

## Оригинальные работы

## Нарушения функции щитовидной железы в остром периоде после лучевой терапии на область шеи

Боброва Е.И.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>1</sup>, Сотников В.М.<sup>2</sup>, Павлова М.Г.<sup>1</sup>, Сыч Ю.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва

**Цель.** Оценить распространенность нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов в остром периоде после прямого облучения области шеи в рамках терапии лимфомы Ходжкина.

**Материал и методы.** В исследование включено 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин) с лимфомой Ходжкина после завершения полихимиотерапии, средний возраст 30,2 года [17–45], которым планировалось проведение облучения области шеи, надключичных лимфоузлов. На начальном этапе (до проведения лучевой терапии (ЛТ)) всем больным выполнено УЗИ ЩЖ, определялись уровни ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, АТ к ТПО. Повторное обследование проводилось через 7–14 дней после завершения ЛТ, через 6 мес и через год после завершения лечения.

**Результаты.** У трех пациентов после завершения курса ЛТ выявлен субклинический тиреотоксикоз, при контроле уровня тиреоидных гормонов через 2 мес у всех восстановился эутиреоз без применения медикаментозной терапии. При сравнении показателей в динамике отмечалось достоверное снижение уровня ТТГ ( $p = 0,003$ ) сразу после завершения курса ЛТ, однако уже через 6 мес происходило восстановление показателей до исходных значений. Уровень св.Т<sub>4</sub> был значимо ниже ( $p = 0,01$ ) по сравнению с исходными значениями через год после завершения терапии, а также отмечалось значимое уменьшение объема ЩЖ по сравнению с исходными значениями, которое было зафиксировано нами через 6 мес ( $p = 0,04$ ) после завершения ЛТ.

**Заключение.** В раннем периоде после ЛТ на область шеи у ряда пациентов развивается деструктивный тиреоидит с тиреотоксикозом. Изменения тиреоидных гормонов в данном случае носят транзиторный характер и купируются самостоятельно.

**Ключевые слова:** острый лучевой тиреоидит, лучевая терапия, тиреотоксикоз, щитовидная железа.

## Thyroid disorders in acute period after radiation therapy on neck region

Bobrova E.I.<sup>1</sup>, Fadeev V.V.<sup>1</sup>, Sotnikov V.M.<sup>2</sup>, Pavlova M.G.<sup>1</sup>, Sych Yu.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russian Federation

**Aim.** The aim of our study was to analyze thyroid status in adult patients with Hodgkin’s lymphoma in acute period after radiotherapy on neck region.

**Material and methods.** Thyroid function (TSH, free T<sub>4</sub>, anti-TPO) and thyroid ultrasound were evaluated in 22 adults (10 women, 12 men, mean age 30.2 yrs) with a history of Hodgkin’s lymphoma (HL) before radiotherapy on neck region, 7–14 days, 6 month, 1 year after treatment.

**Results.** Incidence of subclinical hyperthyroidism was 13.6% in acute period (7–14 days) after radiotherapy on neck region. There was correlation between dose of radiation and incidence of acute thyroiditis ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.03$ ). TSH level fall directly after treatment (1.08 vs 1.88 mKMed/l  $p = 0.03$ ), but 6 month after this difference disappeared. T<sub>4</sub> free level decreased 1 yr after treatment (1.18 vs 0.99 ng/ml) in compare with measurement before treatment ( $p = 0.01$ ). Thyroid volume decreased (9.8 ml vs 5.7 ml) 6 month after radiotherapy in compare with measurement before treatment ( $p = 0.03$ ), and keep on decreasing 1 yr after treatment (5.35 vs 9.7 ml  $p = 0.003$ ).

**Conclusions.** These data indicate that some patients with HL receiving high dose of radiotherapy on neck region can develop acute thyroiditis, but this abnormalities are transitory and do not reviewed treatment.

**Key words:** acute thyroiditis, radiotherapy, thyrotoxicosis, thyroid gland.

Изучению последствий терапии онкологических заболеваний до последнего времени было посвящено мало работ. Интерес к этой проблеме во многом связан с ростом числа успешно пролеченных пациентов, которое в США за последние 30 лет утроилось [1]. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — один из примеров реаль-

ных успехов современной медицины в лечении онкологических заболеваний. Эта смертельная в прошлом болезнь в настоящее время полностью излечивается у 80–90% больных, получавших терапию в специализированных клиниках [2]. В настоящее время происходит неуклонный рост числа молодых пациентов,

пролеченных по поводу ЛХ и находящихся в состоянии длительной стойкой ремиссии. Для таких пациентов особенно актуальной становится проблема реабилитации и качества жизни. Применение в программе лечения ЛХ комбинации химиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ) приводит к суммации токсичности каждого из этих методов и расширяет спектр возможных последствий.

К настоящему времени в литературе опубликовано небольшое число исследований, посвященных острым нарушениям функции щитовидной железы (ЩЖ) в раннем периоде после ЛТ на область шеи и средостения. Распространенность этой патологии описана всего в трех работах [3–5].

### Материал и методы

В исследование включено 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин) с ЛХ, средний возраст  $30,2 \pm 6,4$  года [19–45], которым после завершения курса ПХТ планировалось облучение области шеи, надключичных лимфоузлов, в ряде случаев и средостения.

#### Критерии включения:

- возраст 16–45 лет;
- взрослые пациенты с болезнью Ходжкина, требующие назначения ЛТ на область шеи и/или надключичных лимфоузлов и/или средостения.

#### Критерии исключения:

- тяжелое общее состояние пациента (печеночная, почечная, сердечная недостаточность, выраженная анемия, лейкопения, кахексия).

Проводилось клиническое обследование, оценка морфофункционального состояния ЩЖ (ультразвуковое исследование ЩЖ, определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО)). Динамика состояния оценивалась в ходе четырех визитов:

1-й визит – после завершения курса ПХТ и до проведения ЛТ;

2-й визит – в течение 2 нед после завершения ЛТ на область шеи и/или средостения;

3-й визит – через 6 мес после ЛТ;

4-й визит – через год после ЛТ.

Перед включением все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20-09 от 17.04.2009).

Из 22 включенных пациентов первая стадия заболевания диагностирована у 1 больного, II стадия – у 13, III стадия – у 3, IV стадия – у 4.

Медиана количества курсов ПХТ составила 6 (от 3 до 14 курсов). Все участники получили ЛТ на область надключичных лимфоузлов. Троем проведено облучение области шеи, 15 – области шеи и средостения, 4 пациентам помимо шеи и средостения

### Основные показатели состояния ЩЖ до проведения ЛТ

Показатели	М (Ме*)	М	σ	95% ДИ
Объем ЩЖ, мл	10,14	0,78	3,68	9,2–14,4
ТТГ, мЕд/л	1,85	0,332	1,3	0,4–2,46
св.Т <sub>4</sub> , нг/дл	1,19	0,062	0,28	0,85–1,62
АТ к ТПО, ЕД	11* [8;36]			

облучали дополнительно остаточные узлы средостения. Средняя очаговая доза (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.

### Результаты

У двоих больных (9%, 95% ДИ: 0,03–0,23) после завершения курса ПХТ до проведения лучевой терапии по данным гормонального исследования диагностирован субклинический гипотиреоз (ТТГ – 5,7 и 5,2 мкМЕд/л, нормальные показатели св.Т<sub>4</sub>) (таблица).

У трех пациентов после завершения курса ЛТ выявлен субклинический тиреотоксикоз (13,6%, 95% ДИ: 0,052–0,29), по данным сцинтиграфии ЩЖ с технецием – снижение захвата радиофармпрепарата. Больные предъявляли жалобы на ощущение учащенного сердцебиения, потливость. При повторном контроле через 2 мес уровень тиреоидных 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. 1).

Кроме того, через год после завершения терапии отмечалось значимое снижение уровня св.Т<sub>4</sub> по сравнению с исходными значениями (Ме 1,18 vs 0,996,  $p = 0,04$ ). Уровень св.Т<sub>4</sub> сразу после завершения терапии и через полгода после значимо не отличался от исходного ( $p = 0,84$  и  $p = 0,5$  соответственно) (рис. 2).

Помимо снижения уровня ТТГ отмечалось и уменьшение объема ЩЖ по сравнению с исходными значениями, которое зарегистрировано уже через полгода после завершения ЛТ (Ме: 9,79 vs 5,67 мл,  $p = 0,04$ ), эта тенденция сохранялась и при обследовании через год ( $p = 0,003$ ) (рис. 3).

При проведении линейного корреляционного анализа выявлены обратные связи средней силы между степенью снижения уровня ТТГ и СОД на область шеи ( $r = -0,672$ ,  $p = 0,033$ ) (рис. 4). Таким образом, у пациентов, получивших большую дозу на область шеи, сильнее снижался уровень ТТГ сразу после ЛТ.

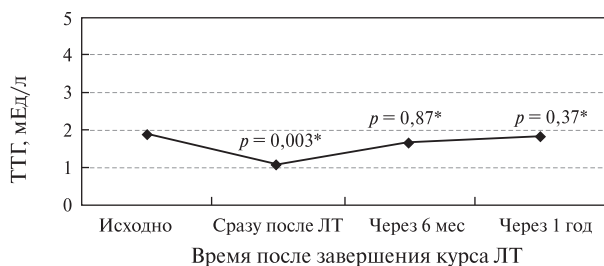


Рис. 1. Динамика уровня ТТГ после завершения ЛТ\* (по критерию Уилкоксона).

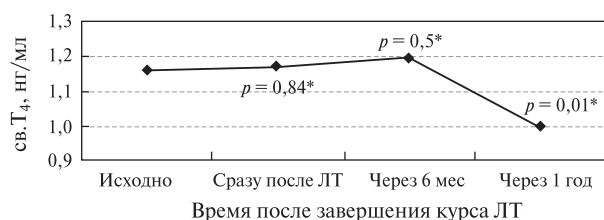


Рис. 2. Динамика уровня св.Т<sub>4</sub> после завершения ЛТ\* (по критерию Уилкоксона).

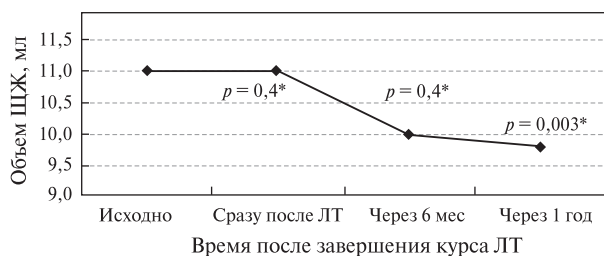


Рис. 3. Динамика объема ЩЖ после завершения ЛТ\* (по критерию Манна–Уитни).

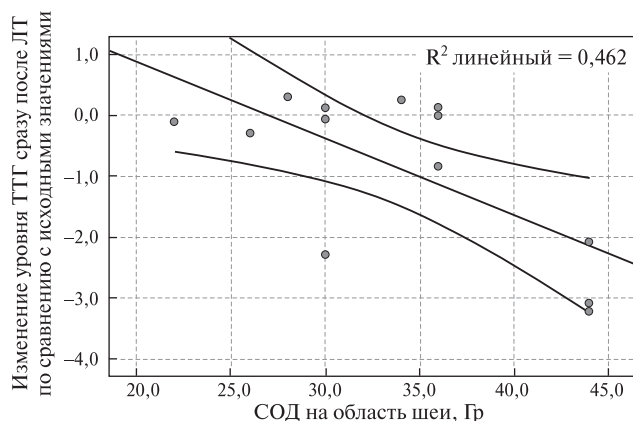


Рис. 4. Зависимость снижения уровня ТТГ от СОД на область шеи.

## Обсуждение

Нами выполнено проспективное исследование, позволившее оценить морфофункциональное состояние ЩЖ в течение года после прямого облучения области шеи. Согласно полученным результатам у трех из 22 пациентов в короткие сроки после завершения ЛТ на область шеи и надключичных лимфатических узлов отмечался транзиторный тиреотоксикоз, что было расценено нами как проявление острого лучевого деструктивного тиреоидита. Во всех случаях симптомы тиреотоксикоза были минимальными и не требовали назначения медикаментозной терапии, при контрольном обследовании через 2 мес восстановился эутиреоз.

В литературе мы обнаружили весьма мало исследований, которые бы изучали распространенность острой постлучевой патологии ЩЖ. Согласно данным Petersen M. и соавт. [3] распространенность “молчащего” (безболевого) тиреоидита со сниженным захватом йода-131 у пациентов после лучевой терапии ЛХ составляет 0,6%. Исследователи из национального американского проекта по изучению отдаленных последствий лечения детской онкологии Childhood Cancer Survivor Study указывают на то, что субклинический тиреотоксикоз, связанный с развитием постлучевого тиреоидита, встречается у 0,7% пациентов [4].

При оценке функции ЩЖ в динамике отмечалось значимое снижение уровня ТТГ сразу после завершения курса ЛТ, через год после завершения ЛТ, однако уже через 6 мес произошло восстановление показателей до исходных значений. Уровень св.Т<sub>4</sub> через год после завершения терапии был значимо ниже по сравнению с исходными значениями, что может свидетельствовать о постепенном уменьшении количества функционирующих тиреоцитов.

Схожие результаты получены в проспективной работе Nishiyama K. и соавт. [5], в которую включено 22 пациента. Всем пациентам были определены уровни ТТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub>, св.Т<sub>3</sub> изначально, а также сразу после ЛТ на область шеи в средней дозе 40 Гр. Обследование повторили через 3 и 6 мес после завершения терапии. В течение месяца после завершения ЛТ 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/л через 6 мес после завершения терапии. Уровень св.Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> незначительно увеличивался в остром периоде после облучения, через 6 мес у 2 пациентов развился манифестный гипотиреоз.

В ходе исследования нами было выявлено значимое уменьшение объема ЩЖ по сравнению с ис-

ходными значениями, которое было зафиксировано через 6 мес после завершения ЛТ, что, возможно, обусловлено атрофическими процессами в ткани ЩЖ вследствие острого постлучевого воспаления.

Идея преобладания процессов фиброза и атрофии в патогенезе выявленных изменений находит подтверждение в работе Michaelson S.M. и соавт. [8]. Авторы исследовали изменения в ЩЖ при прямом облучении области ЩЖ. Собакам была облучена верхняя половина туловища в СОД 1200–2400 Рад (12–24 Гр), что привело к развитию гипотиреоза у животных через 2–4 года. В течение последующих двух лет на фоне выраженного склероза 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 и отсутствие его стимуляции в ответ на введение ТТГ. При секционном исследовании через 4 года ЩЖ были значительно уменьшены в размере и 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.

Фактором риска развития постлучевого тиреоидита, вероятно, является СОД на область шеи. Судя по всему, в группу наибольшего риска попадают пациенты, получившие более 40 Гр на область шеи.

## Заключение

В раннем периоде после ЛТ на область шеи у 13,6% (3 из 22) пациентов развился деструктивный тиреоидит с транзиторным тиреотоксикозом. Изменения уровня тиреоидных гормонов носили преходящий характер и купировались самостоятельно. Учитывая невысокую распространенность постлучевых тиреоидитов, самостоятельную нормализацию уровня тиреоидных гормонов, необходимости в скрининге вышеуказанных нарушений при отсутствии клинических проявлений в раннем периоде после ЛТ на область шеи и средостения, вероятно, нет.

**Боброва Екатерина Ивановна** – аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Фадеев Валентин Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики”, Москва, Россия. **Павлова Мария Геннадиевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Сыч Юлия Петровна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Боброва Екатерина Ивановна – kekskoffe@yandex.ru

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при поддержке гранта Министерства образования РФ от 23 октября 2012 года № 8801 по теме “Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших онкологические заболевания в детстве”.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ “МНИОИ им. П.А. Герцена” Минздрава России; 2014. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow; 2014. (In Russ).]
3. Petersen M, Keeling CA, McDougall IR. Hyperthyroidism with low radioiodine uptake after head and neck irradiation for Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 1989;30(2):255-257.
4. Sklar C. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227-3232. doi: 10.1210/jc.85.9.3227.
5. Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, et al. Acute radiation thyroiditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(5):1221-1224. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00480-4.
6. 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;81(5):e787-e791. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.037.
7. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, et al. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):136-140. doi: 10.1210/jc.2002-020380.
8. Michaelson SM, Quinlan W, Casarett GW, et al. Radiation-induced thyroid dysfunction in the dog. *Radiat Res*. 1967;30(1):38. doi: 10.2307/3572032.