

*На правах рукописи*

**БОБРОВА ЕКАТЕРИНА ИВАНОВНА**

**Нарушение функции щитовидной железы после локальной,  
краниальной и краниоспинальной лучевой терапии опухолевых  
заболеваний**

**(14.01.02. – эндокринология)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2015**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации при поддержке гранта Министерства Образования РФ №8801 по теме “Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших онкологические заболевания в детстве” и благотворительного фонда «Подари Жизнь».

**Научный руководитель:****Фадеев Валентин Викторович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Официальные оппоненты:****Астафьева Людмила Игоревна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко

**Свириденко Наталья Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник ФБГУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 25 » ноября 2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

**Ученый секретарь****диссертационного совета**

доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

За последние 30 лет достигнут большой прогресс в лечении детской онкологии: если в середине 1970-х г. средняя 5-летняя выживаемость составляла 58%, то к концу 2008 - выросла до 83%. При ряде заболеваний, таких как лимфогранулематоз и опухоль Вильямса, на сегодняшний день выживаемость в специализированных центрах превышает 90 % [Hudson, M.M., 2013].

Этот прорыв стал возможным благодаря внедрению комплексных программ терапии - комбинаций хирургического лечения, лучевой терапии (ЛТ) и полихимиотерапии (ПХТ). В настоящее время такие виды лучевой терапии как краниальное (КО) и краниоспинальное облучение (КСО) применяются в составе комплексного лечения первичных опухолей головного мозга, злокачественных новообразований основания черепа, лица и шеи, а также для профилактики нейрорлейкемии у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и при тотальном облучении перед пересадкой костного мозга, что позволяет значительно улучшить прогноз пациентов.

Накопленный опыт показал, что спустя много лет после того, как пациенты уже перестают наблюдаться у онколога, их качество жизни и стоимость лечения определяется отдаленными последствиями собственно химиолучевой терапии [Donaldson S.S., 1982, Sklar C. et al., 2000, Adams M. J. et al., 2004, Robison L.L., 2005]. Распространенность отдаленных эндокринных расстройств у таких больных по данным литературы составляет 50-62%. По сравнению со здоровой популяцией относительный риск развития недостаточности гормона роста у пациентов из этой группы был выше в 277,8 раз, гипотиреоза в 14,3 раза, снижения половой функции в 86 раз, остеопороза в 24,7 раз [Gurney JG J Cancer, 1997].

В зарубежной литературе есть немало исследований посвященных патологии ЩЖ в отдаленном периоде после комплексной терапии онкологических заболеваний [Schneider H.J., 2006, Demirkaya M., 2011, de Fine Licht S. et al. 2014], однако данные относительно распространенности узлового зоба и гипотиреоза очень разнятся. Это связано с тем, что зачастую в составе одной группы оказываются смешанные по диагнозу и методам лечения пациенты.

Представленная работа основана на изучение пациентов со сходными заболеваниями и типом облучения, посвящена оценке структуры и распространенности тиреоидной патологии в исходе различных вариантов лучевой терапии и определению факторов риска, что и определяет её актуальность.

**Цель исследования:** Оценить отдаленные последствия различных вариантов лучевой терапии на состояние ЩЖ у пациентов, пролеченных в детском и подростковом возрасте по поводу онкологических заболеваний. Оценить частоту развития нарушений функции ЩЖ в остром периоде после ЛТ на область шеи. Для реализации указанной цели были поставлены следующие задачи:

#### **Задачи исследования**

1. Сравнить структуру и частоту развития патологии ЩЖ при применении различных вариантов ЛТ (краниальное облучение, краниоспинальное облучение, прямое облучение области шеи).
2. Выявить факторы риска развития нарушений функции ЩЖ в отдаленном периоде после различных вариантов ЛТ.
3. На основании выявленных факторов риска построить прогностическую модель вероятности развития гипотиреоза у пациентов, перенесших ЛТ.
4. Оценить распространенность нарушений функции ЩЖ у больных в остром периоде после лучевой терапии на область шеи.

### **Научная новизна**

В представленной работе впервые проведена сравнительная оценка структуры и распространённости патологии ЩЖ в рамках отдаленных последствий трех вариантов лучевой терапии (краниальной, краниоспинальной и прямого облучения области шеи), проводимой в рамках комплексного лечения детской онкологии. Построена прогностическая модель развития гипотиреоза у пациентов, перенесших ЛТ в детском и подростковом возрасте. Впервые в отечественной практике оценена частота развития острого лучевого поражения ЩЖ у пациентов, получивших прямое облучение на область шеи.

### **Практическая значимость**

В работе показано, что максимальная распространённость патологии ЩЖ (58,3% для гипотиреоза) отмечалась в группе больных после комплексной терапии опухолей задней черепной ямки. Распространённость узловых образований была выше у пациентов после прямого облучения области шеи по поводу лимфомы Ходжкина. Кроме того, у этих больных оказался повышен риск развития вторичного радиоиндуцированного рака ЩЖ. Столь высокая частота поражения щитовидной железы диктует необходимость активного наблюдения всех больных, получавших химиолучевое лечение опухолей мозга, а так же пациентов получивших ЛТ на область шеи и средостения по поводу лимфомы Ходжкина. На основании выявленных факторов риска развития построена прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность развития гипотиреоза у отдельных пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Краниоспинальное облучения у детей оказывает максимальное повреждающее воздействие на ось гипофиз-щитовидная железа, приводя к развитию гипотиреоза у пациентов в среднем через 3 года после завершения лечения.

2. Факторами риска развития гипотиреоза после краниоспинального облучения являются более младший возраст на момент развития заболевания и меньший объём ЩЖ на момент обследования.
3. Краниальное и прямое облучение на область шеи в детском и подростковом возрасте не приводит к существенному увеличению заболеваемости гипотиреозом после завершения лечения по данным 10 летнего наблюдения по сравнению с группой контроля.
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 (Италия, Флоренция) в 2011 году, на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва) в 2012 году, на Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва) в 2014 году. Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 28 апреля 2015 года.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в работу клиники эндокринологии лечебного факультета Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а так же в работу клиники радиотерапии ФГБУ Российский Научный Центр Рентгенорадиологии Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 165 источников (12 отечественных и 153 зарубежных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для реализации поставленных задач исследование было разбито на 2 части: проспективную (оценка распространенности острых нарушений) и ретроспективную (оценка распространенности отдаленных последствий).

В ретроспективную группу отобрано 104 пациента.

Критерии включения:

- Возраст от 16 - 45 лет
- В анамнезе перенесенная в детском и подростковом возрасте лучевая терапия по поводу онкологических заболеваний
- Период наблюдения после завершения терапии до момента включения не менее 1 года
- Отсутствие других тяжелых соматических заболеваний или рецидива основного заболевания

Обследование включало сбор анамнеза, анализ медицинской документации, клинический осмотр, определение уровней ТТГ, Т4св, АТ к ТПО, проводилось УЗИ ЩЖ, при выявлении узловых образований более 1 см – ТАБ узлов с последующим цитологическим исследованием.

В проспективную группу включено 22 пациента

Критерии включения:

- Больные с лимфомой Ходжкина, требующие назначения лучевой терапии на область шеи и/или надключичных лимфоузлов и средостения
- Возраст 16-45 лет

- Отсутствие других тяжелых соматических заболеваний

Всем пациентам на момент включения был проведена ПХТ по различным протоколам. Мы исходили из того, что по данным большинства крупных исследований, проведенным как среди взрослых, так и среди детей [Bölling T. 2011, Schmiegelow M., 2003], химиотерапия в отличие от облучения не является фактором риска развития патологии ЩЖ. Это позволило нам расценивать морфо-функциональное состояние ЩЖ после завершения курса ПХТ перед проведением ЛТ как интакное.

Динамика состояния оценивалась:

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

2-ой визит - в течение 10 дней 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.

В контрольную группу включено 33 человека, проходивших плановое диспансерное обследование в МСЧ №95 ЦМСЧ №119 ФМБА России: 23 здоровые женщины и 10 здоровых мужчин в возрасте от 16 до 34 лет. На момент включения в исследование жалоб на состояние здоровья они не предъявляли.

Все пациенты перед включением подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение работы одобрено этическим комитетом ПМГМУ им. И.М. Сеченова протокол №7 от 29.09.2009



## **Критерии диагностики различных форм гипотиреоза**

**Первичный манифестный гипотиреоз** диагностировался если имело место повышение уровня ТТГ выше 10 мЕд/л, при нормальном или сниженном уровне Т4св, изолированное повышение ТТГ до 10 мЕд/л при нормальных показателях Т4св расценивалось как **субклинический первичный гипотиреоз**. Диагноз **вторичного гипотиреоза** ставился в случае снижения уровня Т4св при нормальных или сниженных показателях ТТГ. **Смешанный гипотиреоз** выявлялся при сниженных показателях Т4св (в пределах нижней трети референсного диапазона), при одновременном незначительном (до 9 мЕд/л) повышении уровня ТТГ и **отсутствии суточного ритма секреции ТТГ**.

## **Статистический анализ**

Статистическая обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 (Chicago, Illinois). Для описания данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений, медианы, крайних квартилей [25; 75] и диапазона min-max. Для оценки значимости различий данных применялся метод Манна-Уитни (для сравнения двух независимых групп), тест Уилкоксона (для сравнения двух зависимых групп). Сравнение частот бинарного признака в двух группах наблюдений проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ , при недостаточном количестве наблюдений применялся двусторонний точный критерий Фишера. Анализ взаимосвязи переменных проводился методом линейной корреляции по Пирсону. Прогностическая модель выработана методом линейной регрессии. Различающая способность методики графически представлена в виде ROC-кривой с рассчитанной площадью покрытия. Кривые функции риска построены по методу Каплан-Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами оценено морфо-функциональное состояние щитовидной железы у 126 пациентов, перенесших терапию по поводу различных онкологических заболеваний.

### Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов из ретроспективной части исследования

Пациенты из ретроспективной части исследования в детстве или подростковом возрасте получили комплексное лечение различных онкологических заболеваний, включавшее разные типы ЛТ. Во всех случаях в зону облучения прямо или косвенно **попадала щитовидная железа и в ряде случаев гипофиз и гипоталамус**. В зависимости от типа перенесенной ЛТ пациенты были разделены на 4 группы:

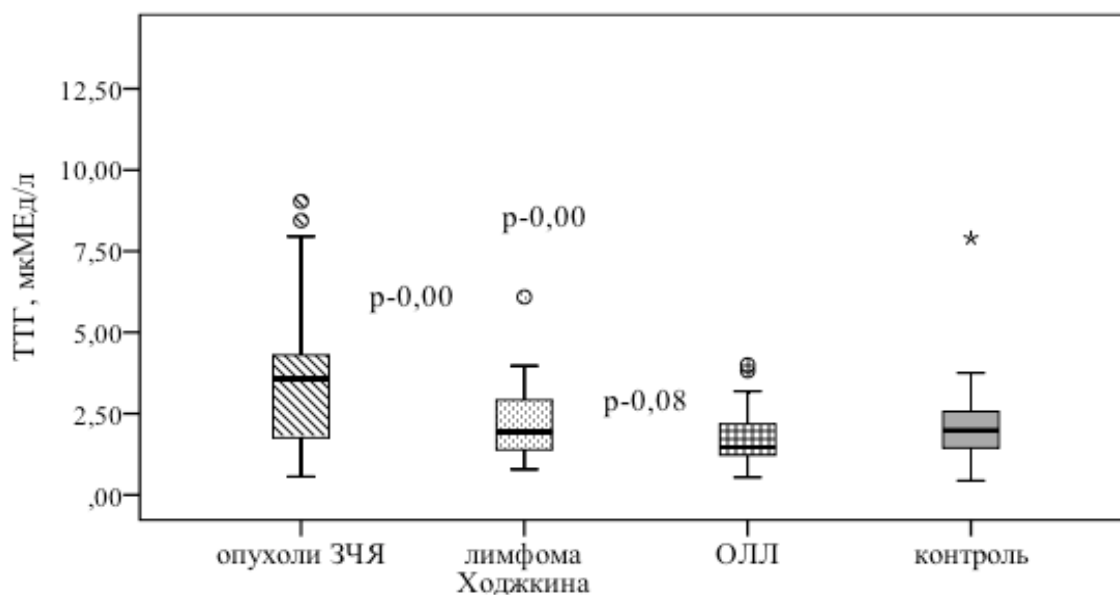
- **группа 1:** пациенты, получившие краниоспинальное облучение (КСО) в сочетании с дополнительным облучением задней черепной ямки (ЗЧЯ) по поводу злокачественных новообразований;
- **группа 2:** пациенты, получившие краниальное облучение (КО) в качестве профилактики нейрорлейкемии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ);
- **группа 3:** больные, получившие прямое облучение на область шеи и в ряде случаев средостения по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ);
- **группа 4:** контроль

При анализе уровня ТТГ в группах установлено, что он был значимо выше у лиц после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению как с пациентами после лечения лимфомы ( $p < 0,001$ ), и ОЛЛ ( $p < 0,001$ ), так и с контролем. При этом группы ОЛЛ и лимфомы Ходжкина по уровню ТТГ не между собой не различались ( $p < 0,08$ ) (**рис.1**). Значимых различий по уровню Т4св как между группами, так и с группой контроля так же выявлено не было ( $p = 0,75$ ).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых пациентов

	Группа 1 n=48	Группа 2 n=29	Группа 3 n=29	Группа 4 n=33	p
Диагноз	Опухоли ЗЧЯ медуллобластома, астроцитомы, пинеобластома	ОЛЛ	Лимфома Ходжкина	Контроль	
М/Ж	28/20	12/17	13/16	23/10	
Лучевая терапия, Доза, Гр	КСО  СОД - 33,4 ± 4,45 Гр, буст на ЗЧЯ -55 Гр)	КО  СОД - 13,6±2,7 Гр	Облучение области шеи СОД - 30,9±9,17 Гр	-	
Возраст на момент обследования, лет	19,48 ±2,76	22 ±4,3	28,2 ±6,31	24,8±4,97	<0,01
Возраст на момент заболевания, лет	11,5 ±3,64	6,6 ±3,22	16,1 ±2,14		<0,01
Длительность наблюдения, лет	7,84 ±4,68	15,4 ±4,2	11,37 ±7,25		0,15

\*СОД – средняя очаговая доза

**Рисунок 1.** Уровень ТТГ в исследуемых группах

В группе после лечения опухолей ЗЧЯ средний объем ЩЖ составил - 4,58 мл, что ниже по сравнению как с другими группами (Ме для группы ОЛЛ – 11 мл [7,9; 12,3]; для группы ЛХ -8,5 мл [7,15; 9,35] в обоих случаях  $p > 0,01$ ), так и с контролем ( $p > 0,001$ ). Значимых различий по объему ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы и после лечения ОЛЛ выявлено не было ( $p = 0,073$ ).

Рисунок 2. Объем ЩЖ в исследуемых группах

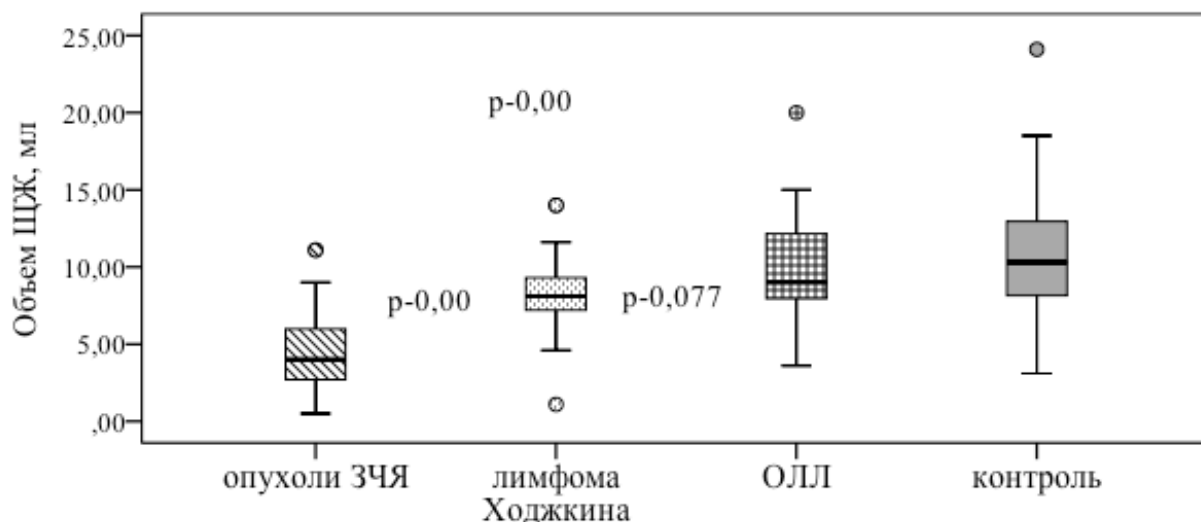


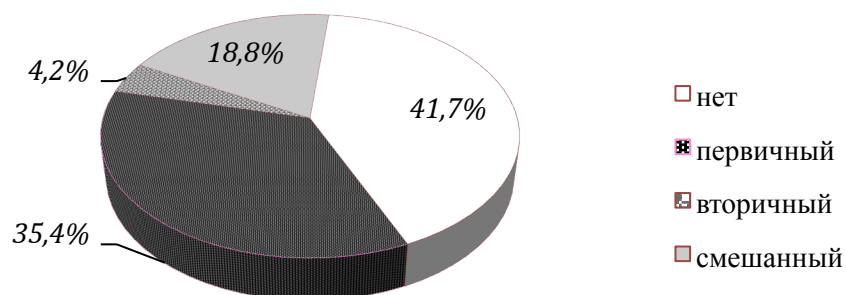
Таблица 2. Функция и объем ЩЖ в исследуемых группах

Показатели	Опухоли ЗЧЯ (M±σ)	ОЛЛ (M±σ)	Лимфома (M±σ)	P I-II	P I-III	P II-III
ТТГ, мкМЕд/л	3,72±2,5	2,14±1,3	2,47±1,7	<b>0,001*</b>	0,08*	0,103*
Т4св, пмоль/л	1,08±0,3	0,966±0,3	1,06±0,19	0,737*	<b>0,001*</b>	0,284
АТ к ТПО, ЕД	15,69±20,5	12,8±15,0		<b>0,036*</b>	<b>0,024*</b>	<b>0,001*</b>
Объем ЩЖ, мл	4,58±2,4	11±4,5	8,5±3,3	<b>0,000*</b>	<b>0,00*</b>	0,077*

\*-межгрупповая разница определена по критерию Манна-Уитни

Наиболее распространённой тиреоидной патологией после лечения опухолей ЗЧЯ оказался гипотиреоз - 58,3% (относительный риск - 9,6 (95% ДИ: - 2,06-44,9)). Больные из этой группы получали краниоспинальное облучение, то есть в зону поражения попадали как ЩЖ (в ходе ЛТ на область шейного отдела позвоночника), так и гипофиз. Учитывая комбинированное поражение тиреоидной оси, в дальнейшем у таких больных можно прогнозировать как развитие первичного гипотиреоза, так и дефицита ТТГ вследствие поражения тиреотрофов или же смешанный вариант поражения. Из всех случаев гипотиреоза в этой группе первичный вариант диагностирован у 17 человек (60,72%), вторичный - у 2 (7,14%), смешанный - у 9 (32,14%).

**Рисунок 3. Распространенность нарушений функции ЩЖ у пациентов после лечения опухолей задней черепной ямки**



У 3 больных (6,25%) после проведения краниоспинального облучения выявлен пангипопитуитаризм (в его рамках у всех - смешанный гипотиреоз). Выпадение 3 тропных функций гипофиза (гипотиреоз, гипогонадизм, СТГ-дефицит) диагностировано у 8 больных (16,7%).

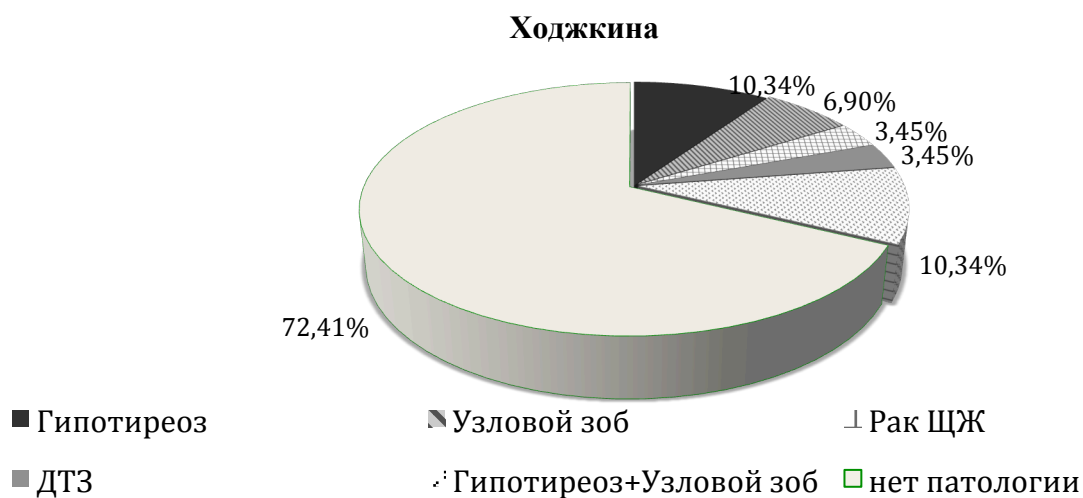
Факторами риска дисфункции ЩЖ после лечения опухолей ЗЧЯ по данным корреляционного анализа оказались возраст на момент заболевания ( $r = -0,323$ ;  $p < 0,025$ ) и объем ЩЖ ( $r = -0,446$ ;  $p < 0,002$ ). Таким образом, гипотиреоз чаще выявлялся у детей, заболевших в более младшем возрасте и с меньшим объемом ЩЖ на момент обследования.

Пациенты после ОЛЛ, которым проводилось краниальное облучение в качестве профилактики нейролейкемии, так же находятся в группе риска по развитию патологии ЩЖ, поскольку в ходе облучения в зону поражения попадает гипофиз. По нашим данным распространённость гипотиреоза в этой группе облучения составила 9,09%, (95% ДИ: 0,029 - 0,228), относительный риск – 1,3 (95% ДИ: 0,17-9,97), что значимо не отличалась от контроля ( $p = 1,0$ ).

Протокол лечения лимфомы Ходжкина помимо химиотерапии предусматривает проведение ЛТ на область пораженных лимфоузлов, что является доказанным фактором риска развития дисфункции ЩЖ в случае если она попадает в зону прямого облучения.

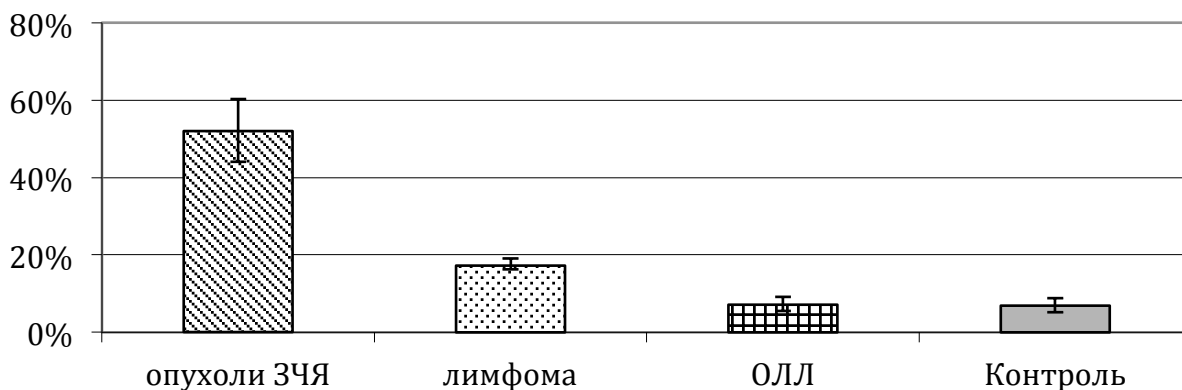
Гипотиреоз в этой группе выявлен у 5 пациентов (17,2%, (95% ДИ: 0,05-0,363)), что значимо не отличалось от группы контроля ( $p = 0,423$ ). Структура патологии ЩЖ после терапии ЛХ по нашим данным включает болезнь Грейвса (БГ), узловой зоб, гипотиреоз, вторичный радиоиндуцированный рак. Распространенность вышеуказанных нарушений у обследованных нами пациентов представлена на рисунке 4.

**Рисунок 4. Структура патологии ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы**



Сравнивая больных по распространенности гипотиреоза (рис.5), следует отметить, что наиболее часто (58,3%) эта патология выявлялась у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ (краниоспинальное облучение), в то время как частота встречаемости в других группах (краниальное и прямое облучение области шеи) значимо не отличалась от контроля (рис. 5).

Медиана продолжительность периода наблюдения до наступления гипотиреоза в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составила 3 года, после лечения ЛХ – 7 лет, после лечения ОЛЛ – 10 лет ( $p=0,392$ ).

**Рисунок 5. Распространенность гипотиреоза в исследуемых группах**

При проведении однофакторного корреляционного анализа во всех исследуемых группах с исключением возраста и пола выявлены связи гипотиреоза с дозой краниоспинального облучения ( $r = 0,399$ ,  $p < 0,000$ ), дозой на область ЗЧЯ ( $r = 0,378$ ,  $p < 0,000$ ), наличием УЗИ-изменений паренхимы ЩЖ ( $r = 0,259$ ,  $p < 0,007$ ) и обратная связь с объемом ЩЖ ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,000$ ). Таким образом суммарными факторами риска развития патологии ЩЖ у пациентов, перенесших ЛТ можно назвать дозу краниоспинального облучения, дозу на область задней черепной ямки, а так же такие ультразвуковые признаки как неоднородность паренхимы и небольшой объем ЩЖ.

**Таблица 2. Сравнение исследуемых групп по распространённости патологии ЩЖ**

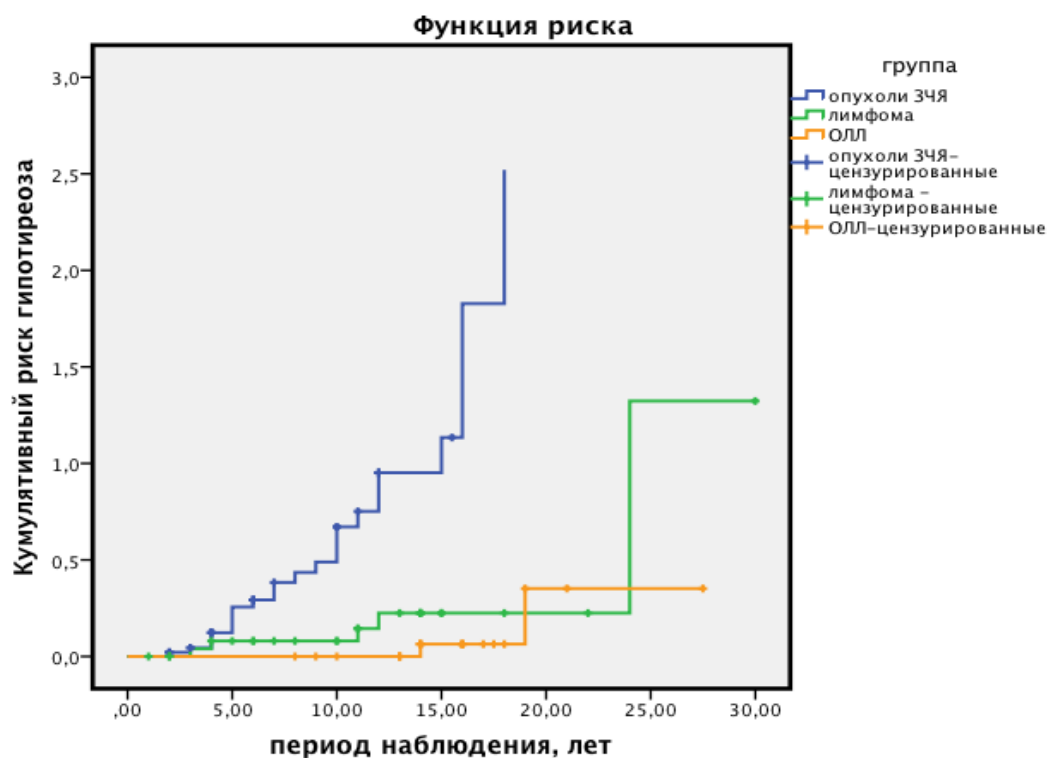
Показатели	Опухоли ЗЧЯ	ОЛЛ	Лимфома	P I-II	P I-III	P II-III
Частота гипотиреоза	58,3%	7,7%	17,24%	<b>0,000</b> <sup>^</sup>	<b>0,001</b> <sup>^</sup>	0,423 <sup>^</sup>
Частота узлового зоба	8,3%	10,34%	20,69%	0,674 <sup>^</sup>	0,114 <sup>^</sup>	0,714 <sup>^</sup>
Частота УЗИ-изменений	39,58%	6,25%	41,38%	0,297 <sup>^</sup>	0,0997 <sup>^</sup>	0,27 <sup>^</sup>
Период до выявления гипотиреоза	3	10	7	0,39*; (межгр)		

<sup>^</sup>- двусторонний критерий Фишера, \*-критерий Манна-Уитни

Во всех группах был оценен риск развития гипофункции ЩЖ по методу Каплана–Майера (рис. 6). Он был значимо выше в группе после лечения

опухолей ЗЧЯ ( $p < 0,000$ ). Пациенты после лечения ОЛЛ и лимфомы значительно не отличались ( $p = 0,208$ ) между собой по степени риска развития гипотиреоза.

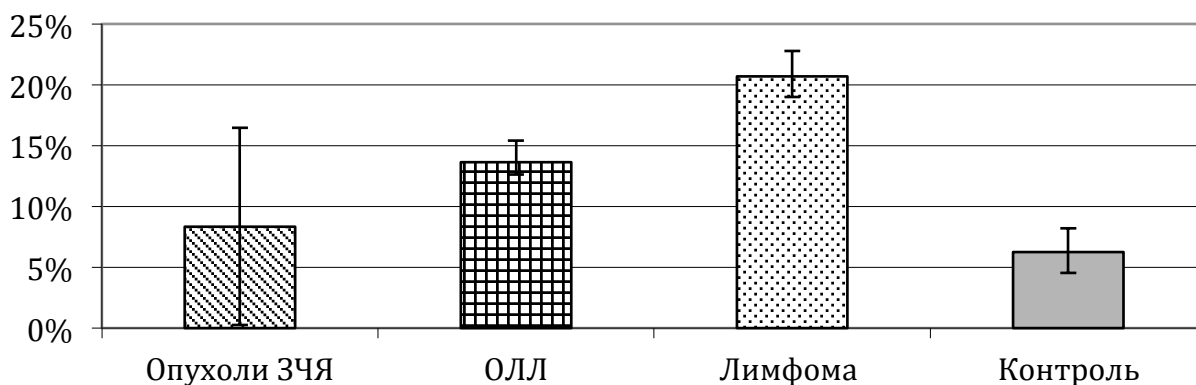
**Рисунок 6. Риск развития гипотиреоза в группах в зависимости от продолжительности периода наблюдения**



Узловой зоб диагностирован у 8,9% пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ, 10,34% после ОЛЛ и 20,69% после лимфомы Ходжкина. Различий по распространенности узловых образований как между исследуемыми группами, так и по сравнению с группой контроля выявлено не было ( $p = 0,332$ ) (рис.7). По результатам ТАБ из 6 пациентов, пролеченных по поводу ЛХ, с узловыми образованиями у 4 верифицирован коллоидный зоб, у 1 больного (3,45%) через 14 лет после облучения области шеи и средостения диагностирован папиллярный рак ЩЖ. Факторами риска развития узловых образований являлись: возраст на момент заболевания, длительность периода наблюдения, СОД на область шеи.

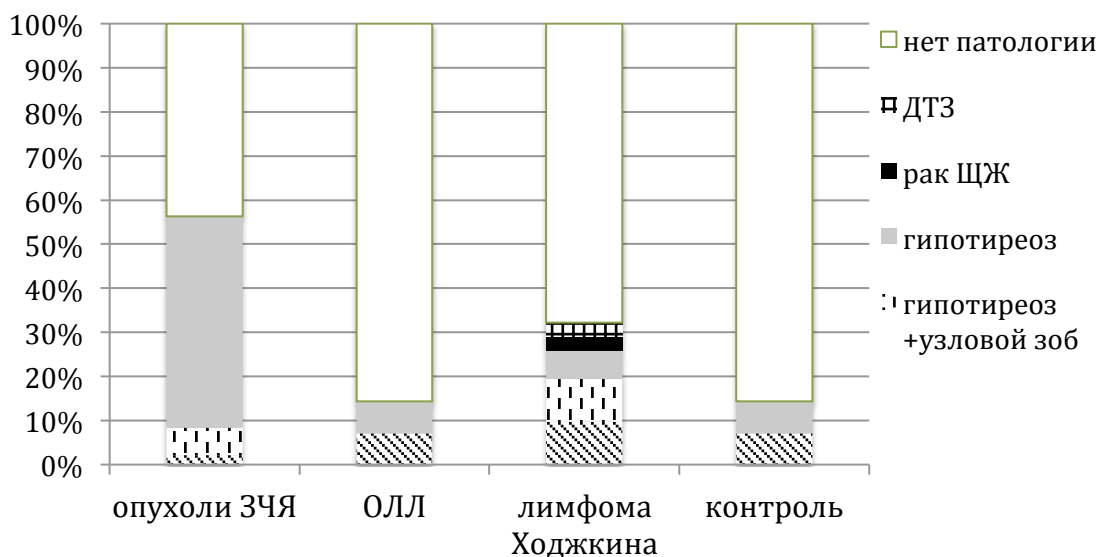


**Рисунок 7. Распространённость узлового зоба в исследуемых группах**



Таким образом, в структуре патологии ЩЖ после краниоспинального облучения преобладает гипотиреоз, в то время как у пациентов после прямого облучения области шеи на первое место выступает узловой зоб (рис.8), а краниальное облучение ОЛЛ в детском возрасте не приводит к увеличению частоты патологии ЩЖ.

**Рисунок 8. Структура патологии ЩЖ в исследуемых группах**



## **Прогнозирование вероятности развития гипотиреоза у пациентов после перенесенной ЛТ в детском и подростковом возрасте**

При корреляционном анализе выделены факторы, достоверно связанные с вероятностью развития гипотиреоза у больных, перенесших лучевую терапию в детском и подростковом возрасте. Они были учтены в ходе многофакторного анализа методом линейной регрессии: наиболее значимые из них вошли в выстроенную модель прогноза. Получена формула для расчета прогноза:

$$\text{ПРОГНОЗ вероятности гипотиреоза} = \text{константа (0,141)} + 0,031 * V \text{ЩЖ} + 0,088 * \text{УЗ-патологию} + 0,207 * \text{тип облучения} + 0,019 * \text{доза КСО} + -0,033 * \text{возраст на момент заболевания}$$

В представленной модели объем ЩЖ задавался в мл; УЗ-патология определялась как неоднородность паренхимы по данным УЗИ ЩЖ и считалась равным 1 - если была выявлена, и 0 – если не была. Тип облучения – считается равным 1, если – проводилось краниоспинальное облучение+ буст на область ЗЧЯ, 2- если проводилось краниальное облучение, 3- если в зону ЛТ попадала только шея, 4- если и шея и средостение, возраст на момент заболевания онкологией измерялся в годах, доза краниоспинального облучения в Гр.

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 (таб.3).

**В качестве примера** возьмем воображаемого пациента, пролеченного от медуллобластомы (опухоль ЗЧЯ) в возрасте 6 лет. Ему проведено краниоспинальное облучение в сочетании с бустом на область ЗЧЯ (1), в дозе 35 Гр. При обследовании: объем ЩЖ по данным УЗИ составил 2,5 мл, имеется неоднородность паренхимы (1). Прогноз для данного пациента составит:

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

В соответствии с таблицей 3 рассчитанная нами величина попадает в

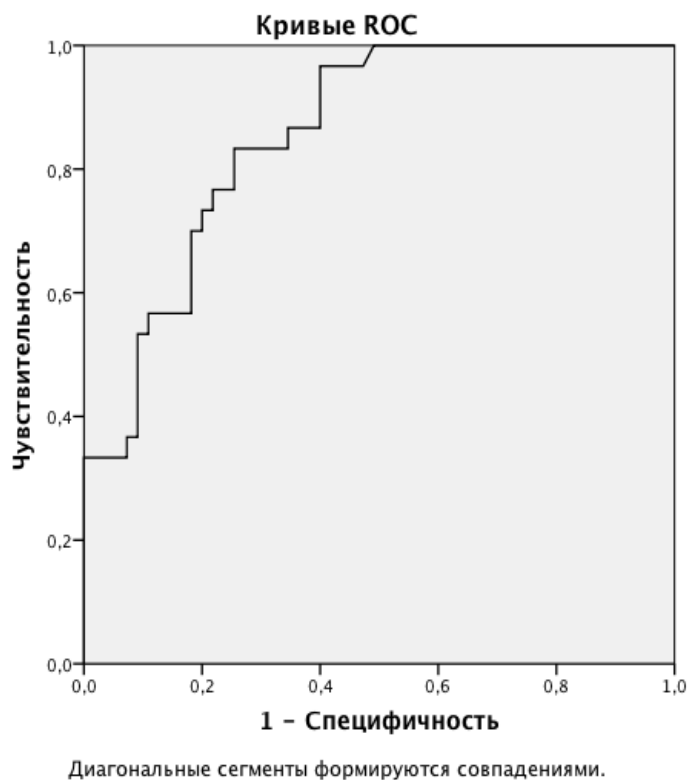
категорию более 0,6, т.е. для данного пациента модель дает вероятность развития гипотиреоза в 76,1%.

**Таблица 3 Соотношение величины прогноза с вероятностью развития гипотиреоза у пациентов, получивших ЛТ в детском и подростковом возрасте**

Величина прогноза	Гипотиреоз			Вероятность развития гипотиреоза
	есть	нет	всего	
< 0,26	33	1	34	2,9%
$\geq 0,26$ но < 0,56	17	13	30	43,3%
Более 0,56	5	16	45	76,1%

Эффективность разработанной методики прогнозирования была оценена на основании построения кривой соотношения чувствительности-специфичности (рис. 9). Площадь покрытия составила 0,865, что характеризует методику как весьма качественную.

**Рис 9. ROC-кривая для прогностической модели гипотиреоза у пациентов, получивших ЛТ**

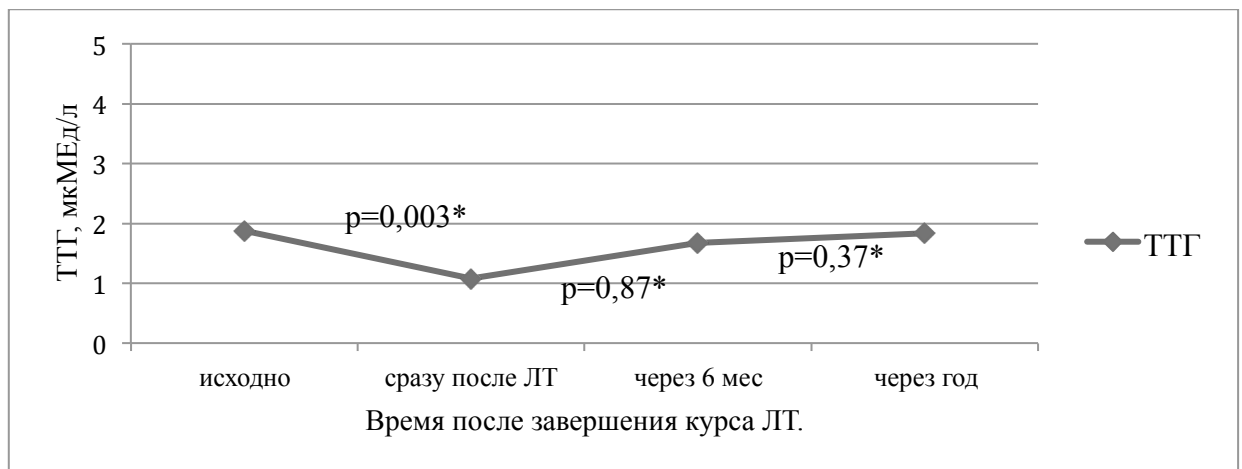


### Результаты проспективной части исследования

В проспективную группу включено 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин) с лимфомой Ходжкина средний возраст  $30,2 \pm 6,24$  года [19-45], которым после завершения курса ПХТ планировалось облучение области шеи, надключичных лимфоузлов, в ряде случаев и 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 [36;44] Гр.

У двух больных (9%; 95% ДИ: 0,03-0,23) после завершения курса ПХТ до проведения лучевой терапии диагностирован субклинический гипотиреоз (ТТГ – 5,7 и 5,2 мкМЕд/л). У 3-х больных после завершения курса ЛТ выявлен субклинический тиреотоксикоз (13,6%; 95% ДИ: 0,05-0,29), по данным сцинтиграфии ШЖ с технецием – снижение захвата. Пациенты предъявляли жалобы на учащенное сердцебиения, потливости. При повторном контроле через 2 месяца уровень гормонов нормализовался без применения медикаментозной терапии. При сравнении показателей гормонального исследования в динамике выявлено значимое снижение уровня ТТГ сразу после завершения курса ЛТ на 0,8 мЕд/л по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,003$ ) (рис. 10).

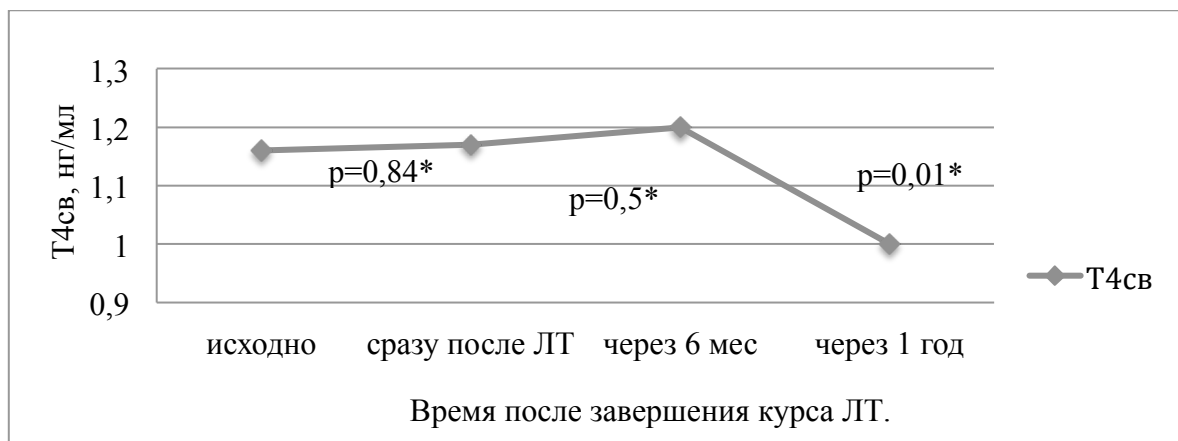
**Рисунок 10.** Динамика уровня ТТГ после завершения ЛТ в проспективной группе



\* для внутригруппового сравнения (критерий Уилкоксона)

Кроме того, через 1 год после завершения терапии отмечалось значимое снижение уровня Т4св. По сравнению с исходными значениями (Ме 1,18 vs 0,996,  $p=0,04$ ). Уровень Т4св сразу после завершения терапии и через полгода после значимо не отличался от исходного (рис. 11).

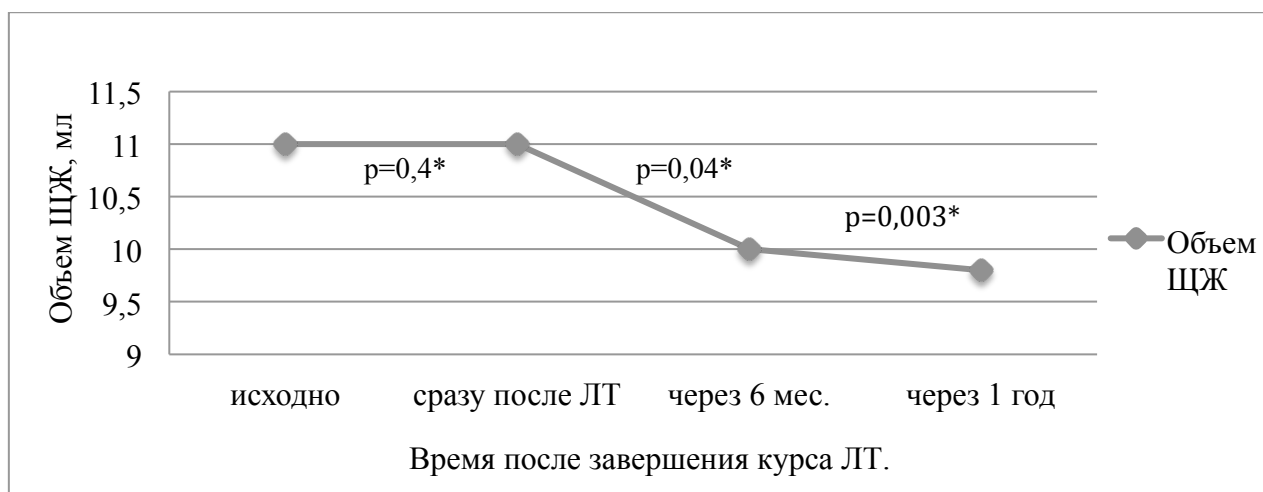
**Рисунок 11. Динамика уровня Т4 св. после завершения ЛТ в проспективной группе**



- Для внутригруппового сравнения (критерий Манна-Уитни)

Помимо снижения уровня ТТГ отмечалось и значимое уменьшение объема ЩЖ (Ме: 9,79 vs 5,67,  $p = 0,04$ ), которое было зарегистрировано уже через полгода после завершения ЛТ, эта тенденция сохранялась и при обследовании через год ( $p = 0,03$ ). (рис. 12)

**Рисунок 12. Динамика объема ЩЖ после завершения ЛТ в проспективной группе**



- Для внутригруппового сравнения (критерий Манна-Уитни)

При проведении линейного корреляционного анализа выявлены обратные связи средней силы между степенью снижения уровня ТТГ и СОД на область шеи ( $r = -0,672$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, у пациентов, получивших большую дозу на область шеи, уровень ТТГ после ЛТ снижался сильнее.

## ВЫВОДЫ

1. Краниоспинальное облучения у детей оказывает максимальное повреждающее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, приводя к развитию гипотиреоза у 58,3% (35,4% - первичный, 4,2% - центральный, 18,7% - смешанный) пациентов в среднем через 3 года после завершения лечения.
2. Краниальное и прямое облучение на область шеи в детском возрасте не приводит увеличению заболеваемости гипотиреозом по данным 10-летнего наблюдения по сравнению с группой контроля.
3. Пациенты после прямого облучения области шеи в детском и подростковом возрасте находятся в группе риска развития радиоиндуцированного рака ЩЖ.
4. Факторами риска развития гипотиреоза после краниоспинального облучения в детстве являются более младший возраст на момент заболевания и меньший объём ЩЖ на момент обследования.
5. Прогностическая модель развития гипотиреоза для пациентов, получивших лучевую терапию в детском и подростковом возрасте, включает 5 основных факторов: объём ЩЖ, наличие диффузных изменений по данным УЗИ, тип облучения, доза краниоспинального облучения, возраст на момент заболевания
6. В раннем периоде после облучения области шеи и средостения деструктивный 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 узловых образований у лиц, получивших краниоспинальное облучение или лучевую терапию на область шеи и средостения, независимо от размеров узла требует обязательного проведения тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием в виду высокого риска развития радиоиндуцированного рака ЩЖ.
- 3.** Применение предложенной прогностической модели позволяет оценить риск развития гипотиреоза у отдельных пациентов и принять решение о периодичности обследования.
- 4.** В раннем периоде после лучевой терапии на область шеи у ряда больных развивается деструктивный тиреоидит с транзиторным тиреотоксикозом. Изменения уровня тиреоидных гормонов в данном случае носят преходящий характер и купируются самостоятельно.

**Список работ, опубликованных по теме:**

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, том 8 №4 стр. 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, том 9 №3 стр. 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 том 4 стр.15
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 щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний Клинико-экспериментальная тиреодология 2014 том 10 №3 стр.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. - №2 (11). - С. 4-7
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, May 2012, Florence, Italy
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.  
– 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. - стр. 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. — стр. 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» стр. 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» стр 278

**Список сокращений и условных обозначений**

ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ЛХ	Лимфома Ходжкина
ЗЧЯ	Задняя черепная ямка
ЛТ	Лучевая терапия
ПХТ	Полихимиотерапия
КО	Краниальное облучение
КСО	Краниоспинальное облучение
ЩЖ	Щитовидная железа
СОД	Средняя очаговая доза
Т4св	Свободный тироксин
ТТГ	Тиреотропный гормон
ТАБ	Тонкоигольная аспирационная биопсия
95%	95% Доверительный интервал
ДИ	

