini T, McCalla J, Berg S, et al.* Subtle primary hypothyroidism in patients treated for acute lymphoblastic leukemia//*Actual Endocrinologica (Copenh).* – 1991. – Vol. 124. – P.375–380.
110. *Patel YC, Burger HG.* Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and-or hypothalamic hypothyroidism: normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. –№37. – P.190-196.
111. *Paulino AC.* Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. - Vol 53. – P.543-547.
112. *Petersen M, Keeling CA, McDougall IR.* Hyperthyroidism with low radioiodine uptake after head and neck irradiation for Hodgkin's disease// *J Nucl Med.* – 1989.- Vol. 30 – P.255–257
113. *Richard PH, Asif Z, Javed M, Salomeh J.* Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation// *Radiotherapy and Oncology.* – 2011. - Vol. 101. – P. 73–79
114. *Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, et al.* Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventional fractionated craniospinal radiotherapy// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. - Vol.50- P.1287-1294.
115. *Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al.* SEER cancer statistics review, 1973-1999. // Bethesda: National Cancer Institute. - 2002 – Vol. 4. - №12.
116. *Rivas M, Santisteban P.* TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis// *Mol. Cell Endocrinol.* – 2003. –Vol. 213. – P. 31-45.
117. *Robison Leslie L., Bhatia Smita., Ramsay Norma K.C, Bantle John P., Mertens Ann* Thyroid Abnormalities after Therapy for Hodgkin's Disease in Childhood// *The Oncologist.* – 1996. - Vol. 1. - №1 & 2. – P.62-67
118. *Roedmann H.P., Blaese M.A.* Responses of normal cells to ionizing radiation // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2007. - №17. – P.81-88

119. *Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies// *Radiat. Res.* – 1995. – Vol.141. –P. 259-277.
120. *Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, et al.* Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers// *Radiat Res.* - 2006.- Vol. 166. - №4.- P.618-28,
121. *Rose SR, Manasco PK, Pearce S, et al.* Hypothyroidism and deficiency of the nocturnal thyrotropin surge in children with hypothalamic-pituitary disorders// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. – 70. –P. 1750-1755.
122. *Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al.* Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer// *Jour. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. –Vol. 84. – P.4472-4479.
123. *Rose SR* Cranial irradiation and central hypothyroidism// *Trends Endocrinol. Metab.* –2001. – Vol. 12. -№ 3. –P. 97-104.
124. *Rose SR.* Isolated central hypothyroidism in short stature// *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 38. – P.967.
125. *Rose S.R.:* Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin// *J Pediatr.*- 2010- Vol.157- P.662-667
126. *Rush S, Cooper PR:* Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas//*Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P.1031–1034.
127. *Rutka JT, Hoffman HJ,* Medulloblastoma: a historical perspective and overview //*Jour. Neurooncol.* – 1996. – Vol. 29. -№1 – P.1–7
128. *Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al.:* Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience // *Blood.* -2009. – Vol. 113. -№2. – P. 306
129. *Sanders JE:* The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development // *The Seattle Marrow Transplant Team. Semin. Of Hematology.* – 1991. - Vol. 28. -№ 3. –P. 9-24
130. *Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H & Muller* Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormonedeficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study// *Jour.Clinical.Endocrinology.* –2000. - №53. – P. 191–197.
131. *Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS & Muller JA* population-based study of thyroid function after radiotherapy and

chemotherapy for a childhood brain tumor// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. -№88. – P.136–140

132. *Schneider H J, S Rovere, G Corneli, C G Croce, V Gasco, R Ruda, S Grottoli, G K Stalla, R Soffiatti, E Ghigo and G Aimaretti* Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors// *European Journal of Endocrinology*. – 2006. –Vol.155. – P. 559–566
133. *Scimpff S.C., Diggs C. H, Wiswell J.G., Salvatore P. C., Wiernik P H.* Radiation-Related Thyroid Dysfunction: Implications for the Treatment of Hodgkin's Disease // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2011. - №57. – P.166–168
134. *Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JA, Plowman PN, Reznak RH.* Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 80 – P. 808–814
135. *Shalet SM:* Endocrine sequelae of cancer therapy// *Europ. Jour. of Endocrinol.* –1996. - № 135. –Vol. 2. –P. 135-143.
136. *Shalet SM, Rosenstock JD, Beardwell CG et al.* Thyroid dysfunction after external irradiation to the neck for Hodgkin’s disease in childhood// *Clin. Radiol.* – 1977. - №28. – P. 511–515.
137. *Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al.* Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study// *Lancet*. –2005. - №365. – Vol. 9476. – P.23-29
138. *Sklar CA.* Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer// *Pediatr Clin North Am.* -1997. – Vol.44. –P. 4
139. *Sklar CA.* Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem// *Acta Paediatr Suppl.* – 1999. - Vol.88. – № 433. –P. 1-4.
140. *Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al.* Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study// *J Clin Endocrinol Metab.* - Vol. 85. –№9. –P. 3227-3229.
141. *Sklar C., Chemaitilly W.* Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers// *Endocrine-Related Cancer*. – 2010. -Vol. 17 – P. 141–159
142. *Smith RE Jr, Adler AR, Clark P et al.* Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin’s disease// *JAMA*. – 1981. –№ 245. – P. 46–49.
143. *Somerville HM, Steinbeck KS, Stevens G, Delbridge LW, Lam AH, Stevens MM* Thyroid neoplasia following irradiation in adolescent and young adult survivors of childhood cancer// *MedJAustralia*. – 2002. –№176. –P.584–587

144. *Stevens G, Downes S, Ralston A.* Thyroid dose in children undergoing prophylactic cranial irradiation// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*- 1998. –№ 42. –P. 385–39
145. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975-2003// *Div. of Cancer Control and Pop. Sciences, NCI.* – 2006.
146. *Sutcliffe SB, Chapma R, Wrigley PF.* Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease// *Med Pediatr Oncol.* – 1981. – Vol. 9. –P. 429-448.
147. *Thames HD, Withers HR, Peter LJ, et al.* Changes in early and late radiation responses with altered fractionation: Implications for dose-survival relationships// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1982. – Vol 8. – P. 219-226.
148. *Tofilon PJ & Fike JR* The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process// *Radiation Research.* - 2000. - Vol.153. –P.357–370.
149. *Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC & Stewart PM* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group// *Lancet.* – 2001. Vol. 357. – P.425–431.
150. *Toogood A.A.*// *Growth Hormone & IGF Research.* – 2004. - №14.- P.118–S124.
151. *Tucker MA, Lones PH, Boice ID, et al.* Therapeutic radiation at young age is linked to secondary thyroid cancer// *Cancer Res.* – 1991. –Vol. 51 – P. 2885.
152. *Trejbala D, Sulla I, Trejbalova I, et al.* Central hypothyroidism – various types of TSH responses to TRH stimulation// *Endocr Regul.* – 1994. –Vol. 28. – P.35-40.
153. *Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, et al.* The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy// *Endocr Rev.* – 1998. –Vol.19.- P.144-172.
154. *Van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al.* Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review// *Hum Reprod Update.* – 2012. - P. -12-18.
155. *Van Santen HM, Vulsma T, Dijkgraaf MG, et al.* No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003 – Vol. 88. -№8. – P. 3657-3663.

156. *Viga'rio P, Teixeira P, Reuters V, et al.* Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism// *MedPrincPract.* – 2009. –Vol.18. –P. 317-322
157. *Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V., et al.* Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. // *Cancer* - 2011 – Vol. 117 – P. 5250 – 60.
158. *Voorhess ML, Brecher ML, Glicksman AS, et al.* Hypothalamic-pituitary function of children with acute lymphocytic leukemia after three forms of central nervous system prophylaxis//*Cancer.* – 1986. - Vol. 57. – P. 1287–1291.
159. *Wallace WHB, Kelnar CJH (eds)* Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment// *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2009. - vol 15. – P. 1–24
160. *Weibel L, Brandenberger G, Goichot B, et al.* The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers// *Neurosci Lett.* - 1995. –Vol. 187. – P. 83-86.
161. *Yoden E, Maruta T, Soejima T, et al.* Hypothyroidism after radiotherapy to the neck// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* –2001. -№51(Suppl.). –P. 337–338.
162. *Xu et al.:* Endocrine outcome with 18 Gy CSRT in medulloblastoma// *J Neuro-Oncology.* –2004. –Vol. 4.- P.113-118
163. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer <http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines/revised/>
164. American Cancer Society//*Cancer Facts & Figures 2013.*
165. SEER Cancer Statistics Review 1975-2011 National Cancer Institute