ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Амергулов Илья Ильич

Патология щитовидной железы после лучевой терапии на область головы и шеи и возможности её профилактики

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Фадеев Валентин Викторович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ... 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ... 13
1.1. Место лучевой терапии в современной онкологии ... 13
1.1.1. Место лучевой терапии в лечении первичных опухолей центральной нервной системы ... 14
1.1.2. Место лучевой терапии в лечении рака головы и шеи ... 15
1.1.3. Место лучевой терапии в лечении рака молочной железы ... 15
1.1.4. Место лучевой терапии в лечении лимфом ... 16
1.2. Нарушения щитовидной железы после краниоспинального облучения по поводу первичных опухолей центральной нервной системы ... 17
1.2.1. Гипотиреоз после краниоспинального облучения ... 17
1.2.2. Тиреотоксикоз после краниоспинального облучения ... 18
1.2.3. Узловые образования и рак щитовидной железы после краниоспинального облучения ... 18
1.3. Нарушения щитовидной железы после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом ... 18
1.3.1. Гипотиреоз после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом ... 18
1.3.2. Тиреотоксикоз после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом ... 19
1.3.3. Узловые образования, доброкачественные опухоли и рак щитовидной железы после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом ... 19
1.4. Нарушения щитовидной железы после облучения шеи по поводу рака головы и шеи ... 20
1.4.1. Гипотиреоз после облучения шеи по поводу рака головы и шеи ... 20
1.4.2. Тиреотоксикоз после облучения шеи по поводу рака головы и шеи ... 21
1.4.3. Рак щитовидной железы после облучения шеи по поводу рака головы и шеи ... 22
1.5. Нарушения щитовидной железы после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы ... 24
1.5.1. Гипотиреоз после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы ... 24
1.5.2. Тиреотоксикоз после лечения рака молочной железы ... 24
1.5.3. Узловые образования и рак щитовидной железы после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы ... 25
1.6. Механизмы лучевого повреждения щитовидной железы ... 26
1.7. Способы снижения лучевой нагрузки на щитовидную железу при облучении области шеи ... 27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ... 30
2.1. Критерии включения ... 32
2.2. Критерии невключения ... 33

2.3. План обследования ... 33
2.4. Методы обследования ... 33
2.5. Критерии диагностики различных форм гипотиреоза ... 35
2.6. Характеристика пациентов ретроспективной части исследования ... 35
2.7. Характеристика пациентов проспективной части исследования ... 39
2.7.1. Характеристика групп пациентов, обследованных в первые недели после завершения лучевой терапии ... 40
2.7.2. Характеристика групп пациентов, обследованых через 6 месяцев после лучевой терапии ... 47
2.7.3. Характеристика групп пациентов, обследованных через 12 месяцев после лучевой терапии ... 50
2.8. Статистический анализ данных ... 53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ... 54
3.1. Ретроспективная часть. Отдалённые последствия лучевой терапии на состояние щитовидной железы, зарегистрированные при обследовании спустя 5 и более лет после завершения облучения ... 54
3.1.1. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы ... 54
3.1.1.1. Гипотиреоз ... 54
3.1.1.2. Тиреотоксикоз ... 57
3.1.1.3. Узловые образования щитовидной железы ... 58
3.1.2. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы в зависимости от возраста облучения ... 69
3.1.2.1. Гипотиреоз ... 69
3.1.2.2. Тиреотоксикоз ... 70
3.1.2.3. Узловые образования щитовидной железы ... 70
3.1.3. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы в зависимости от пола ... 72
3.1.3.1. Гипотиреоз ... 72
3.1.3.2. Тиреотоксикоз ... 72
3.1.3.3. Узловые образования щитовидной железы ... 72
3.1.4. Уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина и объём щитовидной железы в сравниваемых группах ... 74
3.1.4.1. Уровни тиреотропного гормона ... 74
3.1.4.2. Уровни свободного тироксина ... 75
3.1.4.3. Объём щитовидной железы ... 76

3.1.5. Прогностическая модель для послелучевого гипотиреоза 77
3.2. Проспективная часть. Последствия лучевой терапии со стороны щитовидной железы в раннем периоде после лучевой терапии 79
3.2.1. Состояние щитовидной железы до начала лучевой терапии 79
3.2.2. Состояние щитовидной железы сразу после завершения лучевой терапии 87
3.2.3. Тиреотоксикоз сразу после завершения лучевой терапии 90
3.2.4. Прогностическая модель для развития тиреотоксикоза сразу после лучевой терапии 97
3.2.5. Изменения через 6 и через 12 месяцев после завершения лучевой терапии 101
3.2.6. Гипотиреоз в течение первого года после завершения лучевой терапии 105
3.2.7. Деструктивный тиреоидит после лучевой терапии 107
3.2.8. Факторы риска развития послелучевого гипотиреоза в течение первого года после завершения лучевой терапии 110
3.2.9. Прогностическая модель развития послелучевого гипотиреоза в первый год после завершения лучевой терапии 116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 120
4.1. Гипотиреоз и тиреотоксикоз в отдалённом периоде после краниоспинального облучения по поводу первичных опухолей центральной нервной системы и после лучевой терапии на шейно-надключичную область по поводу лимфом 120
4.2. Узловые образования щитовидной железы в отдалённом периоде после краниоспинального облучения и облучения шейно-надключичной области 122
4.3. Состояние щитовидной железы в раннем периоде после завершения лучевой терапии на область шеи/надключичных лимфоузлов при раке головы и шеи, раке молочной железы и лимфомах 125
4.4. Состояние щитовидной железы в отдалённом периоде после облучения шеи и надключичной области по поводу рака головы и шеи, рака молочной железы и лимфом 131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 135
ВЫВОДЫ 136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия благодаря совершенствованию методов комплексного лечения онкологических заболеваний значительно увеличилась выживаемость пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций. В то же время существенно повысился риск отдаленных последствий проведённого лечения со стороны различных органов и систем, в том числе эндокринных. В первую очередь это касается осложнений лучевой терапии (ЛТ) [1]. Щитовидная железа (ЩЖ) является одним из наиболее чувствительных к ЛТ органов эндокринной системы. Поскольку гормоны ЩЖ необходимы для нормального роста и развития, обеспечивают метаболическую активность органов и тканей, предупреждение ее поражения крайне важно, особенно в детском возрасте [2]. Современные клинические рекомендации по диспансерному наблюдению после лечения лимфом предусматривают ежегодное обследование с определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т4) для всех пациентов, получивших ЛТ на область ЩЖ в дозе 20 Гр и более [3, 4]. После ЛТ при раке носовой полости, гортаноглотки, ротоглотки, гортани – определение только уровня ТТГ через 6-12 мес. [5, 6, 7, 8]. Облучение головы и шеи, способное приводить к нарушению функции ЩЖ и формированию узловых образований, наиболее часто используется при лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), неходжкинских лимфом (НХЛ), злокачественных новообразований (ЗНО) головного мозга, рака головы и шеи (РГШ), рака молочной железы (РМЖ), а также при некоторых других онкологических заболеваниях. Облучение шейно-надключичной области по поводу ЛХ и НХЛ приводит к развитию гипотиреоза у 44,1-60% пациентов в течение 3-х лет, причём в некоторых случаях гипотиреоз диагностируют уже спустя 1,5-2 месяца после окончания ЛТ [9, 10]. После ЛТ по поводу рака гортани и глотки гипотиреоз развивался в течение первого года у каждого 5-го пациента [11, 12]. После облучения надключичной области по поводу РМЖ у 1,7% пациенток диагностируют гипотиреоз через 1 год после окончания ЛТ [13], а через 2 года уже у 6% [14]. В отдалённом периоде повышается риск формирования объёмных образований ЩЖ, как злокачественных (чаще папиллярного, реже фолликулярного рака (7,9% пациентов с раком ЩЖ в течение 9,5 лет после проведения ЛТ), так и доброкачественных (19,7% в течение 9,5 лет после ЛТ) [15].

Гипертиреоз развивается значимо реже – 160-188 случаев на 100 тыс. облученных пациентов. Однако и это в 8 раз превышает его распространенность в здоровой популяции [16, 17]. Кроме того, после завершения курса ЛТ может наблюдаться транзиторный деструктивный тиреотоксикоз (13,6% пациентов), который чаще всего разрешается самостоятельно [18]. Всё это

подтверждает высокую чувствительность ЩЖ к облучению. Однако полный спектр последствий и возможности их профилактики до конца не изучены. Гипотиреоз, развивающийся после ЛТ может снижать качество жизни, вызывать хроническую усталость, подавленное настроение, значимо отражаться на работоспособности и социальной активности пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В связи с высокой распространённостью послелучевых осложнений со стороны ЩЖ, зарубежные исследователи ищут способы профилактики развития гипотиреоза и других нарушений структуры и функции ЩЖ после ЛТ. Van Santen H. M. и соавт. (2002) пытались снизить захват метайодбензилгуанидина при диагностике и лечении нейробластом для предупреждения развития нарушений ЩЖ с помощью йодида калия. Однако такой вариант профилактики оказался неэффективным [19]. Quach A. и соавт. (2011), наоборот, продемонстрировали эффективность применения комбинации йодида калия и перхлората калия при радиойодтерапии нейробластомы [20]. Clement S. C. и соавт. (2015) обсуждали возможность использования комбинации йодида калия, левотироксина и метимазола для защиты ЩЖ при лечении нейробластом [21]. Massimino M. и соавт. (2021) описали эффективность профилактики при назначении супрессивной дозы левотироксина (титрация дозы левотироксина, начиная с дозы 1-2 мкг/кг за 14 дней до начала ЛТ до достижения ТТГ <0,3 мкМЕ/мл к первому дню ЛТ) в отношении снижении риска гипотиреоза и образования узлов ЩЖ у пациентов с медуллобластомами и ЛХ [22, 23]. Bantle J. P. и соавт. (1985) не обнаружили протективного эффекта левотироксина в отношении развития послелучевого гипотиреоза у пациентов с ЛХ и НХЛ, которые принимали левотироксин во время ЛТ на область шеи. Однако, авторы отмечают, что отсутствие эффекта могло быть связано с отсутствием адекватного подавления уровня ТТГ к моменту начала ЛТ [24].

Похожих работ, проведённых в РФ, посвящённых профилактике гипотиреоза после ЛТ по поводу РГШ или РМЖ с помощью йодида калия или супрессивной терапии левотироксином, найдено не было.

Цели и задачи исследования

Цель: Изучить структуру функциональных и структурных изменений ЩЖ, а также возможности их профилактики в раннем и отдалённом периоде после ЛТ на область шеи и надключичных лимфоузлов в рамках лечения лимфом, РГШ, РМЖ и краниоспинального облучения (КСО) по поводу первичных опухолей центральной нервной системы (ПО ЦНС).

Задачи:

1. Оценить распространённость функциональных нарушений ЩЖ в отдалённом периоде (через 5 лет и более) после КСО по поводу ПО ЦНС и ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом, а также выявить факторы риска их развития.
2. Оценить распространённость узловых образований ЩЖ и их характер в отдалённом периоде (через 5 лет и более) после КСО по поводу ПО ЦНС и ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом, а также выявить факторы риска их развития.
3. Сравнить структуру и частоту развития функциональных нарушений ЩЖ в течение первого года после ЛТ на шейно-надключичную область в зависимости от онкологического заболевания (РГШ, РМЖ, лимфома), а также выявить факторы риска их развития.
4. Сравнить распространённость функциональных нарушений ЩЖ в течение первого года после ЛТ на шейно-надключичную область в зависимости от способа возможной профилактики. Оценить протективный эффект приёма левотироксина в супрессивных дозах и препаратов йода во время ЛТ на шейно-надключичную область в отношении развития патологических изменений ЩЖ.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведено сравнение структуры и частоты развития патологии ЩЖ после ЛТ на область шеи в остром и отдалённом периоде, проводимой в рамках комбинированного/комплексного лечения ПО ЦНС, ЛХ, НХЛ, РГШ и РМЖ. Разработаны прогностические модели риска развития послелучевого гипотиреоза. Доказано, что послелучевой гипотиреоз развивается чаще у пациентов с исходно высоким уровнем антител к тиреопероксидазе, с меньшим объёмом ЩЖ до начала ЛТ. Установлено, что риск гипотиреоза выше после облучения в возрасте до 18 лет, чем у тех, кто проходил ЛТ в более позднем возрасте. Определены факторы риска развития узловых образований ЩЖ после ЛТ.

Впервые оценена структура развития послелучевого тиреотоксикоза и разработана прогностическая модель риска его развития. Выявлено, что большая средняя доза (Dmean) на ЩЖ, меньшая максимальная доза на ЩЖ (Dmax), меньший уровень ТТГ до начала ЛТ, курение в анамнезе и больший объём ЩЖ до начала ЛТ увеличивают риск развития тиреотоксикоза. Впервые проведена оценка связи доз на щитовидную железу с риском развития послелучевого тиреотоксикоза и гипотиреоза. Установлено, что больший объём щитовидной железы, получивший более 5 Гр (V5) повышает вероятность развития послелучевого гипотиреоза.

Впервые в отечественной практике проанализирована эффективность приёма левотироксина и препаратов йода до начала и на фоне ЛТ на область шеи в отношении профилактики заболеваний ЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты имеют фундаментальное значение, поскольку углубляют современные представления о механизмах развития лучевых повреждений ЩЖ и расширяют понимание факторов, определяющих риск возникновения её функциональных нарушений. На основании проведённых исследований обоснована возможность прогнозирования осложнений ЛТ со стороны ЩЖ, что открывает перспективы для совершенствования профилактических и лечебно-диагностических подходов.

Разработана концепция оценки риска развития послелучевого гипотиреоза у пациентов, получающих ЛТ по поводу РГШ, РМЖ, лимфом и ПО ЦНС. Предложенный подход обладает существенной практической значимостью и может использоваться для формирования индивидуализированных программ динамического наблюдения за функцией ЩЖ с учётом особенностей конкретного пациента.

В ходе исследования определены клинические, лабораторные и дозиметрические факторы, ассоциированные с повышенной вероятностью развития гипотиреоза после ЛТ, что позволило выделить группы пациентов высокого риска. Полученные данные создают предпосылки для внедрения персонифицированной стратегии ведения данной категории больных и могут способствовать совершенствованию существующих методов профилактики и раннего выявления осложнений ЛТ со стороны ЩЖ. Представленные результаты также вносят вклад в развитие теоретических основ клинической эндокринологии и могут быть использованы в практической деятельности врачей-эндокринологов и врачей-онкологов.

Методология и методы исследования

Методологическую и теоретическую основу диссертационной работы составили результаты исследований отечественных и зарубежных специалистов в области эндокринологии, онкологии и ЛТ. Исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины, с соблюдением действующих этических норм и требований к проведению клинических исследований.

Для достижения поставленной цели использован комплексный подход, включавший ретроспективный и проспективный этапы. На первом этапе проведён ретроспективный анализ

состояния ЩЖ у пациентов, перенёсших КСО по поводу ПО ЦНС, а также ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом. На втором этапе выполнено проспективное наблюдательное исследование пациентов, которым предстояло проведение ЛТ на шейно-надключичную область по поводу РГШ, РМЖ и лимфом.

В ходе работы применялся комплекс современных методов исследования, включавший клиническое обследование, лабораторную диагностику и инструментальную оценку состояния ЩЖ. Обработка и анализ полученных данных осуществлялись с использованием современных методов медицинской статистики и специализированного программного обеспечения. Результаты исследования представлены с применением табличных и графических способов визуализации, обеспечивающих наглядность и корректность интерпретации полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Гипотиреоз после КСО по поводу ПО ЦНС встречается чаще, чем после ЛТ на область шеи по поводу лимфом. Среди облучавшихся до 18 лет частота гипотиреоза значимо выше, чем среди тех, кто лечился после 18 лет ($p < 0{,}001$). К факторам риска развития послелучевого гипотиреоза в отдалённом периоде относятся более молодой возраст облучения, женский пол и СОД более 25 Грей.

2. При облучении шейно-надключичной области по поводу лимфом шансы развития узловых образований ЩЖ в 2,4 раза выше, чем при проведении КСО. Среди пациентов после облучения шеи при лимфомах узловые образования ЩЖ чаще развиваются при лечении до 18 лет, по сравнению с теми, кто лечился после 18 лет. После КСО узловые образования ЩЖ, напротив, чаще выявляются у пациентов, прошедших облучение после 18 лет. При этом у женщин риск развития узловых образований выше в 4 раза, чем у мужчин ($p=0{,}001$). Рак ЩЖ выявляется в 6,1% случаев, доброкачественные образования и образования низкого риска – в 2,6%.

3. У 30,8% пациентов с РГШ, РМЖ и лимфомами в течение первых недель после ЛТ на шейно-надключичную область развивается тиреотоксикоз. При этом чаще тиреотоксикоз отмечается после РГШ, а реже всего после лимфом (после РГШ – 33,3%, после РМЖ – 16,1%; после лимфом – 9,1%). Часть случаев тиреотоксикоза связана с развитием деструктивного тиреоидита. Факторы риска развития послелучевого тиреотоксикоза в течение первых недель после облучения – большая средняя доза (Dmean) на ЩЖ, меньшая максимальная доза на ЩЖ (Dmax), меньший уровень ТТГ до начала ЛТ, курение в анамнезе и больший объём ЩЖ до начала ЛТ

4. После облучения шейно-надключичной области по поводу РГШ, РМЖ и лимфом гипотиреоз через 6 мес. регистрируется в 18,6% случаев, а через 12 мес. – в 25% случаев. При этом через 12 мес. наибольшая частота снижения функции ЩЖ отмечалась в группе лимфом (после РГШ – 25%, после РМЖ – 24%, после лимфом – 28,6%). К факторам высокого риска развития послелучевого гипотиреоза в течение первого года после облучения относились высокий титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), стадия N (поражение регионарных лимфоузлов), меньший объём ЩЖ до начала ЛТ, больший объём щитовидной железы, получивший более 5 Гр (V5).

5. Частота развития тиреотоксикоза у пациентов с РГШ, РМЖ и лимфомами после приёма йодида калия во время ЛТ меньше чем в группе пациентов, не получавших йодид калия. Наибольшая частота гипотиреоза через 12 мес. отмечена в группе пациентов, получавших супрессивные дозы левотироксина, наименьшая – в группе сравнения (супрессивные дозы левотироксина – 29% пациентов, после приёма препаратов йода – 28,6%, в группе сравнения – 24%). Таким образом, препараты левотироксина в супрессивных дозах (2 мкг/кг до достижения уровня ТТГ <0,1 мкМЕ/мл) к первому дню ЛТ и йодида калия 200 мкг/сутки во время ЛТ не продемонстрировали значимого эффекта в отношении профилактики осложнений со стороны ЩЖ в течение первого года наблюдения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология. Направления исследований (пункты паспорта специальности): 4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований. 5. Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объёмом и сопоставимостью исследуемых групп, стандартизированным применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также использованием современных статистических подходов, соответствующих дизайну исследования, поставленной цели и сформулированным задачам.

Основные результаты диссертационной работы представлены на российской конференции с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (Москва, 2025 г.).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 14 от 29 июня 2026 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Эндокринология», читаемой студентам, клиническим ординаторам и аспирантам. Акт внедрения № 978 от 20.05.2026 г. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской клинической больницы №2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения №924 от 20.05.2026 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования. Автором проведён анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых изучаемой проблеме, на основании которого были определены цель и задачи исследования, разработаны его дизайн и методологические подходы. Самостоятельно сформированы исследуемые группы пациентов для каждого этапа работы.

Автор осуществлял клиническое обследование участников исследования, их динамическое наблюдение на протяжении всего периода выполнения работы, а также сбор и систематизацию полученных данных. Выполнены статистическая обработка результатов, их анализ и научная интерпретация. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций, представлении результатов исследования на научных конференциях и оформлении диссертационной работы.

Формулировка выводов и практических рекомендаций осуществлена автором на основании полученных результатов. Опубликованные научные работы, включая выполненные в

соавторстве, отражают преимущественно личный вклад диссертанта в проведение исследования, анализ данных и подготовку материалов к публикации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 4 иные публикации по теме исследования; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, описания результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал включает 43 таблицы и 71 рисунок. Список используемой литературы содержит 182 источника, из них 25 отечественных, 157 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Место лучевой терапии в современной онкологии

ЛТ занимает одно из ведущих мест в современной онкологии и является неотъемлемым компонентом лечения большинства злокачественных новообразований. По данным различных исследований, в течение заболевания ЛТ требуется более чем 50–60% онкологических пациентов, как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с хирургическим лечением, химиотерапией, таргетной и иммунотерапией [25, 26]. Высокая клиническая значимость ЛТ обусловлена её способностью обеспечивать локальный контроль опухоли, снижать риск рецидива и повышать показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

В Российской Федерации ЛТ также остаётся одним из основных методов специализированной онкологической помощи. Согласно данным ежегодного отчёта о состоянии онкологической помощи населению России, число пациентов, нуждающихся в проведении ЛТ, продолжает увеличиваться, что связано как с ростом онкологической заболеваемости, так и с совершенствованием диагностических возможностей и расширением показаний к комбинированному лечению [27].

Современная ЛТ представляет собой высокотехнологичный метод лечения, основанный на использовании ионизирующего излучения для повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) опухолевых клеток и подавления их пролиферативной активности. За последние десятилетия методы ЛТ претерпели значительное развитие: внедрение трёхмерного конформного облучения (3D-CRT), ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), ЛТ с визуальным контролем (IGRT), стереотаксической ЛТ (SBRT) и протонной терапии позволило существенно повысить точность подведения дозы к опухоли и снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани [28, 29, 30]. Благодаря этому расширились показания к проведению органосохраняющего лечения и уменьшилась частота тяжёлых лучевых осложнений.

ЛТ играет ключевую роль в лечении опухолей различных локализаций, включая РМЖ, РГШ, лимфомы, рак лёгкого, предстательной железы, прямой кишки и многие другие новообразования. В ряде случаев ЛТ является основным методом радикального лечения, тогда как в других используется в адъювантном или неоадъювантном режиме с целью уменьшения объёма опухоли, повышения резектабельности и профилактики локорегионарных рецидивов [31].

Одновременно с ростом эффективности лечения возрастает внимание к проблеме лучевых повреждений органов и тканей, попадающих в зону облучения, и качеству жизни пациентов после завершения терапии. Увеличение продолжительности жизни онкологических больных

привело к росту числа пациентов с поздними послелучевыми осложнениями, затрагивающими различные органы и системы. В связи с этим одной из актуальных задач современной радиационной онкологии является поиск оптимального баланса между противоопухолевой эффективностью и минимизацией токсических эффектов лечения [32].

1.1.1. Место лучевой терапии в лечении первичных опухолей центральной нервной системы

ПО ЦНС являются наиболее распространёнными солидными новообразованиями детского возраста и занимают одно из ведущих мест в структуре онкологической смертности у детей. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и терапии, лечение ПО ЦНС остаётся одной из наиболее сложных задач современной нейроонкологии вследствие биологической гетерогенности опухолей, их локализации в функционально значимых структурах головного и спинного мозга, а также склонности ряда новообразований к диссеминации по ликворным путям [33, 34].

Современный подход к лечению ПО ЦНС основывается на мультимодальной стратегии, включающей хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ) и ЛТ. ЛТ остаётся одним из ключевых компонентов лечения злокачественных опухолей головного мозга, особенно при медуллобластоме, эмбриональных опухолях, герминомах и других новообразованиях с высоким риском распространения опухолевых клеток по ликворным путям [33, 34].

Особое место в лечении ПО ЦНС занимает КСО — методика ЛТ, при которой облучению подвергаются головной мозг, спинной мозг и пути оттока ликвора. Основной целью КСО является эрадикация микроскопических очагов опухолевой диссеминации, распространяющихся по цереброспинальной жидкости. КСО является стандартом лечения медуллобластомы, но нередко применяется у пациентов с опухолями другой локализации, характеризующимися высоким риском лептоменингеального метастазирования [35].

Внедрение КСО в схемы комбинированного лечения позволило значительно улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов ПО ЦНС [35, 36]. Однако необходимость облучения больших анатомических объёмов, а также высокая радиочувствительность тканей детского организма обусловливают риск развития отдалённых последствий [33, 36].

Среди наиболее значимых осложнений КСО выделяют нейрокогнитивные нарушения, сосудистые осложнения, вторичные ЗНО, нарушения роста и многочисленные эндокринные расстройства [33, 36, 37]. Особую клиническую значимость имеют поздние эндокринные осложнения, возникающие вследствие лучевого повреждения гипоталамо-гипофизарной

системы и периферических эндокринных органов. Наиболее частыми последствиями КСО являются гипотиреоз, дефицит гормона роста, вторичный гипокортицизм. КСО в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) приводят к развитию гипогонадизма и нарушениям полового развития [37].

1.1.2. Место лучевой терапии в лечении рака головы и шеи

РГШ остаётся одной из наиболее значимых проблем современной онкологии вследствие высокой распространённости, агрессивного течения и выраженного влияния заболевания на качество жизни пациентов. К данной группе относятся ЗНО полости рта, ротоглотки, носоглотки, гортани, гортаноглотки и других анатомических структур верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. По современным оценкам, РГШ занимает одно из ведущих мест в структуре мировой онкологической заболеваемости, при этом ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. новых случаев заболевания [27, 38].

ЛТ занимает центральное место в лечении РГШ и применяется у большинства пациентов на различных этапах противоопухолевого лечения. По современным данным, около 70–80% пациентов с РГШ в течение заболевания нуждаются в проведении ЛТ как самостоятельного метода либо в составе комбинированного или комплексного лечения [27, 39, 40, 41, 42]. При ранних стадиях заболевания ЛТ может использоваться как самостоятельный радикальный метод лечения, обеспечивая высокие показатели локального контроля и позволяя избежать оперативного лечения, особенно при опухолях гортани, ротоглотки и носоглотки [27, 38, 43]. У пациентов с локализованными формами РГШ ЛТ в самостоятельном варианте в РФ применяется с частотой до 18,7% случаев, преимущественно при невозможности хирургического вмешательства [27]. При этом в рамках комбинированного и комплексного лечения местнораспространённых форм РГШ ЛТ применяется у 46,3% пациентов [27].

1.1.3. Место лучевой терапии в лечении рака молочной железы

РМЖ остаётся наиболее распространённым ЗНО среди женщин во всём мире и занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения. По данным современных эпидемиологических исследований, ежегодно в мире регистрируется более 2,3 млн новых случаев РМЖ, при этом благодаря совершенствованию диагностики и методов лечения показатели выживаемости пациентов неуклонно увеличиваются [44]. В РФ РМЖ также занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин,

оставаясь одной из важнейших медико-социальных проблем современной онкологии. В 2024 г. в РФ выявлено 83 768 новых случаев РМЖ [27].

ЛТ является одним из ключевых компонентов лечения РМЖ и применяется у большинства пациентов на различных этапах противоопухолевой терапии. В современной клинической практике ЛТ используется как после органосохраняющих операций, так и после мастэктомии при наличии факторов высокого риска локорегионарного рецидива [45]. Проведение адъювантной ЛТ позволяет достоверно снизить риск местного рецидива и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости. Особенно важную роль играет облучение регионарных лимфатических узлов у пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания [46]. Облучение только грудной стенки после мастэктомии проводится пациенткам с относительно низким риском поражения регионарных лимфатических узлов и локорегионарного рецидива (отсутствие подтверждённого поражения регионарных лимфоузлов (pN0) в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции) [47, 48, 49]. У пациенток с высоким риском регионарного рецидива (при поражении регионарных лимфоузлов, крупном размере первичной опухоли, некоторых других факторах высокого риска локорегионарного рецидива) помимо передней грудной стенки облучаются также и зоны регионарного лимфооттока, включающие над-, подключичные, парастернальные и подмышечные лимфоузлы [46, 47, 49].

1.1.4. Место лучевой терапии в лечении лимфом

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, включающую ЛХ и НХЛ, различающиеся по биологическим характеристикам, клиническому течению и чувствительности к противоопухолевому лечению. Несмотря на значительные достижения современной лекарственной терапии, лимфомы продолжают оставаться важной медико-социальной проблемой вследствие высокой заболеваемости, частого поражения лиц молодого и трудоспособного возраста, а также необходимости длительного наблюдения пациентов [50]. В РФ лимфопролиферативные заболевания занимают значимое место в структуре онкогематологической патологии, а совершенствование методов их лечения является одной из ключевых задач современной онкологии и гематологии [27].

ЛТ исторически являлась одним из основных методов лечения лимфом и сохраняет важное значение в современной клинической практике [51, 52]. Однако использование больших полей облучения и высоких суммарных доз сопровождалось развитием тяжёлых поздних осложнений, включая сердечно-сосудистые заболевания, вторичные злокачественные

новообразования и эндокринные нарушения [51, 52]. В связи с этим, а также благодаря совершенствованию методов медикаментозной терапии, в настоящее время на первое место в лечении лимфом выходит ПХТ, в т.ч. иммунотерапия, а ЛТ используется всё реже [52, 53, 54]. Однако в связи с высокой эффективностью, ЛТ продолжает использоваться в рамках комплексной терапии. Современная концепция лучевого лечения лимфом направлена на снижение объёма облучения и уменьшение лучевой нагрузки при сохранении высокого противоопухолевого эффекта. При ранних стадиях ЛХ комбинированная химиолучевая терапия (ХЛТ) или ПХТ без ЛТ остаётся стандартом лечения и обеспечивает высокие показатели длительной выживаемости и локального контроля [55]. При агрессивных вариантах НХЛ ЛТ используется главным образом в качестве консолидационного этапа после системной терапии, особенно при bulky disease, экстранодальном поражении и остаточных опухолевых массах [52, 56]. В то же время при отдельных индолентных лимфомах, в частности фолликулярной лимфоме I стадии, ЛТ может применяться как самостоятельный радикальный метод лечения [52].

1.2. Нарушения щитовидной железы после краниоспинального облучения по поводу первичных опухолей центральной нервной системы

1.2.1. Гипотиреоз после краниоспинального облучения

Гипотиреоз является одним из наиболее частых поздних эндокринных эффектов КСО [57, 58].

Поражение ЩЖ после КСО может быть обусловлено как прямым лучевым воздействием на ткань железы, так и повреждением гипоталамо-гипофизарной системы. В связи с этим у пациентов после КСО могут развиваться различные варианты гипотиреоза: первичный, связанный с поражением самой ЩЖ; вторичный (центральный), обусловленный недостаточной секрецией тиреотропного гормона вследствие лучевого повреждения гипофиза и/или гипоталамуса; субклинический гипотиреоз, характеризующийся повышением уровня ТТГ при нормальной концентрации свободного тироксина; а также смешанный вариант, сочетающий признаки первичного и вторичного поражения [37, 57, 58]. По данным различных исследований гипотиреоз после КСО развивается у 23,6-80,0% пациентов через 6-9 лет после облучения [37, 58, 59, 60]. При этом мнения авторов по поводу преобладания различных вариантов в структуре гипотиреоза после КСО расходятся. Ряд исследователей указывает на большую распространенность вторичного гипотиреоза (до 91% в структуре всех вариантов гипотиреоза) [61]. В то же время другие авторы говорят о большей частоте первичного гипотиреоза (62,0-90,9%) после КСО по сравнению со вторичным (9,1-38,0%) [37, 58]. Некоторые работы

свидетельствуют в пользу более высокой частоты субклинического ГТ в структуре всех вариантов ГТ в исходе КСО [62].

1.2.2. Тиреотоксикоз после краниоспинального облучения

Случаи тиреотоксикоза, развившегося после ЛТ, наиболее подробно изучены после облучения шеи при ЛХ. В литературе встречаются единичные случаи развития тиреотоксикоза после проведения КСО. Описан манифестный тиреотоксикоз, клинически проявлявшегося тахикардией и повышенной потливостью с увеличением ЩЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у пациента в возрасте 15 лет через 3 года после облучения по поводу медуллобластомы [63]. P. D. Inskip и соавт. (2019) отмечают развитие гипертиреоза у 1,3% пациентов спустя 15 лет после лечения ПО ЦНС. Однако авторы не указывают причины тиреотоксикоза и способы его лечения [64].

1.2.3. Узловые образования и рак щитовидной железы после краниоспинального облучения

По данным различных исследований, узловые образования могут выявляться спустя несколько лет после КСО, а их распространённость увеличивается по мере увеличения срока наблюдения [62, 65, 66, 67]. По данным одного из исследований спустя 28 лет после облучения узлы в ЩЖ развиваются у 15,9% пациентов [68].

Облучение в детском возрасте значительно повышает вероятность развития вторичных ЗНО, а том числе рака ЩЖ, прежде всего папиллярного [65, 69]. Индуцированный ЛТ рак ЩЖ характеризуется длительным латентным периодом. В большинстве случаев опухоль развивается через 10–30 лет после лучевого воздействия, и лишь единичные наблюдения свидетельствуют о возможности его более раннего возникновения [70, 71, 72]. До 30% узлов ЩЖ, выявленных после облучения по поводу ПО ЦНС, оказываются раком [68].

1.3. Нарушения щитовидной железы после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом

1.3.1. Гипотиреоз после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом

Частота развития гипотиреоза у пациентов, перенёсших облучение шейно-надключичной области, различается в зависимости от объёма облучения, суммарной очаговой дозы (СОД),

методики ЛТ и длительности времени после ЛТ. Спустя 2,5-4 года после облучения гипотиреоз встречается в среднем у 40% пациентов, получивших ЛТ на шейно-надключичную область [9, 16, 73]. Через 20 лет риск гипотиреоза возрастает до 52%, а через 26 лет – до 67% [16]. При этом, в среднем, гипотиреоз развивается через 7 лет после облучения [17], а большинство случаев гипотиреоза регистрируются в первые 2-4 года после ЛТ [16, 74]. В случае если ЩЖ получила 30-44 Гр риск развития гипотиреоза через 20 лет составляет 30%, если же на область ЩЖ пришлось 45 Гр и более, то этот риск увеличивается до 50% [17].

1.3.2. Тиреотоксикоз после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом

Тиреотоксикоз после облучения шеи встречается значительно реже, чем гипотиреоз и узловые образования в ЩЖ. Тем не менее тиреотоксикоз остаётся клинически значимым последствием облучения области шеи при лимфомах [16, 17]. Механизм его развития может быть как аутоиммунным (болезнь Грейвса (БГ)), так и связан с деструктивным тиреоидитом, индуцированным лучевым повреждением ткани ЩЖ [16, 17].

БГ развивается в 1,9% случаев после лечения лимфомы, относительный риск – в 8 раз выше в сравнении с контрольной группой сиблингов. По результатам различных исследований БГ в среднем развивается через 5-8 лет после проведения ЛТ (от 3-х мес. до 22 лет). При этом эндокринная орбитопатия (ЭОП) встречается у 1,3%. К факторам риска относится СОД более 30-35 Гр [16, 17].

Деструктивный тиреоидит со сниженным захватом радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии происходит у 0,4%. Большинство случаев развивается в течение первых 10-24 мес. после завершения лечения лимфомы и всегда заканчиваются развитием стойкого гипотиреоза [16].

1.3.3. Узловые образования, доброкачественные опухоли и рак щитовидной железы после облучения шейно-надключичной области по поводу лимфом

Данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значительном увеличении риска развития узловых образований ЩЖ после облучения шеи по поводу лимфом, в первую очередь, ЛХ. Морфологические изменения ЩЖ после ЛТ подробно описаны как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях. Радиационное воздействие приводит к нарушению архитектуры ткани, формированию узловых образований и повышению риска как доброкачественных, так и злокачественных опухолей [16, 67, 74, 75].

Отдельные клинические наблюдения пациентов с ЛХ подтверждают, что частота узловых образований ЩЖ увеличивается в отдалённые сроки после лечения, причём риск сохраняется на протяжении десятилетий [16, 67, 74, 75]. Спустя 5-11 лет узлы в ЩЖ встречаются у 21-32% пациентов, лечившихся по поводу ЛХ [16, 67]. Через 20 лет после завершения лечения этот показатель достигает 69% [75]. При этом частота узлов при облучении шейно-надключичной области в дозе 20-24 Гр в 2 раза выше, чем после облучения в дозе более 30 Гр [75]. Относительный риск рака ЩЖ составляет 15,6 [16]. Как правило, рак выявляют через 13-17 лет после завершения лечения и наиболее часто представлен папиллярным вариантом [16, 67, 75]. Среди доброкачественных образований наиболее распространены фолликулярные аденомы, которые также развиваются, в среднем, через 13-17 лет после облучения [16, 75, 76].

1.4. Нарушения щитовидной железы после облучения шеи по поводу рака головы и шеи

1.4.1. Гипотиреоз после облучения шеи по поводу рака головы и шеи

Частота развития гипотиреоза после ЛТ существенно различается в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, у пациентов с раком языка гипотиреоз выявляется у 21,5% больных в среднем через 2,7 года после завершения ЛТ [77]. После лечения орофарингеального рака (миндалин и корня языка) данное осложнение развивается значительно чаще — у 61% пациентов через 4,6 года [78]. При раке гортани гипотиреоз диагностируется у 21% больных через 5 лет после облучения [79], тогда как у пациентов с назофарингеальной карциномой (НФК) его распространённость достигает 54,7% через 7 лет наблюдения [80].

Различия в частоте гипотиреоза при различных локализациях плоскоклеточного рака обусловлены, вероятнее всего, неоднородностью исследуемых групп по полу и возрасту, а также различиями в объёме ткани ЩЖ, попадающей в поле облучения.

Наибольшее число новых случаев гипотиреоза регистрируется в течение первых 2–3 лет после ЛТ, после чего частота его выявления снижается [80, 81]. Тем не менее риск развития данного осложнения сохраняется длительное время: отдельные случаи впервые выявленного гипотиреоза описаны более чем через 10 лет после завершения лечения [82]. В литературе также имеются сообщения о значительно более раннем развитии гипотиреоза — уже через 4 недели после окончания курса лучевой терапии [83].

Для пациентов с НФК характерно постепенное увеличение кумулятивной частоты гипотиреоза по мере удлинения срока наблюдения. Через 3 года после ЛТ заболевание диагностируется у 39,4% пациентов, через 5 лет — у 49,1%, а через 7 лет — у 54,7% [80].

Наиболее распространённой формой послелучевого поражения ЩЖ является первичный гипотиреоз. Субклинический вариант встречается в 24–50% случаев, тогда как манифестный гипотиреоз развивается у 6–20% пациентов [84].

При лечении НФК лучевому воздействию подвергается не только ЩЖ, но и гипофиз. При суммарной очаговой дозе до 70 Гр средняя доза облучения гипофиза составляет около 50,4 Гр, что создаёт предпосылки для поражения гипоталамо-гипофизарной системы. В связи с этим у данной категории пациентов возможно возникновение не только первичного, но и вторичного гипотиреоза. Однако доля вторичного гипотиреоза в общей структуре постлучевых нарушений функции ЩЖ невелика и не превышает 4% случаев. Кроме того, примерно у 1,1% пациентов выявляется смешанный гипотиреоз, причиной которого является одновременное поражение как щитовидной железы, так и гипофиза [80].

1.4.2. Тиреотоксикоз после облучения шеи по поводу рака головы и шеи

Тиреотоксикоз после лечения РГШ, так же, как и после КСО по поводу ПО ЦНС и ЛТ по поводу лимфом, развивается редко [85].

Bryer-Ash M. и соавт. в 2001 описали случай субклинического тиреотоксикоза у 55-летнего пациента через две недели после завершения ЛТ по поводу плоскоклеточного рака правой небной миндалины [86]. Диагноз деструктивного тиреоидита был подтверждён данными сцинтиграфии ЩЖ, выявившей снижение захвата радиофармпрепарата. Нарушения функции ЩЖ носили транзиторный характер: спустя два месяца после окончания лечения уровень ТТГ нормализовался без назначения специфической терапии [86].

Косвенные признаки раннего лучевого повреждения ЩЖ были продемонстрированы в исследовании Bakhshandeh M. и соавт. (2012), включавшем 50 пациентов, проходивших ЛТ по поводу опухолей головы и шеи [87]. Несмотря на отсутствие клинических случаев тиреотоксикоза, в процессе лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня ТТГ и повышение концентрации св. Т4 при сохранении обоих показателей в пределах референсных значений ($p<0,0001$). Указанные изменения регистрировались в период с 5-го по 30-й день ЛТ при разовой очаговой дозе 2 Гр. Авторы установили, что минимальная доза, при которой возникают такие изменения уровней гормонов, составляет около 12 Гр. Одновременно отмечалось повышение показателей кровотока в ткани ЩЖ, включая пульсационный индекс, индекс резистентности и пиковую систолическую скорость, что было расценено как проявление лучевого тиреоидита [87].

Ещё более редкой причиной послелучевого тиреотоксикоза является БГ. По данным Lu S. и соавт. (2019), среди 94 пациентов, получивших лечение по поводу НФК, за десятилетний

период наблюдения был зарегистрирован только один случай тиреотоксикоза, что соответствовало частоте 1,0% [88]. Авторы не приводят сведения о сроках развития заболевания после завершения лечения. Низкая частота БГ после терапии РГШ по сравнению с пациентами, лечившимися по поводу лимфом, может быть связана с более молодым возрастом облучения и большей продолжительностью жизни последних, что увеличивает вероятность реализации отдалённых аутоиммунных эффектов лучевого воздействия.

В литературе описаны отдельные клинические случаи БГ после ЛТ назофарингеальной области. Так, Slacmeulder M. и соавт. (2003) наблюдали развитие манифестного тиреотоксикоза с повышением уровня антител к рецептору ТТГ у пациентки через три года после лечения недифференцированной НФК, проведённого в возрасте 15 лет [63]. На фоне тиреостатической терапии был достигнут стойкий эутиреоз, однако через четыре года после дебюта заболевания у пациентки сформировался гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии левотироксином [63].

Сходное наблюдение представили Ma J.-A. и соавт. (2013), описавшие случай БГ, сопровождавшейся ЭОП, у 40-летнего мужчины через 1 год и 8 месяцев после завершения лечения низкодифференцированного плоскоклеточного рака носоглотки [89]. Комбинированная терапия тиреостатическими препаратами и глюкокортикостероидами позволила добиться выраженного клинического улучшения и нормализации функции ЩЖ [89].

1.4.3. Рак щитовидной железы после облучения шеи по поводу рака головы и шеи

Помимо функциональных нарушений ЩЖ, ЛТ злокачественных опухолей головы и шеи может быть связана с развитием радиоиндуцированных новообразований ЩЖ в отдалённые сроки после лечения. В литературе описаны отдельные случаи рака ЩЖ, индуцированных ЛТ, у пациентов, перенёсших облучение в детском возрасте. Так, папиллярная карцинома ЩЖ была диагностирована в возрасте 18 лет у пациента, получившего краниоорбитальное облучение по поводу назофарингеальной рабдомиосаркомы в возрасте четырёх лет. Другой случай был зарегистрирован у пациента, которому в трёхлетнем возрасте проводилась ЛТ по поводу фибросаркомы миндалины: впоследствии у него были выявлены множественные узловые образования ЩЖ, одно из которых оказалось папиллярным раком [90].

Попытка количественно оценить риск возникновения рака щитовидной железы после облучения области головы и шеи была предпринята Ghaznavi H. и соавт. (2021). Используя модель BEIR VII и данные дозиметрического распределения в щитовидной железе у 20 пациентов, авторы рассчитали пожизненный атрибутивный риск развития рака ЩЖ после лечения назофарингеальной карциномы и рака гортани. Для пациентов, получивших ЛТ в

возрасте от 20 до 40 лет, данный показатель составил около 2,5%. При этом расчётный риск оказался выше у больных назофарингеальной карциномой (2,7%) и ниже у пациентов с раком гортани (1,8%) [91].

Следует отметить, что в ряде публикаций описаны случаи одновременного выявления рака ЩЖ и первичных опухолей головы и шеи, включая новообразования гортани, носоглотки, языка и слизистой оболочки полости рта [92, 93, 94, 95]. Кроме того, представлен клинический случай гранулярно-клеточной опухоли гортани, диагностированной через три года после хирургического лечения папиллярного рака ЩЖ [96]. На сегодняшний день не выявлено специфических наследственных синдромов или генетических нарушений, которые могли бы объяснить сочетанное возникновение указанных новообразований.

Интересные данные были получены Gilbert M. R. и соавт. (2012), которые проанализировали результаты хирургических вмешательств на шее у пациентов с плоскоклеточным РГШ, преимущественно локализованным в области гортани и глотки. Очаги рака ЩЖ в ткани железы или регионарных лимфатических узлах были обнаружены в 1,1% случаев, что соответствует распространённости данного заболевания в общей популяции [97]. Среди доброкачественных новообразований в 6% случаев выявлялась гюртле-клеточная аденома, а в 3% — фолликулярная аденома [97]. Наиболее распространённым вариантом злокачественного поражения являлись папиллярные микрокарциномы, составившие более половины всех зарегистрированных случаев папиллярного рака. Лишь у одного пациента была диагностирована фолликулярная карцинома [97]. Описание медуллярного и анапластического рака, развившихся через несколько лет после ЛТ на область шеи, встречается в публикациях более ранних лет (преимущественно в 80-е года XX века), когда методы ЛТ отличались от современных [98, 99, 100]. Среди публикаций последних лет после ЛТ описан преимущественно высокодифференцированный рак ЩЖ.

Несмотря на теоретическую возможность радиоиндуцированного канцерогенеза, сообщений о достоверно подтверждённых случаях индуцированного ЛТ рака ЩЖ после лечения плоскоклеточного РГШ в доступной литературе практически не встречается. Одним из возможных объяснений является сравнительно невысокая продолжительность жизни данной категории пациентов. По данным эпидемиологических исследований, пятилетняя общая выживаемость составляет около 61% при раке гортани, 50% при назофарингеальной карциноме, 49% при раке полости рта, 41% при орофарингеальном раке и лишь 25% при раке гипофаринкса [101, 102]. Вследствие этого значительная часть пациентов может не доживать до периода реализации отдалённых канцерогенных эффектов облучения.

Другим возможным объяснением является высокая лучевая нагрузка на ткань ЩЖ при лечении опухолей головы и шеи. Известно, что при воздействии высоких доз ионизирующего

излучения преобладают процессы клеточной гибели и фиброзирования тканей, тогда как канцерогенный эффект чаще ассоциируется с воздействием умеренных доз, способствующих накоплению генетических повреждений в выживших клетках. В связи с этим высокие дозы облучения, получаемые ЩЖ при лечении плоскоклеточного РГШ, могут в большей степени приводить к разрушению тиреоцитов, чем к их злокачественной трансформации.

1.5. Нарушения щитовидной железы после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы

1.5.1. Гипотиреоз после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы

Согласно опубликованным данным, у пациенток с РМЖ риск развития гипотиреоза существенно выше при проведении ЛТ не только на область первичной опухоли, но и на регионарные зоны лимфооттока, включая надключичные лимфатические узлы. Частота гипотиреоза в данной категории пациентов варьирует от 6 до 45% в зависимости от продолжительности периода наблюдения [103, 104, 105, 106].

Так, в проспективном исследовании Zhao X. R. и соавт. (2023) гипотиреоз в течение первых двух лет после завершения ЛТ был диагностирован у 31,5% пациенток, которым выполнялось облучение регионарных лимфатических узлов, тогда как при облучении только передней грудной стенки его частота составила 11,4%. Авторы также отметили увеличение частоты гипотиреоза по мере удлинения сроков наблюдения [107].

1.5.2. Тиреотоксикоз после лечения рака молочной железы

В литературе имеются единичные сообщения о развитии тиреотоксикоза после лечения РМЖ. Так, Iesato A. и соавт. (2017) описали случай манифестного тиреотоксикоза у 41-летней пациентки с ТТГ – 0,016 мкМЕ/мл, св. Т4 – 4,02 нг/дл (1,00–2,00), св. Т3 – 9,48 пг/мл (2,30–4,00) через 3 недели после старта ПХТ, включавшей 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид и дексаметазон. Сцинтиграфия показали сниженный захват радиофармпрепарата, что позволило диагностировать безболеваой деструктивный тиреоидит [108].

В 2023 г. опубликовано клиническое наблюдение 45-летней женщины, у которой через 4 года после начала лечения РМЖ развилась ЭОП с экзофтальмом. По поводу РМЖ пациентка получала циклофосфамид, доксорубицин, доцетаксел, трастузумаб и тамоксифен. Через год после ЭОП развился манифестный тиреотоксикоз с ТТГ <0,01 мкМЕ/мл, св. Т4 – 63,1 пмоль/л

(10,16–22), св. Т3 – 28,6 пмоль/л (2,8–7,1), АТ-рТТГ – 30,02 МЕ/л (<1,5-1,75) и с диффузными изменениями в ЩЖ объёмом 12,87 $см^3$. На фоне карбимазола в течение 2-х месяцев был достигнут эутиреоз, после чего карбимазол отменён. Рецидива тиреотокскикоза в течение 3-х месяцев после отмены тиреостатической терапии не отмечалось [109].

Mohammed S. S. и соавт. (2025) описали случай деструктивного тиреоидита у 50-летней пациентки с тройным негативным РМЖ. Пациентка получила 4 цикла пембролизумаба, паклитаксела и карбоплатина (1 цикл = 21 день), после чего – 4 цикла пембролизумаба, циклофосфамида и доксорубицина (1 цикл = 21 день). Через 3 недели после начала 1 цикла 2-го блока развился тиреотоксикоз с ТТГ <0,01 мкМЕ/мл, св. Т4 >6,00 нг/дл (0,60-1,60), что потребовало прекращения продолжения ПХТ и назначения пропилтиоурацила, атенолола и дексаметазона. Через 5 недель после дебюта тиреотоксикоза был зафиксирован манифестный гипотиреоз с ТТГ – 37,71 мкМЕ/мл, св. Т4 – 0,29 нг/дл (0,60-1,60), в результате чего метимазол был отменён и назначен левотироксин 50 мкг/сутки. Через 2 мес. после этого ТТГ вырос до 56,02 мкМЕ/мл, а св. Т4 снизился до 0,25 нг/дл (0,60-1,60). Пациентке увеличили дозу левотироксина до 100 мкг/сутки. Ещё через 6 мес. на фоне продолжения приёма левотироксина 100 мкг/сутки ТТГ достиг диапазона референсных значений и составил 3,05 мкМЕ/мл. После этого была продолжена ПХТ [110]. Авторы отмечают, что причиной деструктивного тиреоидита в этом случае послужила терапия моноклональным антителом, ингибитором PD-1 (programmed cell death-1 receptor) [110]. Тиреотоксическая фаза деструктивного тиреоидита на фоне ингибиторов PD-1/PD-L1 (programmed death-ligand 1) описана также и в других исследованиях [111, 112].

Нам не удалось обнаружить опубликованных клинических наблюдений, демонстрирующих случаи тиреотоксикоза после облучения при РМЖ. Во всех вышеописанных случаях ЛТ не применялась как компонент лечения РМЖ.

1.5.3. Узловые образования и рак щитовидной железы после облучения надключичной области по поводу рака молочной железы

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациенток, перенесших РМЖ, риск развития рака ЩЖ выше по сравнению с общей популяцией [113, 114]. В свою очередь, у больных раком ЩЖ отмечается повышенная вероятность последующего возникновения РМЖ [115]. Некоторые авторы рассматривают ЛТ как один из потенциальных факторов риска данного осложнения [114].

Помимо ЗНО, у пациенток с РМЖ чаще выявляются доброкачественные узловые изменения ЩЖ. В исследовании M. Raoufi и соавт. (2021) было показано, что случайно выявляемые узлы ЩЖ встречаются у больных ранним РМЖ достоверно чаще, чем у здоровых

женщин, а также характеризуются более высокими категориями TIRADS [116]. Эти данные свидетельствуют о большей распространённости узлов ЩЖ среди пациенток с РМЖ и необходимости более тщательного наблюдения за состоянием ЩЖ в данной группе.

Несмотря на наличие данных о взаимосвязи между РМЖ и узлов ЩЖ, частота возникновения узловых образований и рака ЩЖ после лечения РМЖ, а также роль ЛТ в их развитии остаются недостаточно изученными. Учитывая высокую распространённость РМЖ и значительное число пациенток, длительно наблюдающихся после завершения лечения, изучение структурных изменений ЩЖ представляет важную клиническую задачу и может способствовать оптимизации программ динамического наблюдения данной категории больных.

1.6. Механизмы лучевого повреждения щитовидной железы

В основе лучевого повреждения ЩЖ лежат прямое и непрямое воздействие ионизирующего излучения на тиреоциты. Прямое действие связано с повреждающим действием ионизирующего излучения на тироциты [85, 117]. Дополнительный вклад вносят повреждение эндотелия сосудов, нарушения микроциркуляции, хроническое воспаление и развитие фиброза, приводящие к постепенной утрате функционально активной ткани ЩЖ [85, 117].

Наиболее распространённым механизмом развития тиреотоксикоза является деструктивный тиреоидит, возникающий вследствие радиационно-индуцированного разрушения тиреоцитов и выхода в кровоток ранее синтезированных тиреоидных гормонов [108]. Как правило, тиреотоксическая фаза носит транзиторный характер и может завершаться восстановлением эутиреоза либо переходом в гипотиреоз. В отдельных случаях облучение способно запускать аутоиммунные процессы с продукцией антител к рецептору ТТГ и развитием БГ [85, 89, 117].

Кроме того, ионизирующее излучение рассматриваются также и как значимый фактор риска развития радиоиндуцированного рака ЩЖ [76]. Основой канцерогенного действия ионизирующего излучения является повреждение генетического аппарата клетки. При воздействии высоких доз радиации преобладает гибель тиреоцитов, что снижает вероятность их последующей злокачественной трансформации. В результате гибели клеток ЩЖ развивается гипотиреоз. Напротив, при умеренных дозах облучения клетки могут сохранять жизнеспособность, несмотря на возникновение мутаций и нарушений репарации ДНК. Накопление подобных генетических изменений способно приводить к развитию неопластических процессов в ткани ЩЖ спустя многие годы после лучевого воздействия [118].

Зависимость риска рака ЩЖ от дозы облучения имеет нелинейный характер. Согласно имеющимся данным, вероятность возникновения злокачественного новообразования начинает

увеличиваться уже при дозах 0,05–0,1 Гр и продолжает возрастать практически линейно до диапазона 20–29 Гр [119, 120]. При дальнейшем повышении дозы наблюдается снижение выраженности дозозависимого эффекта, что, вероятно, связано с преобладанием процессов радиационно-индуцированной клеточной гибели над механизмами канцерогенеза [119].

1.7. Способы снижения лучевой нагрузки на щитовидную железу при облучении области шеи

Высокая распространённость нарушений ЩЖ после ЛТ обусловливает актуальность разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты её возникновения. Однако эффективные и клинически апробированные методы профилактики лучевого поражения ЩЖ в настоящее время отсутствуют. Имеющиеся в литературе данные ограничиваются немногочисленными исследованиями, в которых оценивались различные подходы к предупреждению послелучевых осложнений [22, 24]. В частности, было продемонстрировано, что назначение левотироксина в супрессивных дозах во время ЛТ детям с ПО ЦНС и ЛХ ассоциируется со снижением вероятности развития гипотиреоза в отдалённом периоде [22].

Согласно рекомендациям Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) 2010 года, для многих органов, чувствительных к ионизирующему излучению и попадающих в зону облучения при ЛТ по поводу того или иного онкологического заболевания, были определены дозо-объёмные показатели, при превышении которых риск развития отдалённых последствий со стороны этого органа значительно повышался. Однако, ЩЖ обошли стороной [121]. Поэтому в последнее время уделяется большое внимание дозам на ЩЖ, однако единых значений таких доз, превышать которые во избежание отдалённых последствий, в настоящее время не определено. Предлагаются разные показатели и разные пороговые значения для них. Например, G. Kanyilmaz и соавт. (2017) демонстрируют более высокие значения Dmax (максимальная доза на ЩЖ) и Dmean (средняя доза на ЩЖ) у пациентов с послелучевым гипотиреозом и без него (для Dmax: 46,9 Гр при развитии гипотиреоза в последующем против 34,5 Гр без развития гипотиреоза, p=0,014; для Dmean: 18,98 Гр против 13,15 Гр, p=0,0001, соответственно) [122]. H. K. Koh и соавт. (2023) отмечают, что при V20 (объём ЩЖ, получивший 20 и более Гр) >46,3% субклинический гипотиреоз зафиксирован у 59,1% пациентов в течение 2-х лет наблюдения, тогда как при V20 ≤46,3% гипотиреоз отмечен лишь у 24,8% (p=0,013) [106]. На Рисунке 1 приведено схематичное объяснение показателей V20 и VS20.

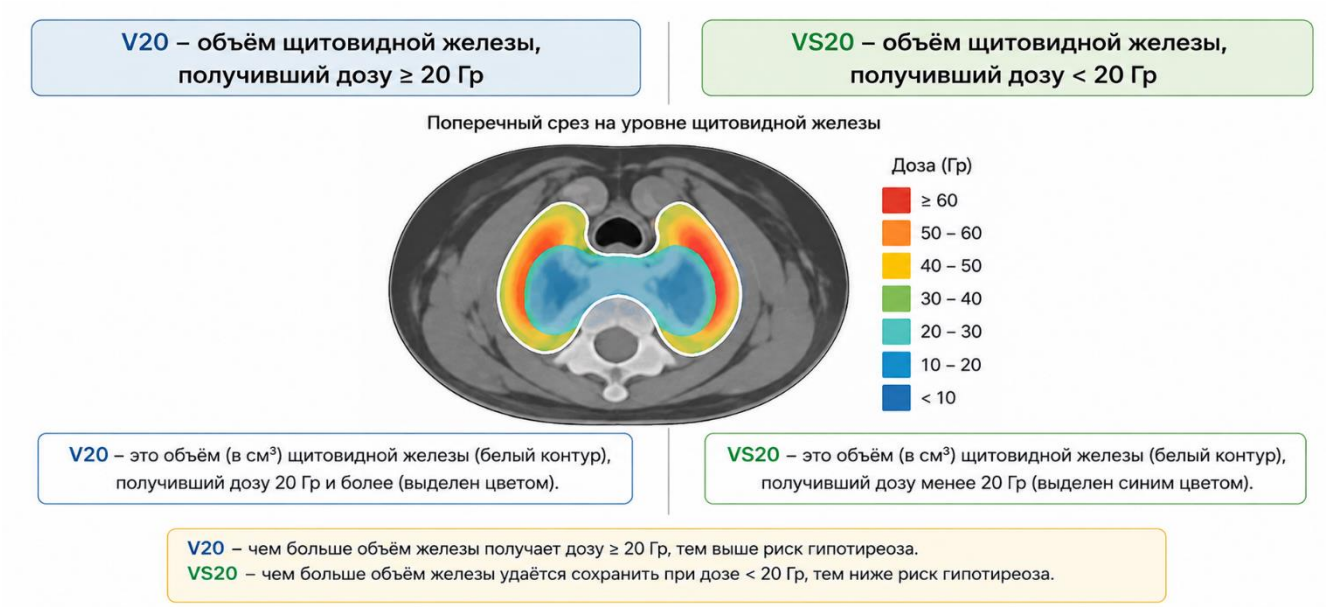


Рисунок 1 – Схема, объясняющая показатели V20 и VS20

В свою очередь, R. Zhai и соавт. (2022) предложили использовать показатель VS45, отражающий объём ЩЖ, получивший менее 45 Гр. В качестве порогового значения авторами была определена величина 5 см³. При VS45 более 5 см³ гипотиреоз через 5 лет после лучевой терапии выявлялся у 68,8% пациентов, тогда как при меньших значениях данного показателя его распространённость не превышала 37,7% ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о потенциальной значимости сохранения достаточного объёма ткани ЩЖ, не подвергающейся воздействию высоких доз ионизирующего излучения [80].

Одной из немногих попыток профилактики лучевого повреждения ЩЖ стало исследование Р.А. Пархоменко (2013), выполненное у пациентов с ЛХ. Автор оценил эффективность методики экранирования ЩЖ при облучении шейно-надключичных лимфатических узлов, предусматривающей защиту органа с переднего поля. Применение данного подхода сопровождалось существенным снижением частоты послелучевого гипотиреоза: заболевание было выявлено у 10,8% пациентов, тогда как при использовании стандартной методики ЛТ его распространённость достигала 43% [123]

Согласно некоторым исследованиям протонная ЛТ ассоциирована с более низким риском развития повреждения тканей и органов, попадающих в зону облучения. Так, КСО с помощью протонной ЛТ ассоциировано с меньшей частотой гипотиреоза [124]. Однако, при облучении регионарных зон лимфооттока снижение частоты гипотиреоза не получено при протонной ЛТ в сравнении с фотонной ЛТ [125].

Мы не нашли в литературе описания вариантов приёма препаратов йода в целях попытки профилактики отдалённых осложнений ЛТ. Однако встречаются публикации, в которых авторы

предлагают использовать препараты йода для защиты ЩЖ при терапии мета-йодбензилгуанидином как компонента лечения нейробластом [19], нейробластомы [20, 21].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки состояния ЩЖ в ранние и поздние сроки после ЛТ исследование было разделено на ретроспективную и проспективную часть.

В ретроспективную часть вошли 114 пациентов, получивших КСО по поводу ПО ЦНС и ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом. Все участники ретроспективной группы были разделены на подгруппы в зависимости от вида онкологического заболевания (ПО ЦНС или лимфома) и возраста проведения ЛТ (до 18 лет или после 18 лет). В контрольные группы были включены здоровые добровольцы, не имевшие в анамнезе каких-либо структурных или функциональных нарушений ЩЖ и ранее не наблюдавшиеся у эндокринолога.

В проспективную часть отобрано 94 пациента: пациенты с РГШ перед началом ЛТ, включавшей облучение шеи + пациенты с РМЖ, которым планировалось облучение регионарных зон лимфооттока, включавших над- и подключичную области и пациенты с лимфомами, которым планировалось облучение шейно-надключичной области. Пациенты проспективной части были разделены на группы в зависимости от онкологического заболевания и от способа возможной профилактики последствий облучения ЩЖ.

В качестве таких способов профилактики использовались 2 варианта.

Первый вариант – супресивные дозы левотироксина натрия из расчёта 2 мкг/кг в сутки, назначавшиеся не ранее, чем за 2 недели до начала ЛТ. Цель назначения левотироксина – достичь уровня ТТГ <0,1 мкМЕ/мл, для того, чтобы снизить пролиферацию клеток щитовидной железы на период ЛТ и избежать их лучевого повреждения.

Второй вариант – приём йодида калия 200 мкг за час до сеанса ЛТ. Таким способом мы ставили целью снизить пролиферацию клеток щитовидной железы за счёт повышения активации йодолактона.

Контрольную группу для оценки исходного состояния ЩЖ перед началом ЛТ составили 63 здоровых добровольца, ранее не наблюдавшихся у эндокринолога.

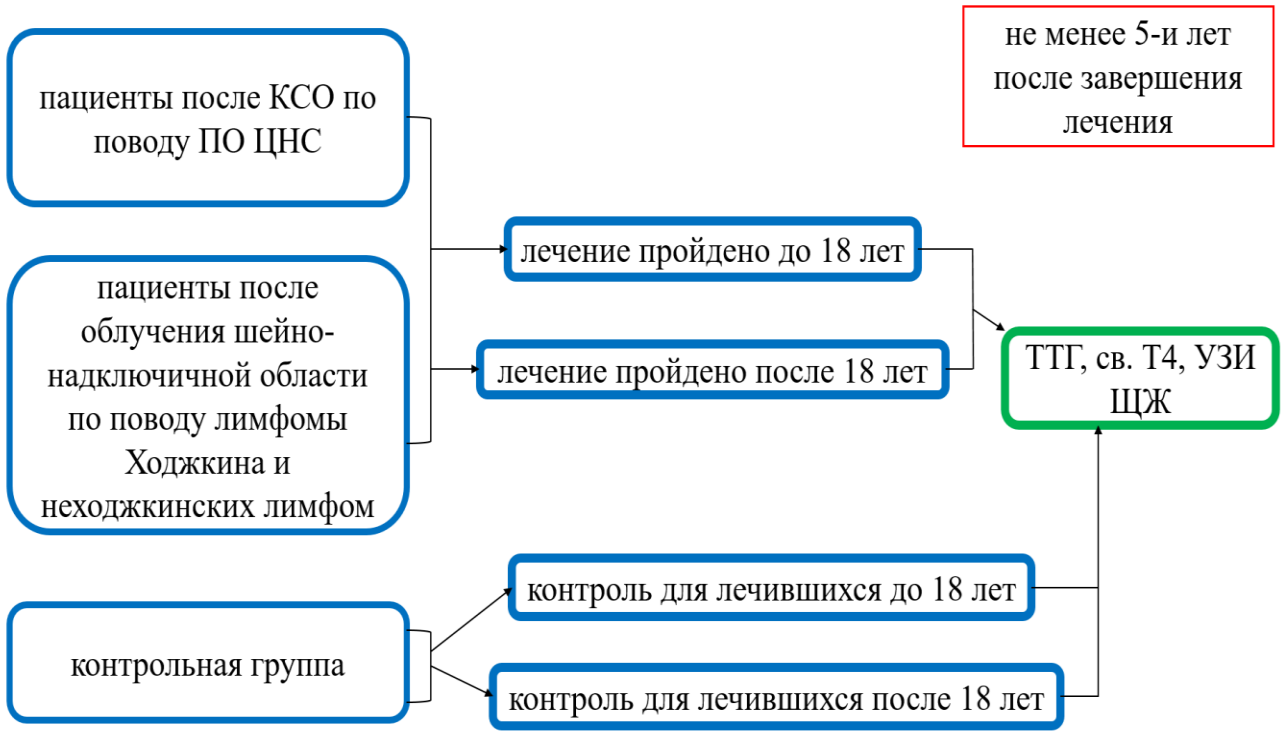
Набор пациентов в ретроспективную часть проходил в 2023-2025 гг. на базе ФГБУ «Российского научныого центра рентгенорадиологии» Минздрава России и Клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В проспективную часть набирались пациенты перед началом ЛТ в Московском международном онкологическом центре, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ФГБУ «Российском научном центре рентгенорадиологии» Минздрава России.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из

протокола № 02-23 очередного заседания Локального этического Комитета от 26.01.2023 г., а также Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ на Заседании Совета по Этике от 21.06.2024 г., выписка № 1027 из протокола № 115.

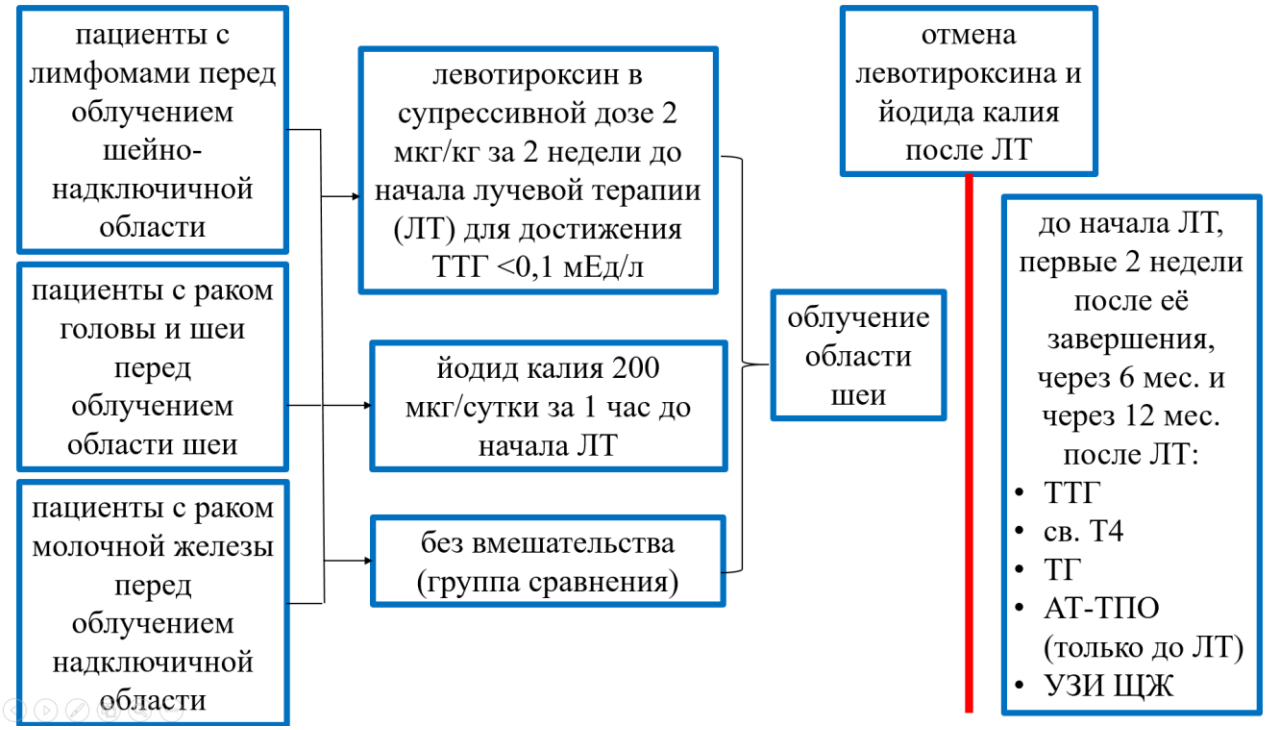
Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования приведён на Рисунках 2 и 3.



Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; ПО ЦНС – первичные опухоли центральной нервной системы; св. Т4 – свобоный тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон; УЗИ ЩЖ – ультразвуковое исследование щитовидной железы

Рисунок 2 – Схема дизайна ретроспективной части исследования



Примечание: АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; ЛТ – лучевая терапия; св. Т4 – свобоный тироксин; ТГ – тиреоглобулин; ТТГ – тиреотропный гормон; УЗИ ЩЖ – ультразвуковое исследование щитовидной железы

Рисунок 3 – Схема дизайна проспективной части исследования

2.1. Критерии включения

Ретроспективная часть:

• возраст от 18 до 60 лет;

• в анамнезе – перенесённая ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфомы или КСО по поводу ПО ЦНС;

• период наблюдения после завершения терапии до момента включения не менее 5 лет;

• отсутствие тяжёлых соматических заболеваний или рецидива основного заболевания на момент включения в исследование (оценка статуса пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) ≤2).

Проспективная часть:

• пациенты, которым планируется проведение лучевой терапии на область шеи и/или надключичных лимфоузлов в рамках комплексной/комбинированной терапии;

• возраст от 18 до 60 лет;

• отсутствие тяжёлых соматических заболеваний на момент включения в исследование (оценка статуса пациента по шкале ECOG ≤2);

• при включении в группу левотироксина – отсутствие других тяжёлых соматических заболеваний (нарушение ритма сердца по типу тахи- или брадиаритмии или нарушение проводимости сердца, ишемической бьолезни сердца (ИБС), перенесённый острый инфаркт

миокарда (ОИМ) в анамнезе, перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе) или при наличии сопутствующего заболевания, сопровождающееся бронхообструктивным синдромом (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких)

2.2. Критерии невключения

Общие для ретро- и проспективной части:

• установленный диагноз манифестного или стойкого субклинического гипотиреоза до начала ЛТ;

• радиойодтерапия или хирургическое вмешательство на ЩЖ в анамнезе;

• резекция ЩЖ до начала ЛТ как компонент лечения РГШ;

• приём препаратов левотироксина.

2.3. План обследования

Обследование проводилось на базе клиники и кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета

Ретроспективная часть: однократный визит пациента для проведения лабораторных исследований – ТТГ, свободный тироксин (св. Т4) и ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ. При выявлении узлов более 1 см или менее 1 см, но с наличием подозрительных на ЗНО ультразвуковых (УЗ) признаков, проводилась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) узлов с последующим цитологическим исследованием.

Проспективная часть: 4 визита пациента – до начала ЛТ, сразу после ее завершения через 6 мес. после завершения ЛТ и через 12 мес. после завершения ЛТ. В каждый из этих визитов проводились лабораторные исследования – ТТГ, св. Т4, тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и УЗИ ЩЖ. АТ-ТПО исследовались только в первый визит (до начала ЛТ). При выявлении узлов более 1 см или менее 1 см, но с наличием подозрительных на ЗНО УЗ-признаков, проводилась ТАПБ узлов с последующим цитологическим исследованием.

2.4. Методы обследования

Гормональные исследования у пациентов после КСО проводились на базе лаборатории Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета. Гормональные исследования всех остальных пациентов проводились на базе лаборатории «Гемотест».

УЗИ ЩЖ выполнялись на базе клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на ультразвуковом аппарате GE Healthcare Voluson i линейным датчиком GE 12L-RS. При размере узлового образования более 10 мм или при размере более 5 мм при наличии подозрительных на ЗНО УЗ-признаков (неправильная форма, неровный контур, микрокальцинаты, переднезадний размер больше его ширины («выше, чем шире»), выраженно гипоэхогенный узел) выполнялась ТАПБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием. Описание категорий по системе European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Система European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) [126, 127]

Категория	**Комментарий**	**Риск ЗНО**	**Описание узла**	**Размер узла, при котором показана ТАПБ***
EU-TIRADS 1	отсутствие узлов			
EU-TIRADS 2	доброкачественное образование	0%	анэхогенные (кисты) и губчатые узлы	в диагностических целях не показана
EU-TIRADS 3	низкий риск злокачественности	2-4%	образования изо- и гиперхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков	≥20 мм
EU-TIRADS 4	средний риск злокачественности	6-17%	образования умеренно гипоэхогенные, круглой и овальной формы, с чёткими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков	≥15 мм

Продолжение Таблицы 1

EU-TIRADS 5	высокий риск злокачественности	6-87%	узел хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, неровный контур, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»)	≥10 мм
Примечания: * – при наличии факторов риска агрессивного рака щитовидной железы (наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов, облучение головы и шеи в анамнезе и некоторые другие) показана пункция узлов менее 1 см независимо от категории EU-TIRADS; ЗНО – злокачественное новоообразование; ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия				

2.5. Критерии диагностики различных форм гипотиреоза

Первичный (манифестный) гипотиреоз диагностировался при уровне ТТГ более 10 мкМЕ/мл и уровне св. Т4 ниже диапазона референсных значений; вторичный гипотиреоз – при уровне св. Т4 ниже диапазона референсных значений в комбинации со сниженным, нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ. Субклинический гипотиреоз регистрировался в том случае, если показатель ТТГ составлял от 4 до 10 мкМЕ/мл при уровне св. Т4 в пределах диапазона референсного интервала; смешанный (первичный+вторичный) гипотиреоз определялся при нормальных или чуть повышенных значениях ТТГ в сочетании со св. Т4 ниже диапазона референсных значений и нарушенной суточной секреции ТТГ (отсутствие снижения уровня ТТГ более 30% в 15:00 по сравнению с ТТГ в 8:00).

2.6. Характеристика пациентов ретроспективной части исследования

1-я группа – пациенты, получившие КСО, по поводу ПО ЦНС до 18 лет

В группу пациентов, прошедших КСО до 18 лет, было включено 48 пациентов. Большая часть пациентов проходила лечение по поводу медуллобластомы (36 пациентов, 75%), вторая по частоте опухоль – герминативно-клеточная (3 пациента, 6,3%) и анапластическая эпендимома (3 пациента, 6,3%). У большинства пациентов (44 человек, 91,7%) облучению предшествовало хирургическое лечение. Параллельно облучению и после его завершения большей части пациентов проведена ХТ (45 человек, 93,8%). Рецидив основного онкологического заболевания был отмечен у 8 пациентов (16,7%), у 4-х из них КСО выполнялось повторно. Большинство пациентов получили КСО на линейных ускорителях электронов, части пациентов проводилась

протонная ЛТ. Те, кто облучался в более ранние годы, лечились на гамма-ускорителях. ЛТ проводилась в средней дозе 33,4 Гр (23,4-45), медиана – 35 Гр [34,3;35,2], после этого пациенты дополнительно получали ЛТ на ложе опухоли до средней СОД 51,8 Гр (27,0-61,2), медиана – 55 Гр [53,6;55] (Таблица 2, Рисунок 4).

2-я группа – пациенты, получившие КСО по поводу ПО ЦНС после 18 лет

В группу пациентов, прошедших КСО после 18 лет, было включено 15 человек. Наиболее частой опухолью в этой группе также была медуллобластома (13 пациентов, 86,7%), у 2-х пациентов (13,3%) – герминативно-клеточная опухоль. У всех пациентов облучению предшествовало хирургическое лечение. Большинству пациентов параллельно облучению и после его завершения проводилась ХТ (13 пациентов, 86,7%). Рецидив ПО ЦНС развился у 5 пациентов (33,3%), КСО было повторно выполнено 3 из них (Таблица 2, Рисунок 5).

3-я группа – пациенты, получившие ЛТ на шейно-надключичную область по поводу ЛХ/НХЛ до 18 лет

В группу пациентов, получивших ЛТ на шейно-надключичную область набрано 16 пациентов с ЛХ. У всех пациентов ЛТ предшествовала ПХТ. Рецидив лимфомы развился у 2 пациентов (12,5%). Большинство пациентов получили ЛТ на линейных ускорителях электронов. Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по препаратам для ПХТ (Таблица 2, Рисунок 6).

4-я группа – пациенты, получившие ЛТ на шейно-надключичную область по поводу ЛХ/НХЛ после 18 лет

В группу пациентов, получивших ЛТ на шейно-надключичную область после 18 лет включено 35 пациентов. Большинство пациентов были с ЛХ (32 пациента, 91,4%). У всех пациентов перед ЛТ проводилась ПХТ. Рецидив лимфомы развился у 2 пациентов (5,7%). ЛТ на шейно-надключичную область при рецидиве не проводилась никому из пациентов. Год проведения ЛТ (среднее значение) – 2011 год (1996-2019), медиана – 2012 год [2004;2016]. Средняя доза ЛТ на шейно-надключичную область составила 30,25 Гр (20-50), медиана – 30 Гр [26;35]. Затем некоторым пациентам дополнительно проводилась ЛТ на зоны инициального поражения, в т.ч. в средостении до средней СОД 34,41 Гр (20-50), медиана – 36 Гр [30-36]. Пациенты групп 3 и 4 были сопоставимы по препаратам для ПХТ (Таблица 2, Рисунок 7).

5-я группа – контроль для пациентов, получивших облучение до 18 лет

Набрано 23 здоровых добровольца, ранее не наблюдавшихся у эндокринолога (Таблица 2).

6-я группа – контроль для пациентов, получивших облучение после 18 лет

Набрано 25 здоровых добровольцев, ранее не наблюдавшихся у эндокринолога (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов сравниваемых групп

	Группа 1 (КСО <18 лет)	**Группа 2 (КСО ≥18 лет)**	**Группа 3 (лимфомы, ЛТ <18 лет)**	**Группа 4 (лимфомы, ЛТ ≥18 лет)**	**Группа 5 (контроль для ЛТ <18 лет)**	**Группа 6 (контроль для ЛТ ≥18 лет)**	**p**
количество пациентов, n	**48**	**15**	**16**	**35**	**23**	**25**	
♀ : ♂, %	50 : 50	53 : 47	81 : 19	60 : 40	74 : 26	64 : 36	0,202*
возраст на момент ЛТ, лет (Me)	12 [8 ; 15]	26 [20;31]	15 [12,25;16]	28 [21;32]			<0,001^
период наблюдения после ЛТ, лет (Me)	12,5 [8 ; 16]	6 [6;8]	9 [6;22,5]	11 [7;20]			0,021^
возраст на момент обследования, лет (Me)	22 [21 ; 26]	36 [26;39]	23,5 [20,25;31,75]	40 [35;47]	27 [24;30]	41 [33;46]	<0,001^
ИМТ на момент обследования, кг/м^2	22,7 [19,4;24,3]	21,2 [20,7;24,2]	19,1 [18,0;25,8]	24,0 [21,1;30,8]	22,8 [21,6;25,3]	24,2 [21,3;28,6]	0,049^
СОД, Гр	55 [53,75;55]	54 [54;56]	24,45 [20;35]	36 [30;36]			<0,001^
кол-во пациентов, получивших ХТ, %	91,7	86,7	100	100			0,105**
% пациентов, получивших облучение в СОД >25 Гр	81,3	93,3	50	79,3			0,043**

Примечание: * – хи-квадрат Пирсона; ** – точный критерий Фишера; ^ – критерий Краскела-Уоллиса; Гр – Грей; ИМТ – индекс массы тела; КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия; СОД – суммарная очаговая доза; ХТ – химиотерапия.

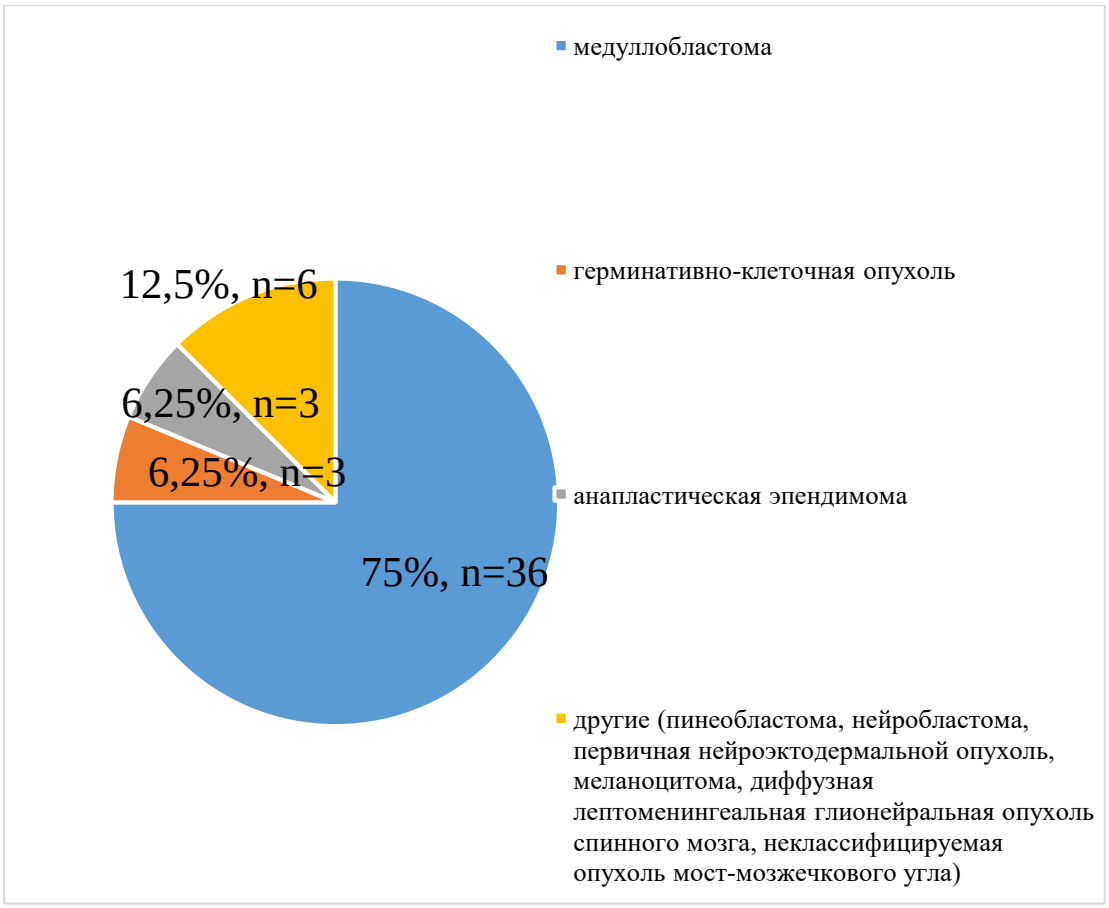


Рисунок 4 – Структура гистологических вариантов первичных опухолей центральной нервной системы в группе 1 (краниоспинальное облучение до 18 лет)

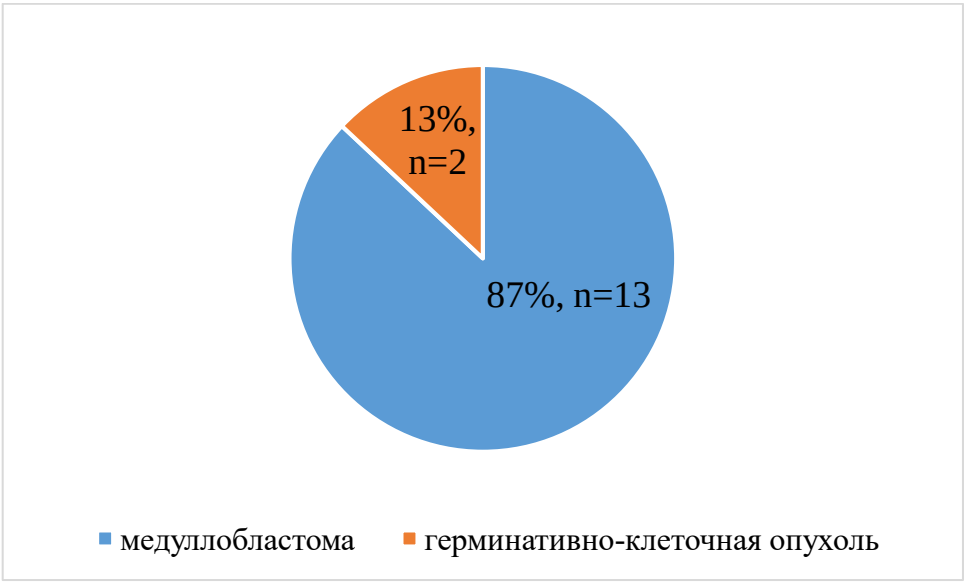


Рисунок 5 – Структура гистологических вариантов первичных опухолей центральной нервной системы в группе 2 (краниоспанальное облучение после 18 лет)



Рисунок 6 – Структура вариантов лимфом в группе 3 (лучевая терапия на шейно-надключичную область до 18 лет)

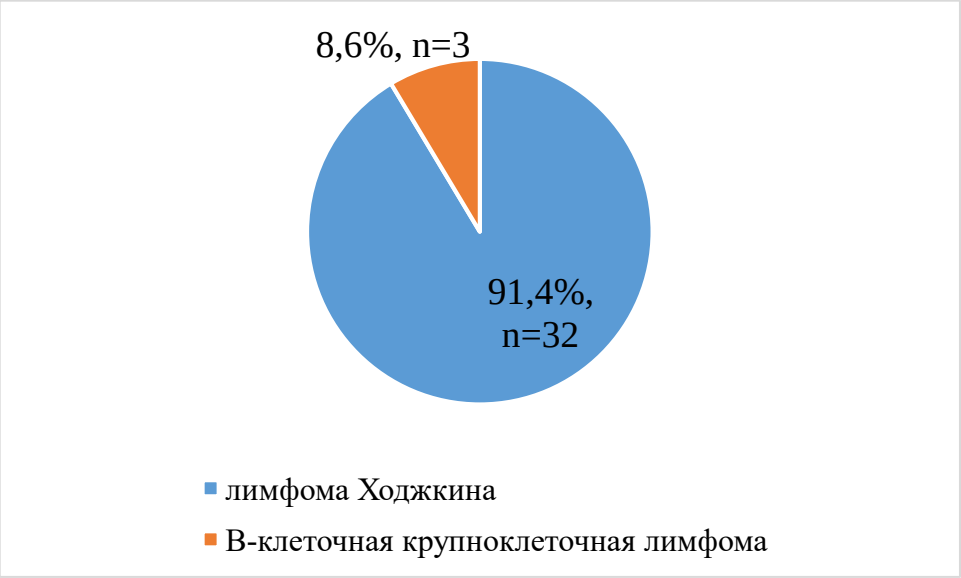


Рисунок 7 – Структура вариантов лимфом в группе 4 (лучевая терапия на шейно-надключичную область после 18 лет)

2.7. Характеристика пациентов проспективной части исследования

1-я группа (13 участников) – пациенты с РГШ, **не получавших** никакой из вариантов возможной профилактики индуцированных ЛТ осложнений со стороны ЩЖ (группа сравнения);

2-я группа (4 участника) – пациенты с РГШ, получавшие **левотироксин** в супрессивной дозе 2 мкг/кг, начиная за 14 дней до ЛТ и во время всей ЛТ (цель: достижение уровня ТТГ <0,1 мкМЕ/мл к первому дню ЛТ) как вариант возможной профилактики индуцированных ЛТ осложнений со стороны ЩЖ;

3-я группа (8 участников) – пациенты с РГШ, получавшие **йодид калия** во время ЛТ как вариант возможной профилактики индуцированных ЛТ осложнений со стороны ЩЖ;

4-я группа (45 участников) – пациенты с лимфомами и РМЖ, **не получавшие** никакой из вариантов возможной профилактики индуцированных ЛТ осложнений со стороны ЩЖ (группа сравнения);

5-я группа (22 участника) – пациенты с лимфомами и РМЖ, получавшие **йодид калия** во время ЛТ как вариант возможной профилактики индуцированных ЛТ осложнений со стороны ЩЖ.

Контрольная группа (63 участника) – здоровые добровольцы, ранее не наблюдавшихся у эндокринолога (для оценки исходного состояния ЩЖ перед началом ЛТ).

2.7.1. Характеристика групп пациентов, обследованных в первые недели после завершения лучевой терапии

Набрано 94 пациента: 25 пациентов с РГШ, 58 пациенток с РМЖ и 11 пациентов с лимфомой. Более подробная характеристика пациентов указана в Таблицах 3-7 и на Рисунках 8-11.

Таблица 3 – Характеристика пациентов, обследованных в течение первых недель после ЛТ в зависимости от онкозаболевания

	РГШ		**РМЖ**		**лимфомы**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
	25		**58**		**11**		
М : Ж	14 : 11	56:44	0 : 58	0:100	4 : 7	36,4:63,6	<0,001**
возраст на момент ЛТ	47,3±9,2		43,6±6,1		35,2±17		0,065^^
ИМТ до начала ЛТ, кг/м²	27,5 [23,5;31,3]		24,5 [22;27,5]		25,6 [19,2;30]		0,389*
хирургическое лечение	11	44%	58	100%	1	9,1%	<0,001***
ХТ	20	80%	39	67,2%	10	90,9%	0,187***

Примечание: ^^ – однофакторный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), дисперсии разнородны, апостериорный критерий Уэлча; * – критерий Краскела-Уоллиса; ** – точный критерий Фишера; *** – хи-квадрат Пирсона; Гр – Грей; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия

Таблица 4 – Характеристика пациентов, обследованных в первые недели после завершения лучевой терапии (исключены 1 пациентка с РМЖ и 1 пациентка с лимфомой, кто получал супрессивные доозы левотироксина во время ЛТ)

	группа 1 (РГШ, группа сравнения)	**группа 2 (РГШ, левотироксин)**	**группа 3 (РГШ, йодид калия)**	**группа 4 (РМЖ+лимфомы, группа сравнения)**	**группа 5 (РМЖ+лимфомы, йодид калия)**	**p**
n	**13**	**4**	**8**	**45**	**22**	
М : Ж	8 : 5	1 : 3	5 : 3	2 : 43	2 : 20	<0,001*
возраст на момент ЛТ, лет	44 [40;55]	44 [30,75;55]	49 [46;54]	44 [39;47]	44 [35,25;48,25]	0,282**
хирургическое лечение	30,8%	100%	37,5%	91,1%	77,3%	<0,001*
ПХТ	84,6%	50%	87,5%	71,1%	72,7%	0,601*
препараты платины	84,6%	50%	87,5%	22,2%	18,2%	<0,001*
таксаны	69,2%	25,0%	62,5%	60,0%	54,5%	0,653*
5-фторурацил	61,5%	0%	50%	0%	0%	<0,001*
доксорубицин	0%	0%	0%	42,2%	40,9%	0,002*
одновременная ХЛТ	84,6%	50%	87,5%	0%	0%	<0,001*
СОД, Гр	70 [60;70]	60 [58;65]	68 [60;70]	45 [40,5;48]	40,1 [40;45]	<0,001**
Dmean, Гр	41,1±7,1	37,6±3,5	48,3±8,8	20,8±5,2	20,7±5,4	<0,001^
Dmax, Гр	61,6±6,5	58,9±4,4	63,6±6,3	42,8±4,7	40,5±5,1	<0,001^
V55, %	13,8 [3,1;34,1]	11,6 [5,6;13,6]	47,3 [15,4;68,4]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
V60, %	1,7 [0;9,4]	0,9 [0;2,7]	4,2 [2,4;12,7]	0	0	<0,001**

Продолжение Таблицы 4

VS50, %	67 [53,6;75]	78,5 [74;83,1]	22,4 [9,6;59,8]	100 [100;100]	100 [100;100]	<0,001**
VS55, %	86,2 [65,9;96,9]	88,4 [86,4;94,4]	52,7 [31,6;84,6]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
VS60, %	98,3 [90,6;100]	99,1 [97,3;100]	95,8 [87,3;97,6]	100	100	<0,001**
ТТГ до начала ЛТ, мкМЕ/мл	1,27 [0,75;1,59]	1,20 [0,49;1,99]	1,14 [0,94;1,29]	1,05 [0,64;1,74]	1,61 [0,82;2,43]	0,277**
ТТГ в первые недели после ЛТ, мкМЕ/мл	0,78±0,53	0,14±0,16	0,64±0,41	1,05±0,71	1,32±0,65	0,003^
св.Т4 до начала ЛТ, нг/дл	1,20±0,27	1,23±0,21	1,20±0,14	1,18±0,16	1,11±0,15	0,437^^
курение в анамнезе	58,3%	33,3%	71,4%	36,8%	26,7%	0,208*

Примечание: ^ – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, дисперсии однородны по тесту Ливиня; ^^ – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Уэлча; * – точный критерий Фишера; ** – критерий Краскела-Уоллиса; Dmean – средний доза облучения на щитовидную железу; Dmax – максимальная доза облучения на щитовидную железу; V55 – объём щитовидной железы, получивший 55 Гр и более в %; V60 – объём щитовидной железы, получивший 60 Гр и более в %; VS50 – объём щитовидной железы, получивший менее 50 Гр в %; VS55 – объём щитовидной железы, получивший менее 55 Гр в %; VS60 – объём щитовидной железы, получивший менее 60 Гр в %; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; Гр – Грей; Ж – женщины; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; ПХТ – полихимиотерапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; св. Т4 – свободный тироксин; СОД – суммарная очаговая доза; ТТГ – тиреотропный гормон; ХЛТ – химиолучевая терапия; ЩЖ – щитовидная железа



Рисунок 8 – Структура локализаций рака головы и шеи



Рисунок 9 – Структура локализаций пака молочной железы

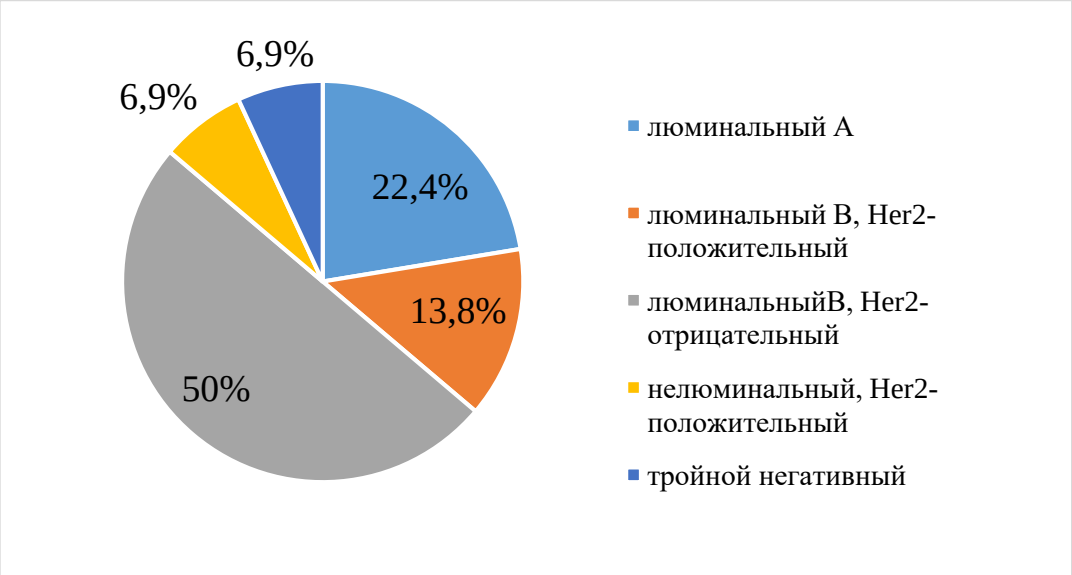


Рисунок 10 – Структура молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы



Рисунок 11 – Структура гистологических вариантов лимфом

Таблица 5 – Стадии злокачественных новообразований

стадия	**РГШ**		**РМЖ**		**лимфома**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
I	9	36%	0	0%	2	18,2%
II	4	16%	40	69%	6	54,5%
III	5	20%	18	31%	0	0%
IV	7	28%	0	0%	3	27,3%
Примечание: РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы						

Таблица 6 – Препараты, применявшиеся при химиотерапии

	РГШ		**РМЖ**		**лимфомы**	
	n	%	n	%	n	%
	25		58		11	
цисплатин	17	68%				
карбоплатин	12	48%	13	22,4%		
доцетаксел	12	48%	21	36,2%		
паклитаксел	4	16%	19	32,8%		
доксорубицин			18	31%	10	90,9%
циклофосфамид			27	46,6%	8	72,7%
аГнРГ			34	58,6%	1	9,1%
антиэстрогены			18	31%		
ингибиторы ароматазы			35	60,3%		
дакарбазин					8	72,7%
винкристин					8	72,7%
этопозид					7	63,6%
дексаметазон					6	54,5%
винбластин					5	45,5%
преднизолон					4	36,4%
блеомицин					3	27,3%
цетуксимаб	1	4%				
трастузумаб			12	20,7%		
пертузумаб			9	15,5%		
абемациклиб, палбоциклиб			4	6,9%		
олапариб			1	1,7%		
ритуксимаб					2	18,2%
брентуксимаб					1	9,1%

Примечание: аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

Таблица 7 – Лучевая терапия, дозы

	РГШ	**РМЖ**	**лимфомы**	**p**
СОД, Гр	69,96 [60;70]	45 [40,5;48]	30 [30;35]	<0,001*
РОД на шейно-надключичные лимфоузлы, Гр	2,0 [2,0;2,12]	2,5 [2,5;2,67]	2,0 [2,0;2,0]	<0,001*
количество фракций	33 [30;33]	18 [15;18]	15 [15;17,5]	<0,001*
объём ЩЖ по КТ-разметке, $см^3$	13,1 [10,2;20,1]	10 [7,3;13,6]	8,8 [7,4;14,9]	0,045*
объём ЩЖ до ЛТ при УЗИ, $см^3$	11,3 [8,5;15,3]	9,2 [7,8;11,1]	9,9 [8,3;11,2]	0,089*

Продолжение Таблицы 7

Dmean, Гр	42,7±8,1	20,5±4,8	22,3±7,9	<0,001^
Dmin, Гр	12,7 [9,6;20,3]	6,4 [2,7;8,4]	8,4 [1,9;20,8]	<0,001*
Dmax, Гр	61,9 [57,5;65,3]	42,4 [41,3;44,8]	32,0 [31,4;37]	<0,001*
V5, %	100 [100;100]	100 [79,4;100]	100 [67,2;100]	0,037*
V10, %	100 [99,8;100]	73,4 [55,7;94,5]	88,0 [46;100]	<0,001*
V15, %	99,2 [93,1;100]	54 [43,1;61,6]	79,3 [39,6;100]	<0,001*
V20, %	91,8 [85,4;100]	44,8 [39,4;49,7]	73,6 [34,9;100]	<0,001*
V25, %	87,0 [78,7;99,3]	39,5 [31,2;46,7]	65,6 [30,2;73,2]	<0,001*
V30, %	79,5±16	29,7±14,2	31,7±36,2	<0,001^^
V35, %	72,2 [56,9;80,8]	17,9 [9,2;31,4]	0 [0;8,9]	<0,001*
V40, %	61,6 [49,4;76,1]	3,3 [0,7;16,6]	0 [0;0]	<0,001*
V45, %	50,1 [42,3;67,0]	0 [0;0]		
V50, %	35,9 [24,7;50,4]			
V55, %	14,6 [3,7;42,2]			
V60, %	2,1 [0;10,2]			
V65, %	0 [0;0]			
VS5, %	0 [0;0]	0 [0;20,6]	0 [0;32,8]	<0,001*
VS10, %	0 [0;0,2]	26,1 [2,8;44,3]	12,0 [0;54]	<0,001*
VS15, %	0,8 [0;6,9]	46,0 [36,4;55,4]	20,7 [0;60,4]	<0,001*
VS20, %	8,2 [0;14,6]	55,3 [50,3;60,6]	26,4 [0;65,1]	<0,001*
VS25, %	13,0 [0,7;21,3]	60,1 [52;68;9]	34,4 [26,8;70]	<0,001*
VS30, %	20,5±16	69,8±14,4	68,3±36,2	<0,001^^
VS35, %	27,8 [19,2;43,1]	81,0 [68,4;89]	100 [91,2;100]	<0,001*
VS40, %	38,4 [23,9;50,6]	95,7 [83;99]	100 [100;100]	<0,001*
VS45, %	49,9 [33;57,8]	100 [100;100]		
VS50, %	64,1 [49,6;75,3]			
VS55, %	85,5 [57,8;96,3]			
VS60, %	97,9 [89,8;100]			
VS65, %	100 [100;100]			

Примечание: ^ – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), дисперсии однородны; ^^ – однофакторный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), дисперсии разнородны, критерий Уэлча; * – критерий Краскела-Уоллиса; Dmax – максимальная доза на щитовидную железу; Dmean – средняя доза на щитовидную железу; Dmin – минимальная доза на щитовидную железу; V5 – минимальный объём щитовидной железы, получивший 5 Гр и более; VS5 – объём щитовидной железы, получивший менее 5 Гр; КТ – компьютерная томография; ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза; УЗИ – ультразвуковое исследование; ХТ – химиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа

2.7.2. Характеристика групп пациентов, обследованых через 6 месяцев после лучевой терапии

Набрано 70 пациентов: 23 пациента с РГШ, 38 пациенток с РМЖ и 9 пациентов с лимфомами. Более подробная характеристика пациентов указана в Таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Характеристика пациентов, обследованных 6 мес. после ЛТ в зависимости от первичного онкологического заболевания

	РГШ		**РМЖ**		**лимфомы**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
	23		**38**		**9**		
М : Ж	12 : 11	52,2 : 47,8	0 : 38	0 : 100	4 : 5	44,4 : 55,6	<0,001*
возраст на момент ЛТ	46,7±9,8		43,5±7		36,8±18,6		0,226**
ИМТ до начала ЛТ, кг/м^2	26,2 [22,9;31,2]		24,8 [21,5;29,4]		26,9 [18,6;31,1]		0,609
хирургическое лечение	11	47,8%	38	100%	1	11,1%	0,435*
ХТ	18	78,3%	26	68,4%	8	88,9%	<0,001*

Примечание: * - хи-квадрат Пирсона; ** – ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ, дисперсии разнородны – тест Ливиня <0,05, апостериорный критерий Уэлча); ^ – критерий Краскела-Уоллиса; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия

Таблица 9 – Характеристика пациентов, обследованных 6 мес. после ЛТ в зависимости от онкозаболевания и способа возможной профилактики (исключены 1 пациентка с РМЖ и 1 пациентка с лимфомой, получавшие супрессивные дозы левотироксина во время ЛТ)

	группа 1 (РГШ, группа сравнения)	**группа 2 (РГШ, левотироксин)**	**группа 3 (РГШ, йодид калия)**	**группа 4 (РМЖ+лимфомы, группа сравнения)**	**группа 5 (РМЖ+лимфомы, йодид калия)**	**p**
n	12	5	6	30	15	
М : Ж, n	7 : 5	1 : 4	4 : 2	2 : 28	2 : 13	<0,001*
стадия N0, n	3	2	2	0/27	0/10	0,048*
стадия N1, n	5	2	2	13	8	
стадия N2, n	2	0	1	6	2	
стадия N3, n	2	1	1	8	0	
ХТ, n	10	3	5	22	11	0,876*
ХТ до ЛТ, n	8	2	4	22	11	0,671*
таксаны, n	8	2	4	17	8	0,947*
хирургическое лечение, n	4	4	3	27	11	0,003*
возраст на момент ЛТ, лет	47,67±10,47	41,6±11,68	49,17±5,91	41,67±8,89	42,67±13,52	0,307^
СОД, Гр	69,98 [60;70]	60 [60;70]	67,98 [60;70]	45,0 [40,5;48,0]	40,05 [32,0;46,5]	<0,001**
Dmean, Гр	42,52±5,66	38,46±3,62	46,98±8,86	20,40±4,81	20,54±4,54	<0,001^
Dmin, Гр	12,97 [9,57;26,13]	12,18 [10,89;12,28]	14,60 [9,51;20,37]	6,35 [3,05;9,00]	2,69 [2,31;6,70]	0,002**
V5, %	100 [100;100]	100 [100;100]	100 [100;100]	100 [75,0;100]	99,09 [74,46;100]	0,071**
V10, %	100 [99,8;100]	100 [99,8;100]	100 [99,8;100]	70,86 [55;94]	65,65 [54,6;96,98]	<0,001**

Продолжение Таблицы 9

V15, %	97,3 [93,6;100]	97,26 [97,18;99,33]	99,58 [93,1;100]	54 [40,84;61,1]	51,67 [46,04;66,6]	<0,001**
V20, %	90,68 [85,4;100]	91,08 [89,1;92,62]	94,39 [91;100]	45,39 [35,23;52]	45,5 [42,45;65,1]	<0,001**
V25, %	85,46±14,54	81,02±8,79	89,16±11,42	38,53±13,06	43,78±16,53	<0,001^
VS5, %	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;24,93]	0,91 [0;25,54]	0,071**
VS10, %	0 [0;0,2]	0 [0;0,2]	0 [0;0,18]	29,14 [6;45]	34,35 [3,02;45,4]	<0,001**
VS15, %	2,71 [0;6,4]	2,74 [0,67;2,82]	0,42 [0;6,9]	46 [38,9;59,16]	48,33 [33,4;53,96]	<0,001**
VS20, %	9,32 [0;14,6]	8,92 [7,38;10,9]	5,62 [0;9]	54,62 [48;64,77]	54,5 [34,9;57,55]	<0,001**
VS25, %	14,53±14,54	18,98±8,79	10,84±11,42	61,47±13,06	56,22±16,53	<0,001^
ТТГ до ЛТ, мкМЕ/мл	1,28 [0,62;1,89]	1,67 [0,73;2,07]	1,08 [0,83;1,26]	0,93 [0,57;1,74]	1,55 [1,08;2,13]	0,512**
АТ-ТПО, МЕ/мл	13,65 [9,19;16,25]	10,1 [9,00;11,80]	12,85 [11,90;15,90]	11,90 [9,00;17,35]	11,10 [9,88;16,80]	0,871**
объём ЩЖ до ЛТ при УЗИ, $см^3$	11,06 [9,41;14,05]	7,94 [6,95;10,50]	14,64 [8,92;15,54]	9,25 [8,43;12,38]	9,72 [8,00;10,65]	0,258**
отношение объёма ЩЖ ($см^3$) к ИМТ ($кг/м^2$)	0,399 [0,325;0,549]	0,346 [0,327;0,579]	0,491 [0,341;0,560]	0,426 [0,274;0,536]	0,356 [0,298;0,427]	0,743**

Примечание: ^ – ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ, дисперсии однородны – тест Ливиня >0,05), при сравнении V25, VS25 и Dmean для групп 1-4, 1-5, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5 – p<0,001 (критерий Шеффе), при сравнении возраста на момент ЛТ для групп не выявлено статистически значимых различий; * – точный критерий Фишера; ** – критерий Краскела-Уоллиса; Dmean – средняя доза на щитовидную железу; Dmin – минимальная доза на щитовидную железу; V5 – объём щитовидной железы, получивший 5 и более Грей; VS – объём щитовидной железы, получивший менее 5 Грей; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; СОД – суммарная очаговая доза; стадия N – поражение регионарных лимфоузлов; ТТГ – тиреотропный гормон; УЗИ – ультразвуковое исследование; ХТ – химиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа

2.7.3. Характеристика групп пациентов, обследованных через 12 месяцев после лучевой терапии

Набрано 44 пациента: 12 пациентов с РГШ, 25 пациенток с РМЖ и 7 пациентов с лимфомами. Более подробная характеристика пациентов указана в Таблицах 10-11.

Таблица 10 – Характеристика пациентов, обследованных через 12 мес. после ЛТ в зависимости от первичного онкологического заболевания

	РГШ		**РМЖ**		**лимфомы**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
	12		**25**		**7**		
М : Ж	6 : 6	50:50	0 : 25	0:100	3 : 4	42,9:57,1	<0,001*
возраст на момент ЛТ	48,7±10,2		44,4±7,5		35,3±16		0,173**
ИМТ до начала ЛТ, кг/м^2	26,8 [21,7;31]		25,5 [22;30,9]		26,9 [22,1;29,9]		0,964^
хирургическое лечение	8	66,7%	25	100%	1	14,3%	<0,001*
ХТ	9	75%	16	64%	6	85,7%	0,664*

Примечание: * – точный критерий Фишера; ** – ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ, дисперсии разнородны – тест Ливиня <0,05, апостериорный критерий Уэлча); ^ – критерий Краскела-Уоллиса; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия

Таблица 11 – Характеристика пациентов, обследованных 12 мес. после ЛТ в зависимости от онкозаболевания и способа возможной профилактики (исключены 1 пациентка с РМЖ и 1 пациентка с лимфомой, получавшие супрессивные дозы левотироксина во время ЛТ)

	группа 1 (РГШ, группа сравнения)	**группа 2 (РГШ, левотироксин)**	**группа 3 (РГШ, йодид калия)**	**группа 4 (РМЖ+лимфомы, группа сравнения)**	**группа 5 (РМЖ+лимфомы, йодид калия)**	**p**
n	**6**	**3**	**3**	**19**	**11**	
М : Ж, n	4 : 2	1 : 2	1 : 2	1 : 18	2 : 9	0,014*
стадия N0, n	2	1	2	0/17	0/7	0,044*
стадия N1, n	2	1	1	8/17	6/7	
стадия N2, n	0	0	0	5/17	0/7	
стадия N3, n	2	1	0	4/17	1/7	
ХТ, n	5	2	2	14	7	0,955*
ХТ до ЛТ, n	4	1	1	14	7	0,479*
таксаны, n	4	1	1	11	5	0,793*
хирургическое лечение, n	3	3	2	17	8	0,197*
возраст на момент ЛТ, лет	50,5 [42;60]	46 [44;52]	49 [44;49]	42 [39;49]	41 [33,5;51,5]	0,548**
СОД, Гр	60 [60;70]	60 [58;65]	66 [63;68]	45 [40,3;48]	40,05 [32;44]	<0,001**
Dmean, Гр	40,7±3,6	38,4±3,8	43,2±9,5	20,9±4,7	19,1±4,8	<0,001^
Dmin, Гр	12,3 [9,6;13,6]	12,3 [12,2;13]	9,5 [7;12,8]	9,5 [7;12,8]	6,2 [3,1;9]	0,046**
V5, %	100 [100;100]	100 [100;100]	100 [99,9;100]	100 [81,1;100]	78,7 [73,6;99,5]	0,043**
V10, %	100 [99,8;100]	100 [99,8;100]	99,8 [97,8;99,9]	70,9 [56,2;83,7]	57,9 [48,6;82,8]	0,009**
V15, %	94,6±6,1	98,7±1,4	94,6±4,9	54,3±12,6	57,9±24,8	<0,001^^
V20, %	90,1 [85,4;91,3]	92,6 [90,9;93,1]	91 [85,1;93,7]	49,1 [40,4;56,1]	43,1 [35,5;65,1]	0,001**

Продолжение Таблицы 11

V25, %	84,6±9,9	84,5±5,2	83,1±12,5	41,6±11,7	40,7±19,5	<0,001^
VS5, %	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;18,9]	21,3 [0,5;26,4]	0,043**
VS10, %	0 [0;0,2]	0 [0;0,2]	0,2 [0,1;2,2]	29,1 [16,3;43,8]	42,1 [17,2;51,4]	0,009**
VS15, %	5,4±6,1	1,3±1,4	5,4±4,9	45,7±12,6	42,1±24,8	<0,001^^
VS20, %	9,9 [8,7;14,6]	7,4 [6,9;9,1]	9 [6,3;14,9]	50,9 [44;59,6]	56,9 [34,9;64,5]	0,001**
VS25, %	15,4±9,9	15,5±5,2	16,9±12,5	58,4±11,7	59,3±19,5	<0,001^
повышены АТ-ТПО/АТ-ТГ до ЛТ, n	0	0	1	3	0	0,334*
ТТГ до ЛТ, мкМЕ/мл	1,01 [0,49;1,59]	0,73 [0,49;1,51]	1,11 [0,96;1,33]	1,19 [0,62;2,62]	1,36 [0,76;2,13]	0,894**
ТТГ через 12 мес. после ЛТ, мкМЕ/мл	1,85 [1,56;2,71]	1,84 [1,49;2,19]	3,19 [3,15;4,85]	1,85 [1,26;2,7]	1,46 [1,21;2,51]	0,275**
АТ-ТПО, МЕ/мл	11,3 [9;14,1]	11,8 [10,4;18]	13,4 [12,9;15,1]	10,7 [9;13,1]	10,4 [9,9;14,9]	0,746**
объём ЩЖ до ЛТ при УЗИ, $см^3$	11,1 [10,6;18,1]	10,5 [8,7;16,6]	8,9 [7,7;13,5]	8,8 [8,1;10,6]	9,7 [8,1;11,1]	0,292**
отношение объёма ЩЖ ($см^3$) к ИМТ ($кг/м^2$)	0,506 [0,35;0,593]	0,579 [0,453;0,804]	0,341 [0,283;0,406]	0,349 [0,263;0,453]	0,333 [0,298;0,477]	0,292**

Примечание: ^ – ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ, дисперсии однородны – тест Ливиня >0,05); ^^ – ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ, дисперсии разнородны – тест Ливиня >0,05, апостериорный критерий Уэлча) * – точный критерий Фишера; ** – критерий Краскела-Уоллиса; Dmean – средняя доза на щитовидную железу; Dmin – минимальная доза на щитовидную железу; V5 – объём щитовидной железы, получивший 5 и более Грей; VS – объём щитовидной железы, получивший менее 5 Грей; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ЛТ – лучевая терапия; М – мужчины; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; СОД – суммарная очаговая доза; стадия N – поражение регионарных лимфоузлов; ТТГ – тиреотропный гормон; УЗИ – ультразвуковое исследование; ХТ – химиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа

2.8. Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 23, Excel 2016. Оценивали медиану (Me) показателей [Q1-Q3] при ненормальном распределении и среднее значение (M) ± среднеквадратичное отклонение при нормальном распределении. При сравнении количественных показателей разных групп между собой использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении, критерий Краскелла-Уоллиса – при ненормальном распределении. Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера – при сравнении номинальных показателей. При сравнении показателей попарно (ТТГ, св. Т4, ТГ, объём ЩЖ) после ЛТ в случае с 2-мя этапами сравнения использовался критерий Уилкоксона при ненормальном распределении или парный t-критерий при нормальном распределении. При сравнении номинальных показателей связанных выборок попарно использовался критерий МакНемара при 2-х этапах сравнения или Кокрена при 3-х и более этапах сравнения. При корреляционном анализе использовался критерий Ро Спирмена. Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения отрезных точек показателей для прогноза тиреотоксикоза, гипотиреоза использовался ROC-анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Ретроспективная часть. Отдалённые последствия лучевой терапии на состояние щитовидной железы, зарегистрированные при обследовании спустя 5 и более лет после завершения облучения

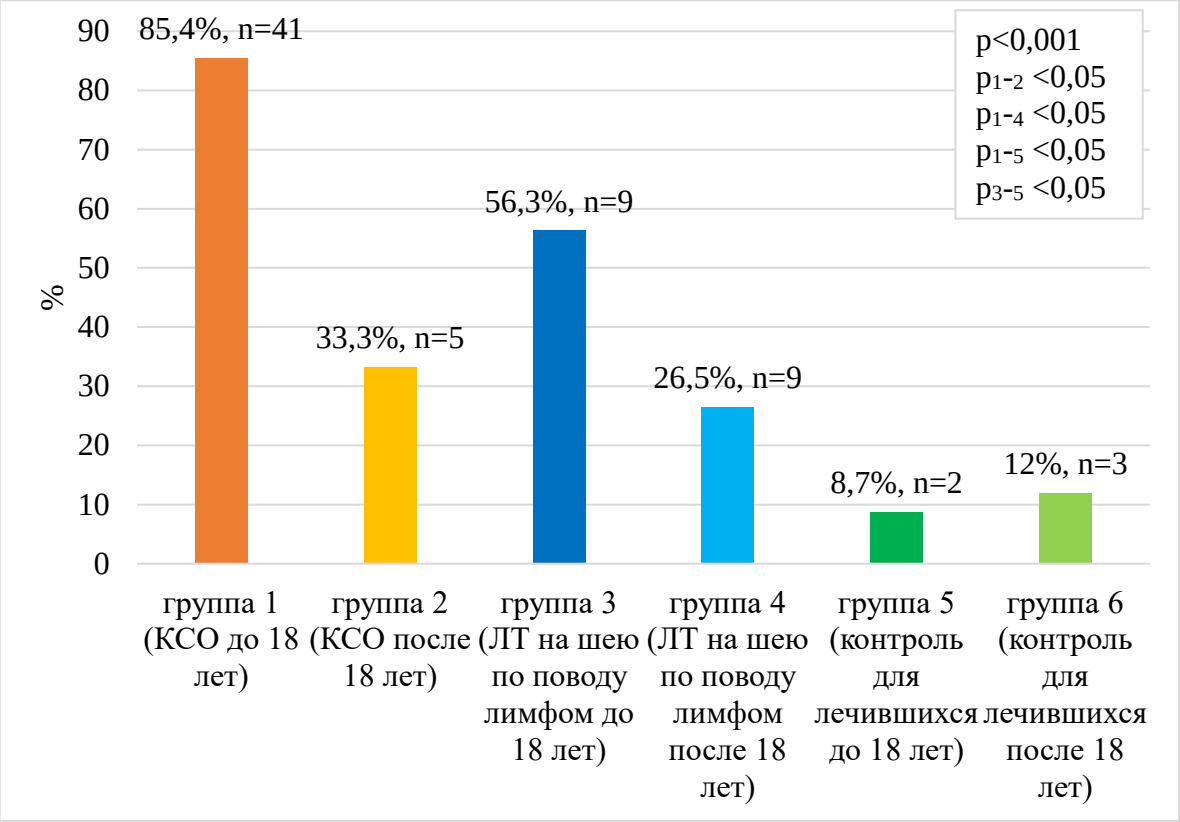
3.1.1. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы

3.1.1.1. Гипотиреоз

Наиболее часто гипотиреоз регистрировался среди пациентов, перенёсших КСО в возрасте до 18 лет, и составила 85,4% ($p<0,001$). Между исследуемыми группами выявлена сильная статистическая связь (V Крамера = 0,635). У пациентов, прошедших КСО после 18 лет, распространённость гипотиреоза оказалась несколько ниже (33,3%). Среди пациентов после ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом частота гипотиреоза так же была более высокой при облучении до 18 летнего возраста и более низкой при облучении после18 лет (56,3% против 26,5%). Результаты представлены в Таблице 12 и на Рисунке 12.

Таблица 12 – Гипотиреоз через 5 и более лет после облучения

	Группа 1 (КСО <18 лет), n (%)	**Группа 2 (КСО ≥18 лет), n (%)**	**Группа 3 (ЛТ на шею <18 лет), n (%)**	**Группа 4 (ЛТ на шею ≥18 лет), n (%)**	**Группа 5 Контроль для ЛТ <18 лет, n (%)**	**Группа 6 Контроль для ЛТ в ≥18 лет, n (%)**	**p (хи-квадрат Пирсона)**
Гипотиреоз	41 (85,4%)	5 (33,3%)	9 (56,3%)	9 (26,5%)	2 (8,7%)	3 (12,0%)	<0,001*
Примечание: *p_{1-2} <0,05; p_{1-4} <0,05; p_{1-5} <0,05; p_{1-6} <0,05; p_{3-5} <0,05; p_{3-6} <0,05; КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия							



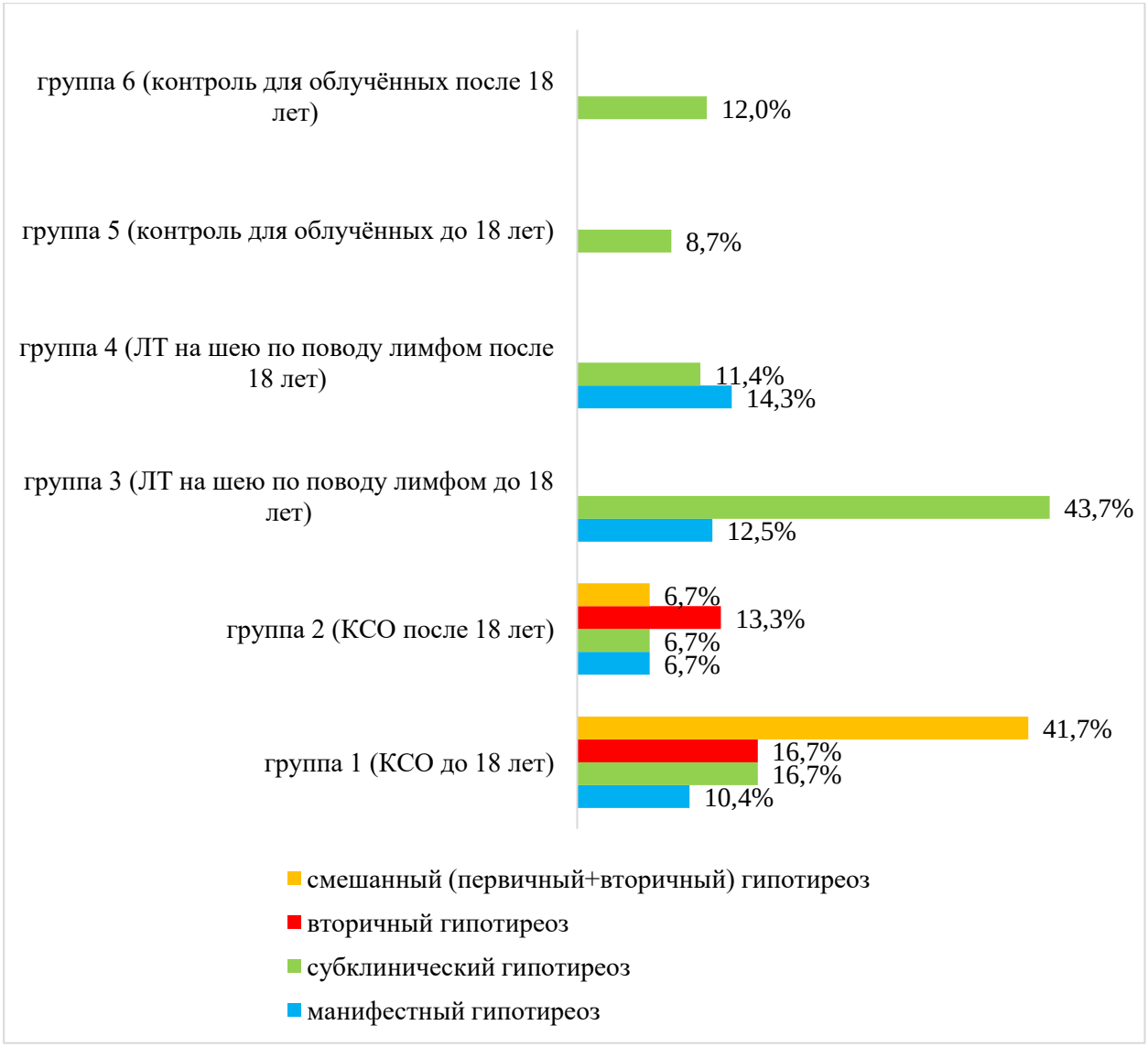
Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 12 – Частота гипотиреоза в исследуемых группах

Анализ структуры гипотиреоза показал, что в группе 1 наиболее распространённым вариантом нарушения функции ЩЖ был смешанный гипотиреоз (сочетание первичного и вторичного), который был диагностирован у 20 пациентов (41,7%). Вторичный и субклинический гипотиреоз встречались с одинаковой частотой — по 8 случаев (16,7%). Наименьшую долю составил манифестный гипотиреоз, выявленный у 5 пациентов (10,4%). Средние уровни ТТГ и св. Т4 представлены в разделе 3.1.4.1 и 3.1.4.2.

В группе 2 ведущей формой гипотиреоза оказался вторичный, зарегистрированный у 2 пациентов (13,3%). Манифестный гипотиреоз был выявлен у одного пациента (6,7%), субклинический гипотиреоз был выявлен у одного пациента (6,7%), так же и смешанный гипотиреоз был выявлен у одного пациента (6,7%).

Для группы 3 наиболее характерным был субклинический гипотиреоз, частота которого достигала 43,8% (7 пациентов). В то же время в группе 4 преобладал манифестный гипотиреоз, диагностированный у 5 пациентов (14,3%). Манифестный гипотиреоз в группе 3 был выявлен у 2 пациентов (12,5%), тогда как в группе 4 субклинический вариант отмечался у 4 пациентов (11,4%). Результаты представлены на Рисунке 13.



Примечания: КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 13 – Структура вариантов гипотиреоза в исследуемых группах

Медиана интервала между завершением ЛТ и диагностикой гипотиреоза в общей выборке составила 4 года [2,00; 7,25]. В группе 1 этот показатель был равен 3 годам [1,625; 7,000], в группе 2 – 2 годам [1,0; 4,0], в группе 3 – 6 годам [3,0; 11,0], а в группе 4 – 5,5 годам [4,25; 18,00]. Несмотря на наблюдаемые различия, статистически значимой зависимости выявлено не было ($p=0,126$; критерий Краскела–Уоллиса).

В контрольных группах гипотиреоз был представлен исключительно субклиническим вариантом. В группе 5 данное состояние было выявлено у 2 пациентов (8,7%), а в группе 6 — у 3 пациентов (12,0%).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых прямых связей между развитием гипотиреоза и фактом проведения ЛТ в анамнезе (ρ Спирмена=0,427; $p<0,001$), возрастом на момент облучения менее 18 лет (ρ Спирмена=0,496; $p<0,001$), а также

областью облучения (КСО и ЛТ на шейно-надключичную область при лимфомах) (ρ Спирмена=0,371; p<0,001) – гипотиреоз чаще регистрировался после КСО по сравнению с ЛТ области шеи по поводу лимфом.

Таким образом, проведение ЛТ независимо от её варианта — как КСО, так и облучения области шеи — сопровождалось статистически значимым увеличением частоты гипотиреоза (p<0,001). По сравнению с контрольными группами риск развития гипотиреоза у пациентов, перенёсших облучение головы и шеи, возрастал более чем в 11 раз (ОШ=11,233; 95% ДИ 4,140–30,473) (Таблица 13). Сила выявленной связи была оценена как умеренно высокая (V Крамера=0,427).

Таблица 13 – Сравнение частоты развития гипотиреоза в зависимости от факта лучевой терапии в анамнезе

	ЛТ в анамнезе				**p (Хи-квадрат Пирсона)**	**ОШ; 95% ДИ**
	было облучение головы и шеи (n=113)		**не было облучения головы и шеи (группа контроля) (n=48)**			
Гипотиреоз	64/113	56,6%	5/48	10,4%	<0,001	11,23 ; 4,14-30,47
Примечание: ЛТ – лучевая терапия						

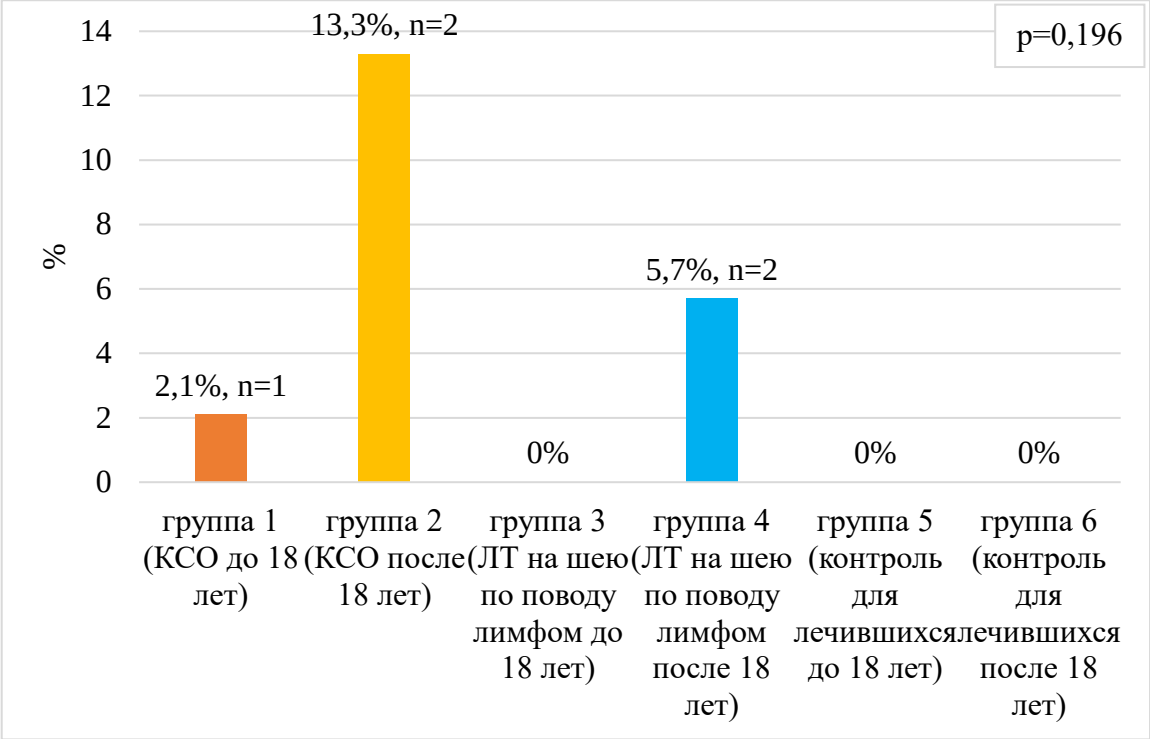
3.1.1.2. Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз был выявлен у одного пациента, перенёсшего КСО в возрасте до 18 лет, а также у четырёх пациентов, получавших КСО или ЛТ на область шеи после 18-летнего возраста. Однако различия в частоте данного осложнения между всеми исследуемыми группами (группы 1-6) достигли уровня статистической значимости (Рисунок 14, Таблица 14).

Во всех зарегистрированных случаях причиной тиреотоксикоза являлась болезнь Грейвса, что подтверждено повышенным титром антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Проведение консервативной терапии тиреостатическими препаратами позволило добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии у всех пациентов.

Медиана времени от завершения ЛТ до развития тиреотоксикоза составила 3 года [1,5; 4,0]. Среди участников контрольных групп случаев тиреотоксикоза зарегистрировано не было.

Дополнительный анализ не выявил статистически значимой связи между развитием тиреотоксикоза и наличием ЛТ в анамнезе, возрастом на момент облучения или полом пациентов.



Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 14 – Распространённость тиреотоксикоза в сравниваемых группах

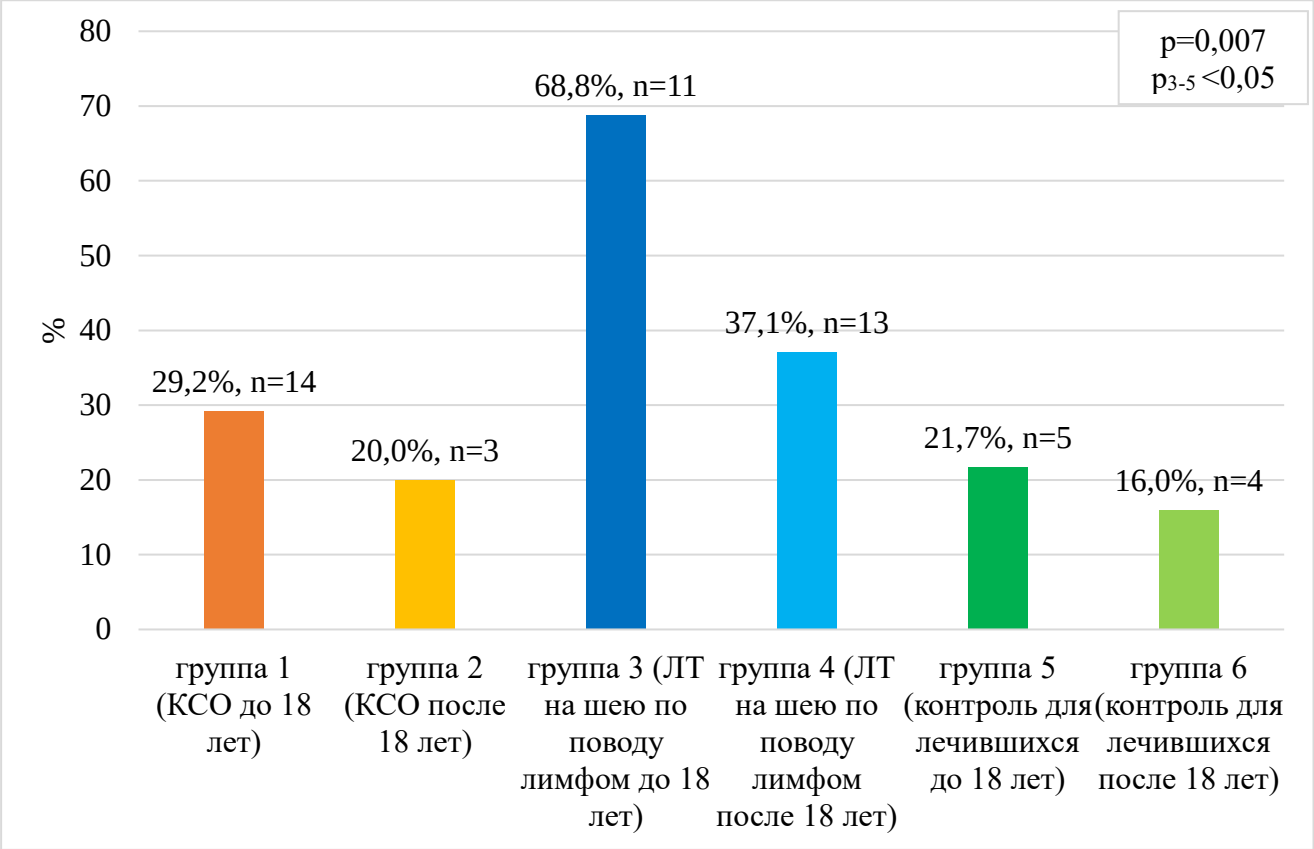
Таблица 14 – Сравнение частоты развития тиреотоксикоза в зависимости от факта лучевой терапии в анамнезе

	ЛТ в анамнезе				**p (точный критерий Фишера)**
	было облучение головы и шеи (группы 1-4) (n=114)		**не было облучения головы и шеи (группы 5-6) (n=48)**		
Тиреотоксикоз	5/114	4,4%	0/48	0%	0,323^
Примечание: Группа 1 – краниоспиальное облучение до 18 лет; Группа 2 – краниоспинальное облучение после 18 лет; Группа 3 – облучение шеи по поводу лимфом до 18 лет; Группа 4 – облучение шеи по поводу лимфом после 18 лет; Группа 5 – контрольная для лечившихся до 18 лет; Группа 6 – контрольная для лечившихся после 18 лет; КСО – краниоспинальное облучение: ЛТ – лучевая терапия					

3.1.1.3. Узловые образования щитовидной железы

Анализ распространённости узлового зоба показал, что наиболее часто данная патология выявлялась у пациентов, получавших ЛТ на область шеи по поводу лимфом, чем у пациентов после КСО как в возрасте до 18 лет, так и после достижения 18-летнего возраста (p=0,007).

Возраст на момент облучения оказывал влияние на вероятность формирования узловых образований ЩЖ. Так, среди пациентов после КСО узловые образования выявлялись у 29,2% лиц, облучённых до 18 лет, и у 20,0% пациентов, получивших лечение в более старшем возрасте. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе больных с лимфомами: распространённость узлового зоба достигала 68,8% при проведении ЛТ до 18 лет и снижалась до 37,1% при облучении после 18 лет. Результаты представлены на Рисунке 15.



Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 15 – Частота узлового зоба в группах КСО и ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом

При оценке ультразвуковых характеристик узлов по классификации EU-TIRADS было установлено, что образования категории EU-TIRADS 2 наиболее часто встречались среди пациентов с лимфомами, подвергшихся ЛТ до 18 лет (43,8%; p=0,002).

Узлы категории EU-TIRADS 3 также чаще выявлялись после ЛТ по поводу лимфом независимо от возраста проведения лечения: их частота составила 37,5% у пациентов, облучённых до 18 лет, и 23,5% у пациентов, получавших лечение в возрасте 18 лет и старше (p=0,093).

Наибольшая распространённость узлов категории EU-TIRADS 4 наблюдалась в группе пациентов после КСО до 18 лет и в группе больных лимфомами, получавших ЛТ на шейно-надключичную область в том же возрастном периоде; в обоих случаях показатель составил 18,8% (p=0,108).

Узлы с наиболее высоким уровнем настороженности (EU-TIRADS 5) чаще регистрировались у пациентов, перенёсших ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом в возрасте 18 лет и старше, где их распространённость достигала 8,8%, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было (p=0,484). Результаты представлены в Таблицах 15-16.

Таблица 15 – Ультразвуковые изменения ЩЖ

Изменение структуры ЩЖ	**Группа 1, n (%)**	**Группа 2, n (%)**	**Группа 3, n (%)**	**Группа 4, n (%)**	**Группа 5, n (%)**	**Группа 6, n (%)**	**p**
EU-TIRADS 1	34 (70,8)	12 (80)	5 (31,3)	22 (64,7)	18 (78,3)	20 (80,0)	0,013^ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{3-6} < 0,05$
Узловой зоб (при УЗИ)	14 (29,2)	3 (20)	11 (68,8)	13 (37,1)	5 (21,7)	4 (16)	0,007***** $p_{3-5} < 0,05$ $p_{3-6} < 0,05$
EU-TIRADS 2	3 (6,3)	2 (13,3)	7 (43,8)	4 (11,8)	2 (8,7)	0	0,002^ $p_{1-3} < 0,05$
EU-TIRADS 3	6 (12,5)	0	6 (37,5)	8 (23,5)	4 (17,4)	4 (16,0)	0,093^
EU-TIRADS 4	9 (18,8)	2 (13,3)	3 (18,8)	6 (17,6)	0	1 (4,0)	0,108^
EU-TIRADS 5	2 (4,2)	0	0	3 (8,8)	0	0	0,484^

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; * – критерий хи-квадрат Пирсона; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; Группа 1 – краниоспиальное облучение до 18 лет; Группа 2 – краниоспинальное облучение после 18 лет; Группа 3 – облучение шеи по поводу лимфом до 18 лет; Группа 4 – облучение шеи по поводу лимфом после 18 лет; Группа 5 – контрольная для лечившихся до 18 лет; Группа 6 – контрольная для лечившихся после 18 лет; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 16 – Структура гистологических диагнозов в структуре узлов EU-TIRADS 5

	группа	**размер узла EU-TIRADS 5**	**Bethesda**	**гистология**
1	1 (КСО до 18 лет)	4 х 4 х 5 мм	ТАПБ не проводилась	папиллярная микрокарцинома
2	1 (КСО до 18 лет)	8 х 8 х 7 мм	V	папиллярный рак pT1(m)N1
3	4 (ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфомы после 18 лет)	4 х 6 х 7 мм	V	папиллярная микрокарцинома
4	4 (ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфомы после 18 лет)	19 х 14 х 24 мм	II	оперативное лечение не проводилось
5	4 (ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфомы после 18 лет)	19 х 18 х 10 мм	II	оперативное лечение не проводилось

Примечание: Bethesda – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC); EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия; ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

Медиана времени от завершения ЛТ до выявления узлового зоба в совокупной выборке пациентов четырёх исследуемых групп составила 11 лет [6; 18,5]. Статистически значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было (p=0,467). В группе 1 медиана периода наблюдения до диагностики узлового зоба составила 13,5 года [9,75; 15,25], в группе 2 — 6 лет [4; 9], в группе 3 — 11 лет [6; 22], а в группе 4 — 10 лет [4,5; 20,5].

Новообразования ЩЖ были зарегистрированы исключительно у пациентов, ранее подвергшихся ЛТ. В контрольных группах случаи верифицированных опухолей ЩЖ отсутствовали.

Доброкачественные опухоли и образования с низким злокачественным потенциалом были выявлены у трёх пациенток. У двух пациенток после КСО, выполненного до 18-летнего возраста, диагностированы фолликулярная аденома размером менее 1 см и неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP) размером более 1 см. Ещё у одной пациентки, получившей ЛТ на область шеи в возрасте 21 года по поводу лимфомы, были обнаружены две фолликулярные аденомы различного размера (менее и более 1 см). В данном наблюдении фолликулярные аденомы сочетались с папиллярной микрокарциномой.

Медиана возраста на момент выявления доброкачественных опухолей и новообразований низкого риска составила 39,5 года [25,5; 40], тогда как медиана латентного периода между проведением ЛТ и их диагностикой достигала 19 лет [11,5; 28,75].

Рак ЩЖ был диагностирован у 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина). Во всех этих случаях это был высокодифференцированный рак ЩЖ (один случай фолликулярного рака, все остальные случаи – папиллярный рак). Четыре случая зарегистрированы у пациенток после КСО, проведённого до 18 лет. При этом опухолевый узел размером более 1 см был выявлен только в одном наблюдении и по результатам гистологического исследования соответствовал фолликулярной карциноме. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов отмечено лишь у одной пациентки с карциномой размером 2 мм.

Ещё один случай рака ЩЖ был выявлен у пациентки, получившей ЛТ в возрасте 21 года, и был представлен папиллярной микрокарциномой. Кроме того, два случая зарегистрированы среди пациентов, проходивших ЛТ по поводу лимфомы в возрасте 18 лет и старше. В одном наблюдении была диагностирована папиллярная микрокарцинома, в другом — папиллярный рак размером 2 см с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Следует отметить, что в последнем случае опухоль была выявлена одновременно с лимфомой.

Медиана возраста на момент диагностики рака щитовидной железы составила 24 года [19; 39], а медиана интервала между окончанием ЛТ и выявлением злокачественного новообразования — 13 лет [10; 21]. Результаты представлены в Таблицах 17-19 и на Рисунках 16-19.

Таблица 17 – Морфологические характеристики выявленных образований ЩЖ

Изменение структуры ЩЖ	**Группа 1, n (%)**	**Группа 2, n (%)**	**Группа 3, n (%)**	**Группа 4, n (%)**	**Группа 5, n (%)**	**Группа 6, n (%)**	**p**
Аденома / образование низкого риска ЩЖ	2 (4,2)	0	0	1 (2,9)	0	0	0,94^
фолликулярная аденома	1 (2)			1 (2,9)			
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	1 (2)						
Рак ЩЖ	4 (8,3)	0	0	3 (8,6)	0	0	0,368^
папиллярный	3 (6,3)			3 (8,6)			
фолликулярный	1 (2)						

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; Группа 1 – краниоспиальное облучение до 18 лет; Группа 2 – краниоспинальное облучение после 18 лет; Группа 3 – облучение шеи по поводу лимфом до 18 лет; Группа 4 – облучение шеи по поводу лимфом после 18 лет; Группа 5 – контрольная для лечившихся до 18 лет; Группа 6 – контрольная для лечившихся после 18 лет; ЩЖ – щитовидная железа

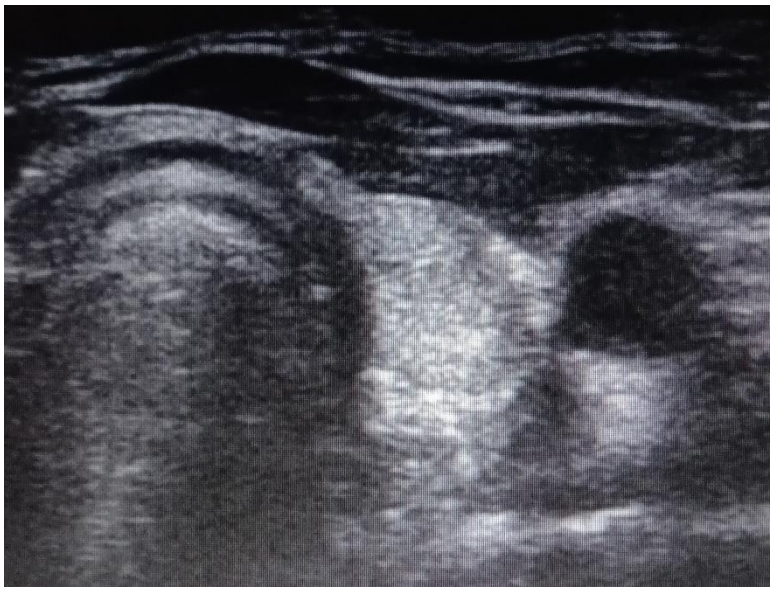


Рисунок 16 – Папиллярный рак, EU-TIRADS 3

Таблица 18 – 7 случаев рака щитовидной железы.

	пол	ЗНО	возраст ЛТ	ПХТ	возраст выявления рака ЩЖ	категория EU-TIRADS	размер узла, мм	категория Bethesda	гистология
1	ж	МБ	10	CCNU, VCR, CDDP	31	3	7x5x6	VI	папиллярный рак, $pT_{1a}N_0$
2	ж	МБ	13	CCNU, VCR, CDDP	23	5	8x8x7	VI	папиллярный рак, $pT1_{a(m)}N_{1b}$
3	ж	МБ	6	CCNU, VCR, CDDP	19	5	4x4x5	-	папиллярный рак, $pT_{1a}N_0$
						5	12x10x9	V	фолликулярный рак, $pT_{1a}N_0$
4	ж	МБ	14	CCNU, VCR, CDDP	24	-*	-*	V	папиллярый рак, $pT_{1a}N_{1b}$
5	ж	ЛХ	21	1OPPA, 8BEACOPP	40	4	6x6	IV	папиллярный рак
6	ж	ЛХ	18	2OEPPA, 1COPDAC	18	5	20x11x14	V	папиллярный рак
7	м	ЛХ	18	8BEACOPP	39	5	4x6x7	V	папиллярный рак

Примечание: * – не было выявлено первичного очага, при УЗИ обнаружены метастатически изменённые лимфоузлы; BEACOPP – блеомицин + этопозид + доксорубицин + циклофосфамид + винкристин + прокарбазин + преднизолон; Bethesda – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC); CDDP – цисплатин; CCNU – ломустин; COPDAC – циклофосфамид + винкристин + преднизолон + дакарбазин; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; OEPA – винкристин + этопозид + преднизолон + доксорубицин; OPPA – винкристин + преднизолон + прокарбазин + доксорубицин; VCR – винкристин; ЗНО – злокачественное новообразование; ЛТ – лучевая терапия; ЛХ – лимфома Ходжкина; МБ – медуллобластома; ПХТ – полихимиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа.

Таблица 19 – 3 случая аденомы/образования низкого риска ЩЖ

	пол	ЗНО	возраст ЛТ	ПХТ	возраст выявления опухоли ЩЖ	категория EU-TIRADS	размер узла, мм	категория Bethesda	гистология
1	ж	НБ	14	CCNU, VCR, CDDP, этопозид, карбоплатин	21	4	6x5x4	IV	фолликулярная аденома
2	ж	МБ	7	-	39	3	40	-*	NIFTP
3	ж	ЛХ	21	1OPPA, 8BEACOPP	40	4	19x9x11	IV	фолликулярная аденома
						4	5x5	-	фолликулярная аденома

Примечания: * – оперативное лечение было проведено ввиду большого объёма ЩЖ (71 см^3) и компрессионного синдрома; BEACOPP – блеомицин + этопозид + доксорубицин + циклофосфамид + винкристин + прокарбазин + преднизолон; Bethesda – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC); CDDP – цисплатин; CCNU – ломустин; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) – неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа; OPPA – винкристин + преднизолон + прокарбазин + доксорубицин; VCR – винкристин; ЗНО – злокачественное новообразование; ЛТ – лучевая терапия; ЛХ – лимфома Ходжкина; МБ – медуллобластома; НБ – нейробластома; ПХТ – полихимиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа.

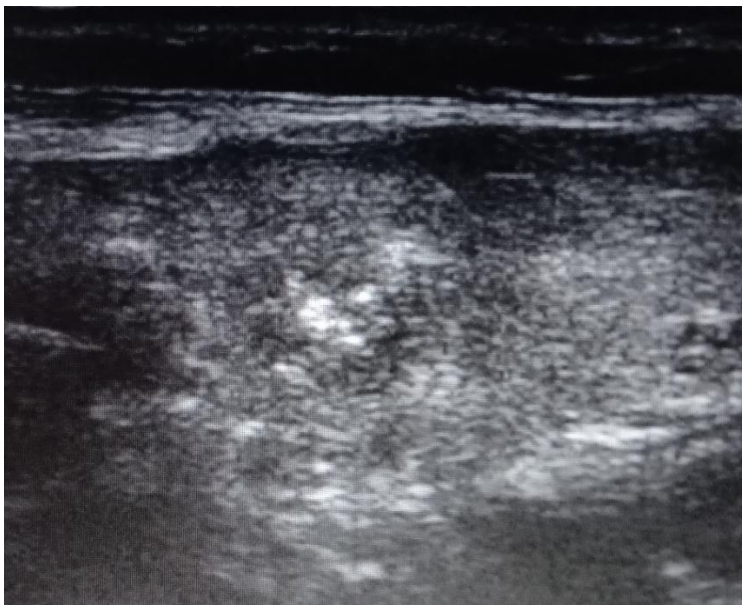


Рисунок 17 – Папиллярный рак EU-TIRADS 5 с метастазами в лимфоузлы

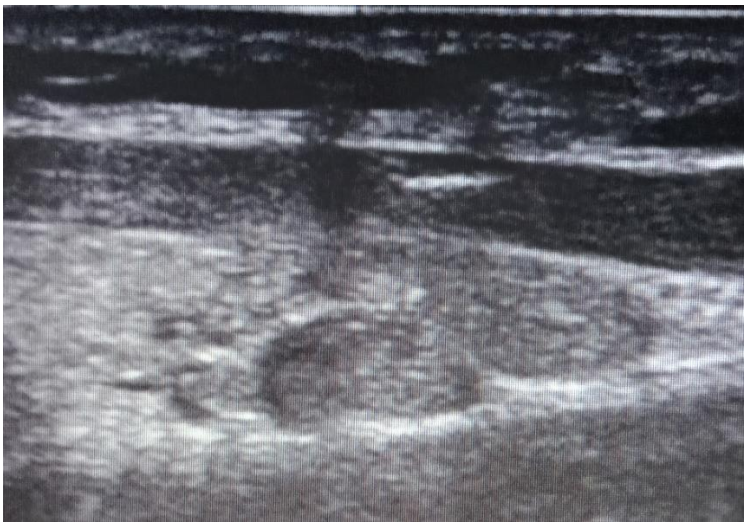


Рисунок 18 – Метастазы в лимфоузлы при папиллярном раке EU-TIRADS 5

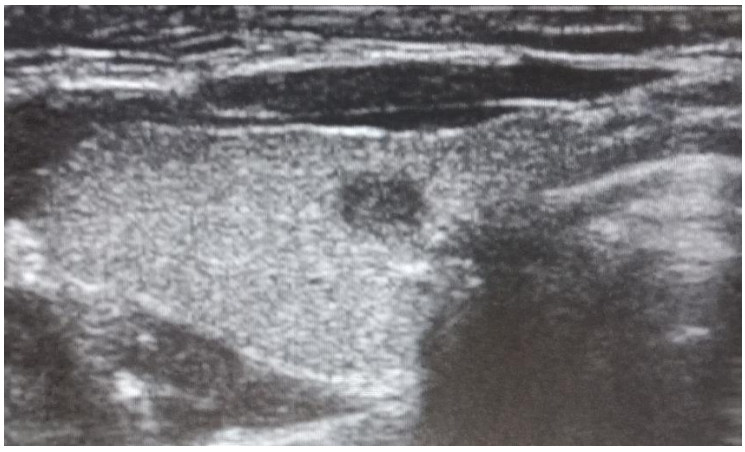


Рисунок 19 – Фолликулярная аденома EU-TIRADS 4

Таким образом, проведение ЛТ независимо от её варианта — как КСО, так облучения области шеи при лимфоме — сопровождалось статистически значимым увеличением частоты узлового зоба по сравнению с контрольной группой (p=0,04). Аналогичная закономерность была выявлена в отношении узловых образований категории EU-TIRADS 4, распространённость которых также оказалась достоверно выше среди пациентов, подвергшихся лучевому воздействию (p=0,005).

Согласно результатам расчёта отношения шансов, риск формирования узлов ЩЖ после ЛТ был в 2,434 раза выше по сравнению с лицами, не подвергавшимися облучению (95% ДИ: 1,072–5,523). Для узлов категории EU-TIRADS 4 величина отношения шансов достигала 10,108 (95% ДИ: 1,316–77,637), что свидетельствует о существенном увеличении вероятности их развития после ЛТ.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимой связи средней силы между фактом проведения ЛТ в анамнезе и выявлением узловых образований категории EU-TIRADS 4 (V Крамера=0,212; p=0,005). Результаты представлены в Таблицах 20-21.

Таблица 20 – Ультразвуковые изменения ЩЖ в зависимости от наличия ЛТ в анамнезе

Изменение структуры ЩЖ	**ЛТ в анамнезе**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	облучение головы и шеи в анамнезе (n = 113)**		**группа контроля (n = 48)**			
EU-TIRADS 1	73/113	64,6%	38/48	9,2%	0,093*	2,1; 0,9–4,6
EU-TIRADS 2	16/113	14,2%	2/48	4,2%	0,099^	3,8; 0,8–17,2
EU-TIRADS 3	20/113	17,7%	8/48	16,7%	1,000^	1,1; 0,4–2,6
EU-TIRADS 4	20/113	17,7%	1/48	2,1%	**0,005^**	10,1; 1,3–77,6
EU-TIRADS 5	5/113	4,4%	0/48	0%	0,323^	
	n = 114**		**n = 48**			
Узловой зоб (при УЗИ)	41/114	36,0%	9/48	18,8%	**0,04***	2,4; 1,1–5,5

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; * – критерий хи-квадрат Пирсона; ** – в одном случае выявленный узел в ЩЖ не описан по категории EU-TIRADS; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; ЛТ – лучевая терапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 21 – Морфологические характеристики узлов щитовидной железы в зависимости от наличия лучевой терапии в анамнезе

Изменение структуры ЩЖ	**ЛТ в анамнезе**				**p**
	облучение головы и шеи в анамнезе (n = 114)		**группа контроля (n = 48)**		
Аденома / образование низкого риска ЩЖ	3/114	2,6%	0/48	0%	0,555^
фолликулярная аденома	2	1,8%			
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	1	0,9%			
Рак ЩЖ	7/114	6,1%	0/48	0%	0,105^
папиллярный	6	5,2%			
фолликулярный	1	0,9%			
Примечание: ^ – точный критерий Фишера; ЛТ – лучевая терапия; ЩЖ – щитовидная железа					

У пациентов, получавших ЛТ на шейно-надключичную область по поводу лимфом, узловой зоб выявлялся достоверно чаще, чем после КСО (p=0,032). Кроме того, в данной группе была отмечена более высокая распространённость узловых образований категории EU-TIRADS 3 (p=0,013).

Напротив, сохранение нормальной УЗ структуры ЩЖ (EU-TIRADS 1) чаще регистрировалось после КСО, причём различия между группами достигали статистической значимости (p=0,048). Результаты представлены в Таблицах 22-23.

Таблица 22 – Ультразвуковые изменения щитовидной железы в зависимости от области облучения

Изменение структуры ЩЖ	**Вариант ЛТ**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	КСО (n = 63)		**ЛТ на шейно-надключичную область при лимфоме (n = 50**)**			
EU-TIRADS 1	46/63	73,0%	27/50	54,0%	**0,048***	2,3; 1,1–5,1

Продолжение Таблицы 22

EU-TIRADS 2	5/63	7,9%	11/50	22,0%	0,055^	3,3; 1,1–10,2
EU-TIRADS 3	6/63	9,5%	14/50	28,0%	**0,013**^	3,7; 1,3–10,5
EU-TIRADS 4	11/63	17,5%	9/50	18,0%	1,000^	1,0; 0,4–2,7
EU-TIRADS 5	2/63	3,2%	3/50	6,0%	0,653^	1,9; 0,3–12,1
	n = 63		**n = 51****			
Узловой зоб (при УЗИ)	17/63	27,0%	24/51	47,1%	**0,032***	2,4; 1,1–5,3

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; * – критерий хи-квадрат Пирсона; ** – один из выявленных узлов не был описан по категории EU-TIRADS; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 23 – Морфологические характеристики узлов щитовидной железы в зависимости от области облучения

Изменение структуры ЩЖ	**Вариант ЛТ**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	КСО (n = 63)		**ЛТ на шейно-надключичную область при лимфоме (n = 51)**			
Аденома / образование низкого риска ЩЖ	2/63	3,2%	1/51	2,0%	1,000^	1,6; 0,1–18,6
фолликулярная аденома	1/63	1,6%	1/51	2,0%		
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	1/63	1,6%	0			
Рак ЩЖ	4/63	6,3%	3/51	5,9%	1,000^	1,1; 0,2–5,1
папиллярный	3/63	4,8%	3/51	5,9%		
фолликулярный	1/63	1,6%	0			

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия; ЩЖ – щитовидная железа

3.1.2. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы в зависимости от возраста облучения

3.1.2.1. Гипотиреоз

У пациентов, подвергшихся ЛТ в возрасте до 18 лет, гипотиреоз выявлялся достоверно чаще, чем у лиц, получивших облучение в более старшем возрасте ($p<0,001$). Согласно результатам расчёта отношения шансов, проведение лучевой терапии до 18 лет ассоциировалось с увеличением риска развития гипотиреоза в 8,92 раза (95% ДИ: 3,79–21,05). Сила выявленной взаимосвязи была расценена как относительно высокая (V Крамера = 0,515) (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение частоты развития гипотиреоза в зависимости от возраста облучения

	Возраст ЛТ				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	ЛТ до 18 лет (n=64)		**ЛТ в 18 лет и позже (n=49)**			
Гипотиреоз	50/64	78,1%	14/49	28,6%	**<0,001***	8,93 ; 3,79-21,05
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона; ЛТ – лучевая терапия						

Для оценки прогностической значимости возраста на момент облучения был выполнен ROC-анализ, включавший пациентов после КСО и ЛТ по поводу лимфом. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,799±0,042 (95% ДИ: 0,716–0,882), что свидетельствует о хорошей диагностической ценности модели (Рисунок 20). Полученные результаты были статистически значимыми ($p<0,001$).

Оптимальным пороговым значением возраста, определённым по точке cut-off, оказалось 17,5 лет. Таким образом, проведение ЛТ в возрасте младше 17,5 лет было связано с высокой вероятностью последующего развития гипотиреоза. Чувствительность разработанной модели составила 78,1%, а специфичность — 71,4%.

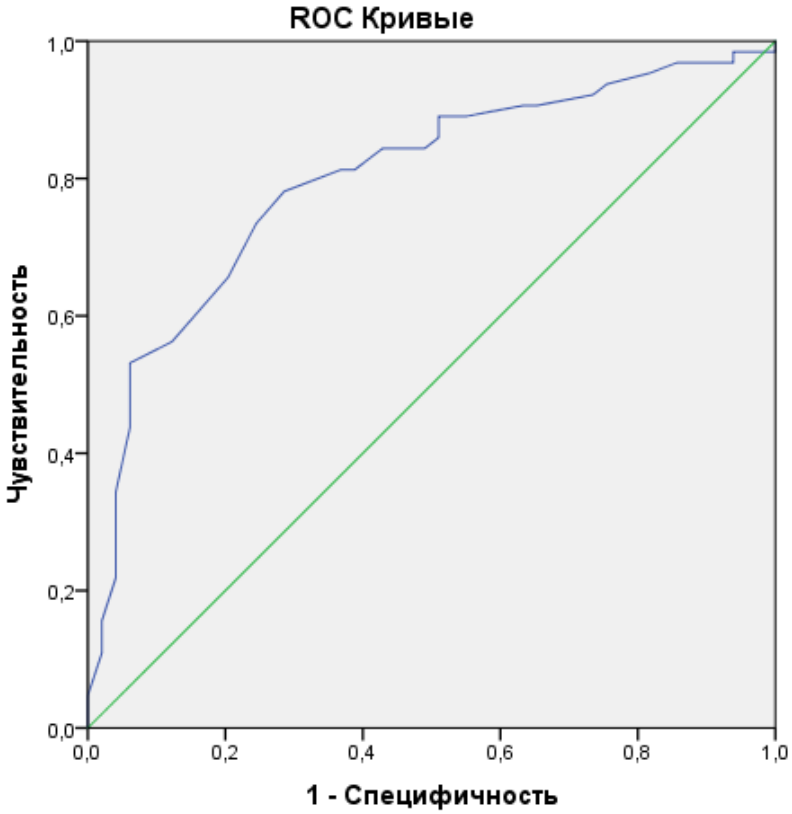


Рисунок 20 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза послелучевого гипотиреоза в зависимости от возраста облучения

3.1.2.2. Тиреотоксикоз

Дополнительный анализ не выявил статистически значимой связи между вероятностью развития тиреотоксикоза и возрастом на момент облучения (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение частоты тиреотоксикоза в зависимости от возраста облучения

	Возраст ЛТ				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	ЛТ до 18 лет (n=64)		**ЛТ в 18 лет и позже (n=50)**			
Тиреотоксикоз	1/64	1,6%	4/50	8,0%	0,167^	0,18 ; 0,02-1,69
Примечание: ^точный критерий Фишера; ЛТ – лучевая терапия						

3.1.2.3. Узловые образования щитовидной железы

Анализ влияния возраста на момент проведения ЛТ показал, что у пациентов, получивших облучение до достижения 18-летнего возраста, независимо от его вида (КСО или ЛТ на шейно-надключичную область), узловой зоб выявлялся чаще, чем у лиц, подвергшихся облучению в

более старшем возрасте. Распространённость узлового зоба в данной группе пациентов, кто был облучён до 18 лет, составила 39,1%.

Кроме того, среди пациентов, облучённых до 18 лет, отмечалась тенденция к более высокой частоте выявления узловых образований категорий EU-TIRADS 2, EU-TIRADS 3 и EU-TIRADS 4, а также доброкачественных опухолей и новообразований с низким злокачественным потенциалом. Однако статистически значимых различий по указанным показателям между сравниваемыми группами установлено не было (Таблицы 26-27).

Таблица 26 – Ультразвуковые изменения щитовидной железы в зависимости от возраста облучения

Изменение структуры ЩЖ	**Возраст ЛТ**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	ЛТ до 18 лет (n = 64)		**ЛТ после 18 лет (n = 49**)**			
EU-TIRADS 1	39/64	60,9%	34/49	69,4%	0,429*	1,5; 0,7–3,2
EU-TIRADS 2	10/64	15,6%	6/49	12,2%	0,787^	1,3; 0,4–3,9
EU-TIRADS 3	12/64	18,8%	8/49	16,3%	0,807^	1,2; 0,4–3,2
EU-TIRADS 4	12/64	18,8%	8/49	16,3%	0,807^	1,2; 0,4–3,2
EU-TIRADS 5	2/64	3,1%	3/49	6,1%	0,651^	2,0; 0,3–12,6
	n = 64	**n = 50****				
Узловой зоб (при УЗИ)	25/64	39,1%	16/50	32,0%	0,556*	1,4; 0,4–4,9

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; * – критерий хи-квадрат Пирсона ** – в одном случае выявленный узел ЩЖ не был описан по категории EU-TIRADS; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; ЛТ – лучевая терапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 27 – Морфологические характеристики выявленных образований щитовидной железы в зависимости от возраста облучения

Изменение структуры ЩЖ	**Возраст ЛТ**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	ЛТ до 18 лет (n = 64)		**ЛТ после 18 лет (n = 50)**			
Аденома / образование низкого риска ЩЖ	2/64	3,1%	1/50	2,0%	1,000^	1,6; 0,1–17,9
фолликулярная аденома	1/64	1,6%	1/50	2%		
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	1/64	1,6%	0/50			

Продолжение Таблицы 27

Рак ЩЖ	4/64	6,3%	3/50	6,0%	1,000^	1,0; 0,2–4,9
папиллярный	3/64	4,7%	3/50			
фолликулярный	1/64	1,6%	0/50			
Примечание: ^ – точный критерий Фишера; ЛТ – лучевая терапия; ЩЖ – щитовидная железа						

3.1.3. Распространённость функциональных нарушений и узлов щитовидной железы в зависимости от пола

3.1.3.1. Гипотиреоз

При стратификации пациентов по полу более высокая частота гипотиреоза наблюдалась среди женщин. Однако выявленные различия не достигли статистической значимости (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнение частоты развития гипотиреоза в зависимости от пола

	Пол				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	женщины (n=65)		**мужчины (n=48)**			
Гипотиреоз	39/65	60,0%	26/48	52,4%	0,568*	1,27 ; 0,60-2,70
Примечание: * – Хи-квадрат Пирсона						

3.1.3.2. Тиреотоксикоз

Дополнительный анализ не выявил статистически значимой связи между развитием тиреотоксикоза и полом пациентов (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение частоты тиреотоксикоза в зависимости от пола

	Пол				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	женщины (n=66)		**мужчины (n=48)**			
Тиреотоксикоз	4/66	6,1%	1/48	2,1%	0,396^	3,03 ; 0,33-28,03
Примечание: ^ – точный критерий Фишера						

3.1.3.3. Узловые образования щитовидной железы

При анализе зависимости частоты узловых образований ЩЖ от пола было установлено, что узловой зоб статистически значимо чаще выявлялся у женщин по сравнению с мужчинами

(p=0,001). Среди пациенток также отмечалась более высокая распространённость узловых образований категорий EU-TIRADS 3 и EU-TIRADS 4 (в обоих случаях p=0,027). В противоположность этому, отсутствие структурных изменений ЩЖ (EU-TIRADS 1) достоверно чаще наблюдалось у мужчин (p=0,009).

Расчёт отношения шансов показал, что у женщин вероятность формирования узловых образований ЩЖ после ЛТ была в 4,078 раза выше, чем у мужчин (95% ДИ: 1,707–9,743). Между полом пациентов и наличием узлового зоба выявлена статистически значимая связь средней силы (V Крамера=0,306; p=0,001).

Кроме того, женский пол ассоциировался с повышенной частотой выявления узлов категорий EU-TIRADS 3 и EU-TIRADS 4. Вероятность обнаружения образований данных категорий после ЛТ у женщин была выше в 3,592 раза по сравнению с мужчинами (95% ДИ: 1,116–11,559). В то же время у мужчин вероятность сохранения нормальной эхоструктуры ЩЖ (EU-TIRADS 1) после облучения оказалась в 3,257 раза выше, чем у женщин (95% ДИ: 1,392–7,623). Связь между полом и характеристикой ЩЖ при УЗИ была статистически значимой, однако её сила оценивалась как слабая (V Крамера=0,262; p=0,001) (Таблицы 30-31).

Таблица 30 – Ультразвуковые изменения щитовидной железы у облучённых пациентов в зависимости от пола

Изменение структуры ЩЖ	**Пол**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	Женщины (n = 65)**		**Мужчины (n = 48)**			
EU-TIRADS 1	35/65	53,8%	38/48	79,2%	**0,009***	3,3; 1,4–7,6
EU-TIRADS 2	12/65	18,5%	4/48	8,3%	0,174^	2,5; 0,8–8,3
EU-TIRADS 3	16/65	24,6%	4/48	8,3%	**0,027^**	3,6; 1,1–11,6
EU-TIRADS 4	16/65	24,6%	4/48	8,3%	**0,027^**	3,6; 1,1–11,6
EU-TIRADS 5	4/65	6,2%	1/48	2,1%	0,393^	3,1; 0,3–28,5
	n = 66**		**n = 48**			
Узловой зоб (при УЗИ)	32/66	48,5%	9/48	18,8%	**0,001***	4,1; 1,7–9,7

Примечание: ^ – точный критерий Фишера; * – критерий хи-квадрат Пирсона; ** – в одном случае выявленный узел не был описан по категории TIRADS; EU-TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 31 – Морфологические характеристики узлов щитовидной железы у облученных пациентов в зависимости от пола

Изменение структуры ЩЖ	**Пол**				**p**	**ОШ; 95% ДИ**
	Женщины (n = 66)		**Мужчины (n = 48)**			
Аденома / образование низкого риска ЩЖ	3/66	4,5%	0/48	0%	0,262^	
фолликулярная аденома	2/66	3%				
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	1/66	1,5%				
Рак ЩЖ	6/66	9,1%	1/48	2,1%	0,236^	4,7; 0,5–40,4
папиллярный	5/66	7,6%	1/48	2,1%		
фолликулярный	1/66	1,5%				
Примечание: ^ – точный критерий Фишера; ЩЖ – щитовидная железа						

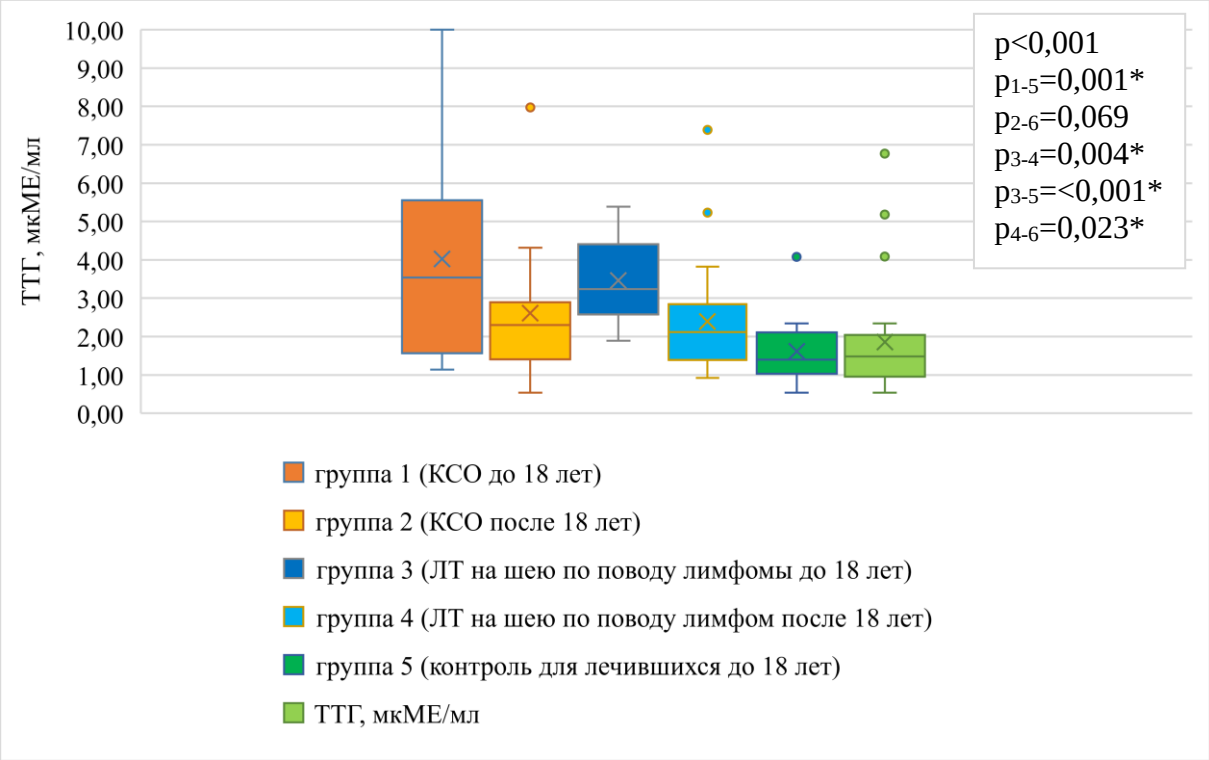
3.1.4. Уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина и объём щитовидной железы в сравниваемых группах

3.1.4.1. Уровни тиреотропного гормона

По сравнению с контрольной группой концентрация ТТГ была выше у пациентов, перенёсших ЛТ независимо от её вида и возраста проведения. Наиболее выраженные различия наблюдались в группах пациентов, получавших КСО и ЛТ на область шеи до 18-летнего возраста ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Аналогичная тенденция сохранялась и среди пациентов, подвергшихся облучению в возрасте после 18 лет, однако статистическая значимость различий была менее выраженной ($p=0,069$ для группы КСО и $p=0,023$ для группы ЛТ на область шеи).

При сравнении групп, получавших ЛТ на шейно-надключичную область в разные возрастные периоды, было установлено, что уровень ТТГ был достоверно выше у пациентов, облучённых до достижения 18-летнего возраста, чем у лиц, получивших лечение в более старшем возрасте (p=0,004) (Рисунок 21).

Пациенты, принимавшие левотироксин, были исключены из анализа. Уровни ТТГ и св. Т4 оценивались только у пациентов без функциональных нарушений ЩЖ в анамнезе.



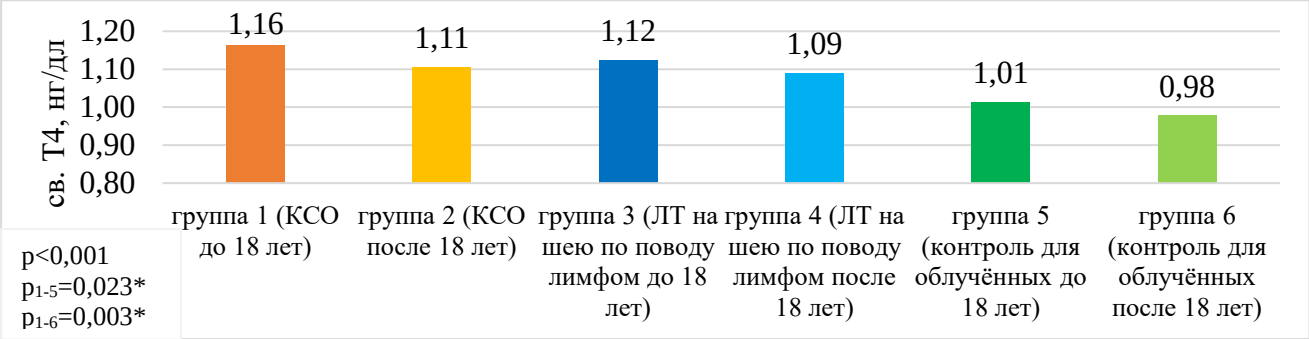
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Рисунок 21 – Уровень ТТГ в зависимости от лучевой терапии и возраста облучения в сравнении с контрольными группами

3.1.4.2. Уровни свободного тироксина

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), уровень св. Т4 был статистически значимо выше у пациентов, получивших ЛТ до достижения 18-летнего возраста, по сравнению с лицами, подвергшимися облучению в более старшем возрасте (p=0,001).

Наименьшие значения св. Т4, остававшиеся при этом в пределах референсного диапазона, были зарегистрированы в контрольных группах. Однако достоверные различия по данному показателю выявлены лишь при сравнении пациентов, перенёсших КСО до 18 лет, с соответствующей контрольной группой (p=0,023) (Рисунок 22).



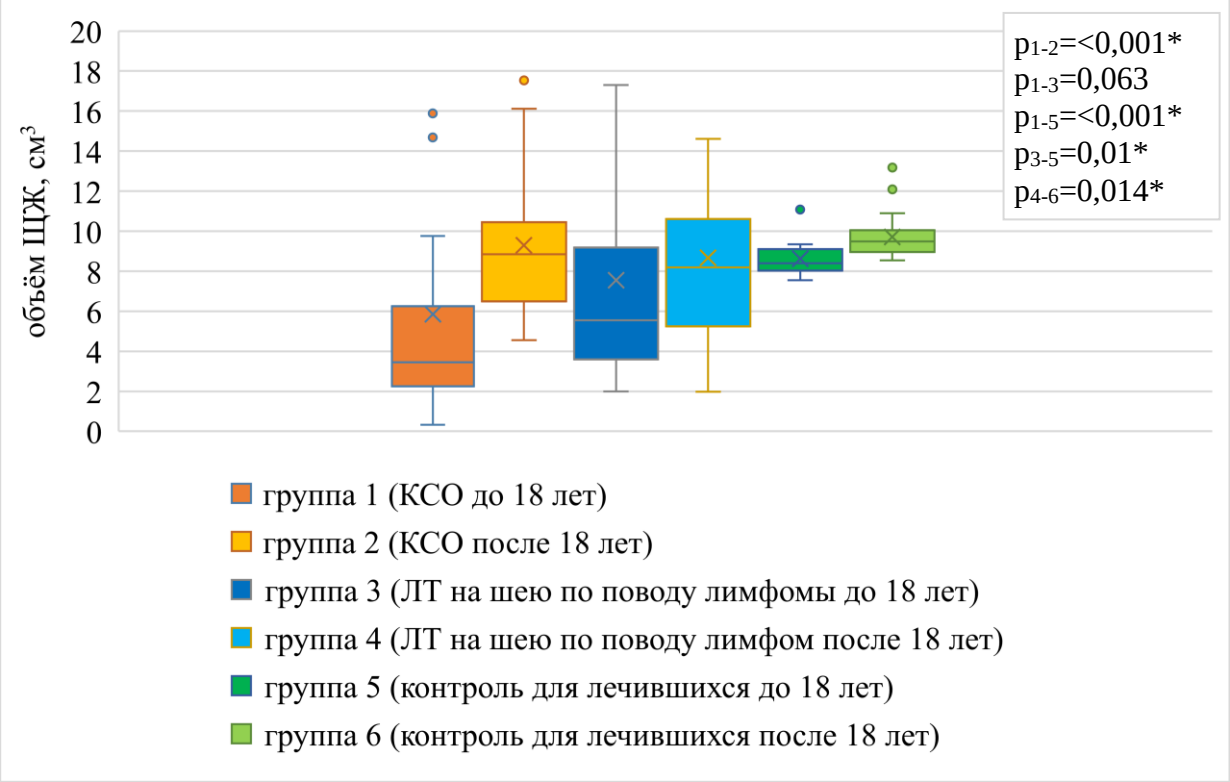
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Рисунок 22 – Уровень св. Т4 в зависимости от лучевой терапии и возраста облучения в сравнении с контрольными группами

3.1.4.3. Объём щитовидной железы

Анализ объёма ЩЖ показал, что у пациентов, перенёсших КСО до достижения 18-летнего возраста, данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, получившими облучение после 18 лет (p<0,001).

Кроме того, достоверное уменьшение объёма ЩЖ было выявлено у пациентов после КСО, выполненного до 18 лет, а также у всех пациентов, получавших ЛТ на область шеи, по сравнению с соответствующими контрольными группами ($p_{1–5}$<0,001; $p_{3–5}$=0,01; $p_{4–6}$=0,014) (Рисунок 23).



Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).

Рисунок 23 – Объём щитовидной железы у участников сравниваемых групп

3.1.5. Прогностическая модель для послелучевого гипотиреоза

Для оценки вероятности развития гипотиреоза после облучения области головы и шеи была построена прогностическая модель на основе бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора переменных методом исключения была получена итоговая регрессионная функция (1), включающая четыре предиктора.

Математически модель (1) имеет следующий вид:

$$P = 1/(1+e^{-z})$$

$$z = 0{,}68 + 1{,}14*X_{\text{обл.облучения}} + 0{,}90*X_{\text{пол}} - 0{,}11*X_{\text{возр.облуч.}} + 0{,}60*X_{\text{ЛТ >25 Гр}} \quad (1)$$

где P – вероятность гипотиреоза (в долях единицы)

$X_{\text{обл.облучения}}$ – область облучения (1 – КСО; 0 – ЛТ на шейно-надключичную область при лимфоме)

$X_{\text{пол}}$ – пол (1 – женский; 0 – мужской)

$X_{\text{возр.облуч}}$ – возраст облучения (лет)

$X_{\text{ЛТ >25 Гр}}$ – ЛТ в суммарной дозе более 25 Гр (1 – более 25 Гр; 0 – менее 25 Гр)

Полученная модель оказалась статистически значимой ($p<0{,}001$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, включённые в модель предикторы объясняют 36,2% вариабельности зависимой переменной.

Интерпретация коэффициентов регрессии показала, что проведение КСО, женский пол и суммарная доза лучевой терапии более 25 Гр ассоциированы с увеличением риска развития гипотиреоза. В то же время увеличение возраста на момент проведения ЛТ связано со снижением вероятности развития послелучевого гипотиреоза (Таблица 32).

Таблица 32 – Оценка связи предикторов прогностической модели (1) с шансами выявления послелучевого гипотиреоза.

Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
область облучения (КСО в большей степени увеличивает риск гипотиреоза по сравнению с облуяением шейно-надключичной области при лимфоме)	4,81 (2,16-10,73)	<0,001	3,12 (1,16-8,45)	0,025
женский пол	1,38 (0,65-2,93)	0,402	2,45 (0,92-6,54)	0,074
возраст облучения	0,89 (0,85-0,94)	<0,001	0,90 (0,84-0,95)	0,001
ЛТ >25 Гр	1,32 (0,52-3,34)	0,556	1,82 (0,60-5,57)	0,291
Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия				

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P (1). Полученная кривая представлена на Рисунке 24.

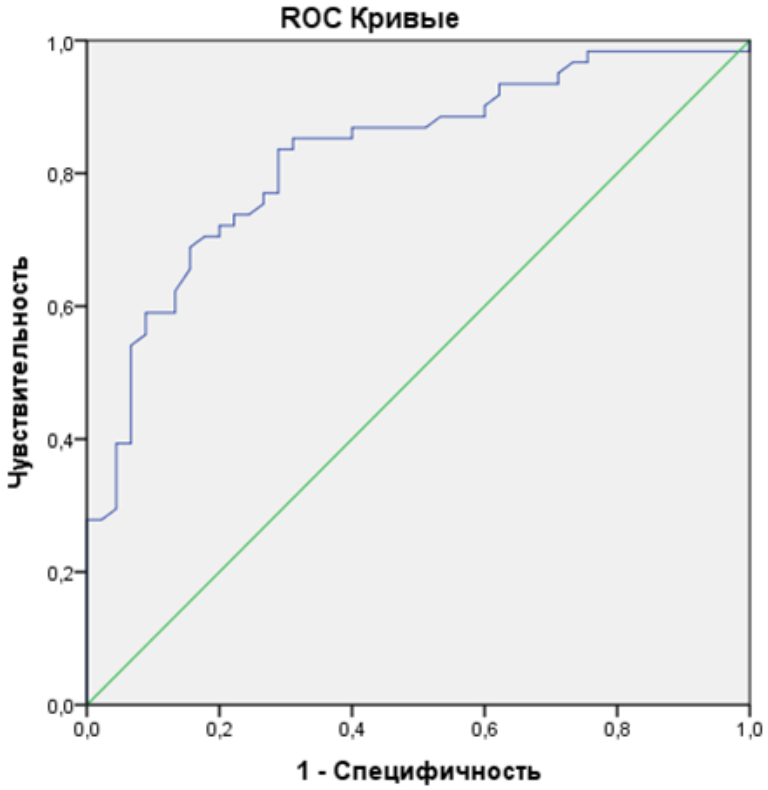


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза послелучевого гипотиреоза от значения логистической функции P (1)

Площадь под ROC-кривой для разработанной модели составила 0,83±0,04 (95% ДИ: 0,75–0,91), что свидетельствует о хорошей прогностической способности. Оптимальное пороговое значение вероятности, рассчитанное по функции логистической регрессии, соответствовало P = 0,509.

При значении P ≥0,509 пациент относился к группе высокого риска развития послелучевого гипотиреоза, тогда как при P <0,509 прогнозировалась низкая вероятность данного исхода.

Чувствительность модели составила 83,6% (51 правильно классифицированный случай из 61 пациента с гипотиреозом), специфичность — 71,1% (32 корректно классифицированных случая отсутствия гипотиреоза из 45 наблюдений без данного исхода).

Прогностические значения были рассчитаны для всей исследуемой выборки пациентов, после чего проведено сопоставление результатов моделирования с фактическими клиническими данными. Полученные данные позволили интерпретировать значения функции P как индивидуальную вероятность развития гипотиреоза, на основании чего была сформирована таблица соответствия прогноза и наблюдаемого исхода, которая приведена ниже (Таблица 33).

Таблица 33 – Перевод величины прогноза в вероятность развития гипотиреоза

Прогноз гипотиреоза	**Гипотиреоз**		**Доля**
	нет	**есть**	
≤0,371	20	7	25,9%
0,371-0,619	16	10	38,5%
0,620-0,788	7	20	74,1%
более 0,788	2	24	92,3%

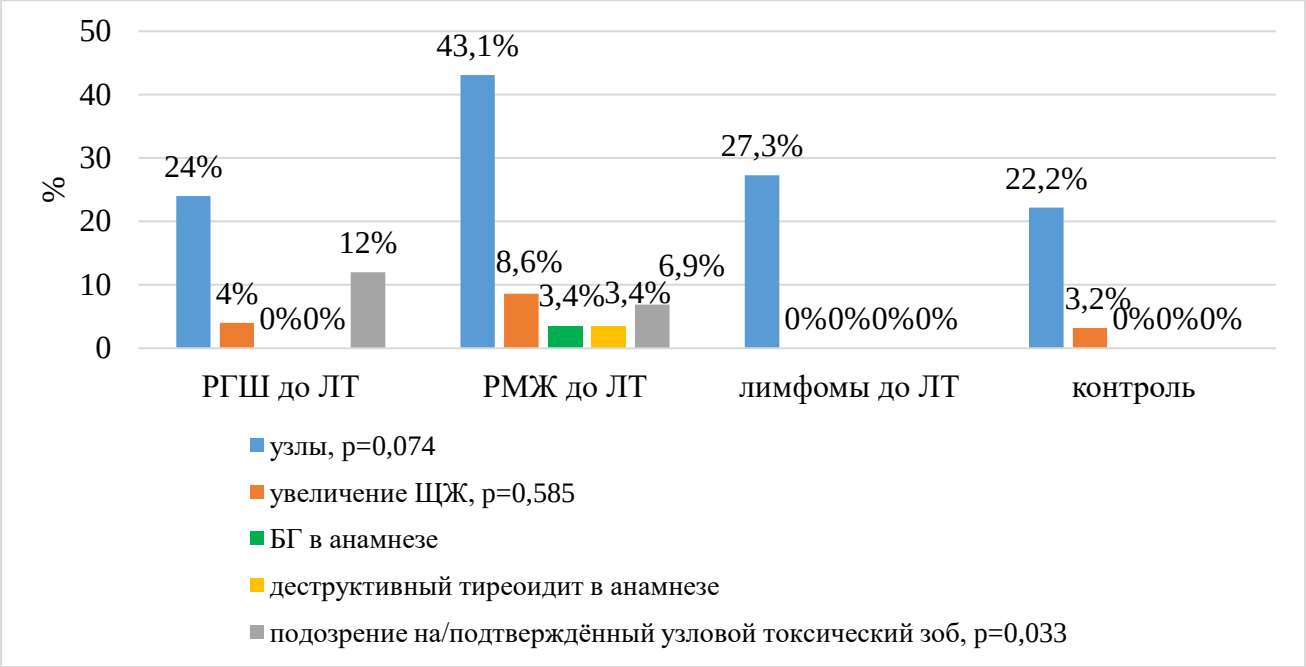
3.2. Проспективная часть. Последствия лучевой терапии со стороны щитовидной железы в раннем периоде после лучевой терапии

3.2.1. Состояние щитовидной железы до начала лучевой терапии

До начала ЛТ у пациенток с РМЖ узловые образования ЩЖ выявлялись чаще по сравнению с другими исследуемыми группами (43,1%), однако статистически значимых различий между группами установлено не было (p=0,074; критерий χ^2 Пирсона). При этом примерно у пятой части пациентов (19%) размеры узлов превышали 1 см. Наибольшая частота крупных узловых образований (>1 см) наблюдалась у пациентов с РМЖ и РГШ (19% и 16% соответственно), однако выявленные различия также не достигали уровня статистической значимости (p=0,075; точный критерий Фишера).

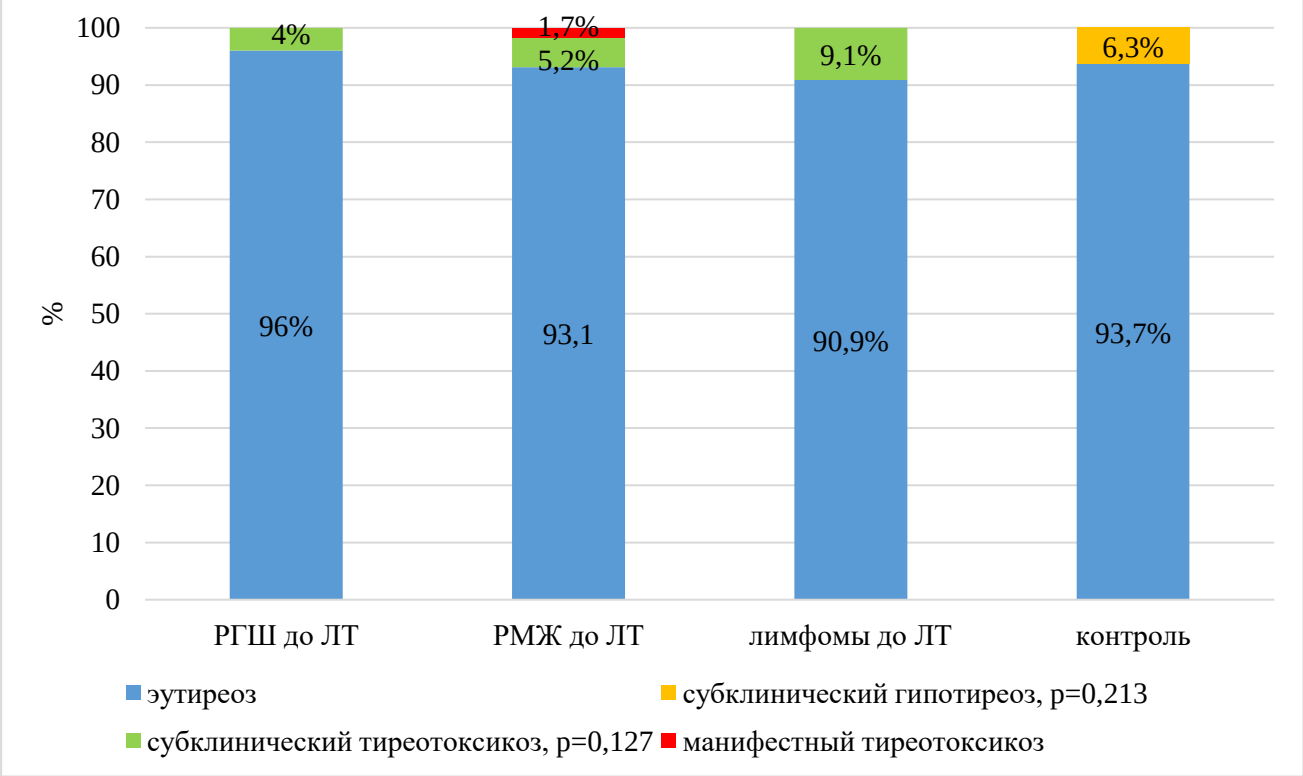
Согласно критериям включения, пациенты с манифестным или субклиническим гипотиреозом были исключены из выборки, в связи с чем до начала ЛТ случаи гипотиреоза в исследуемых группах не регистрировались. Тиреотоксикоз до начала лечения был выявлен у 4 пациенток с РМЖ, у 1 пациента с РГШ и у 1 пациента с лимфомой, тогда как в контрольной группе подобных случаев не отмечено (p=0,08; точный критерий Фишера).

Особого внимания заслуживает сочетание узловых образований ЩЖ более 1 см с признаками субклинического тиреотоксикоза по результатам лабораторных исследований, либо уровнем ТТГ на нижней границе нормы до начала ЛТ, что расценивалось как возможное наличие функциональной автономии ЩЖ. Подобные изменения чаще встречались у пациентов с РГШ и РМЖ, при этом различия между группами оказались статистически значимыми (p=0,033; точный критерий Фишера) (Рисунки 25-26).



Примечание: * – подозрение на узловой токсический зоб расценивалось как сочетание узла ≥1 см с субклиническим тиреотоксикозом или с уровнем ТТГ в нижнем диапазоне референсного интервала; БГ – болезнь Грейвса; ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 25 – Структура функциональных и структурных нарушений щитовидной железы у всех пациентов до ЛТ и в контрольной группе

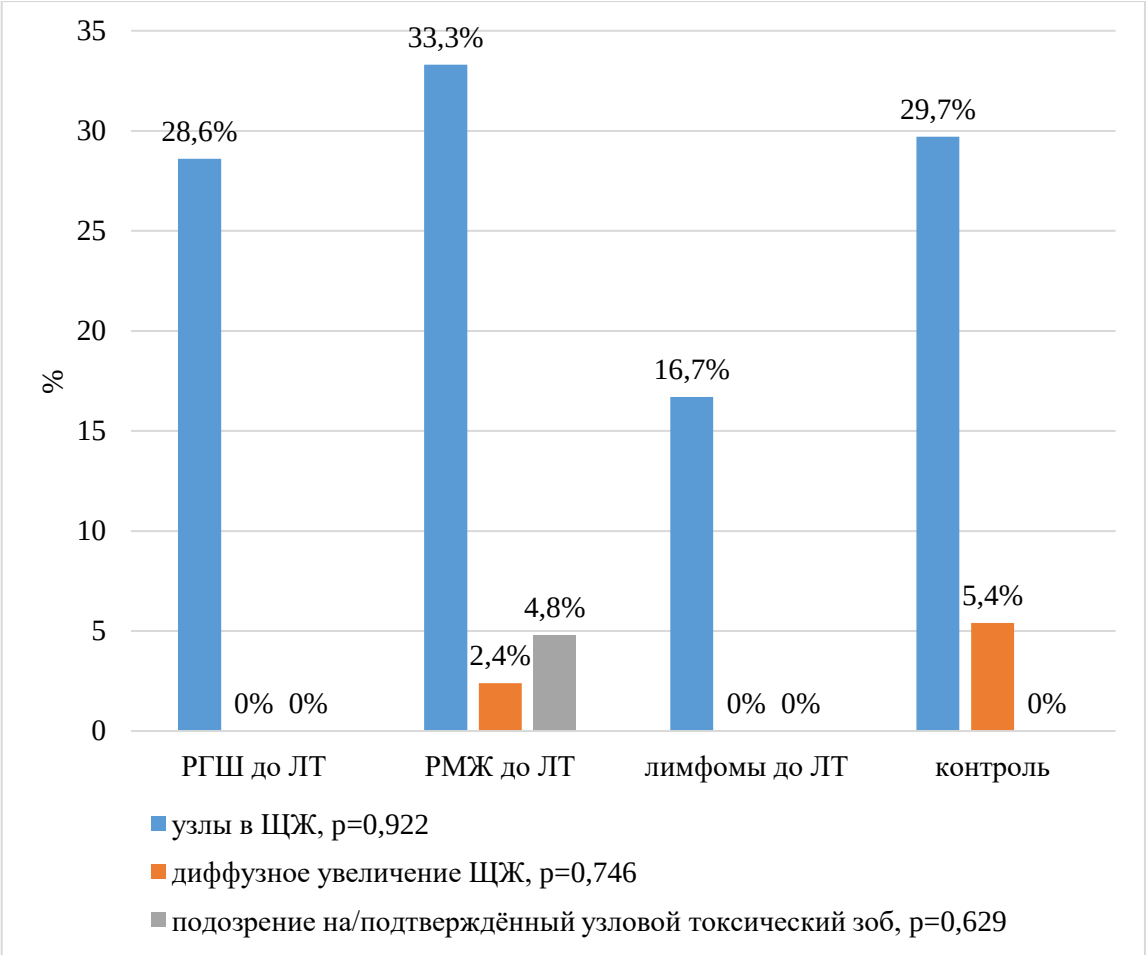


Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

Рисунок 26 – Функциональное состояние щитовидной железы у всех пациентов перед ЛТ в сравнении с контрольной группой

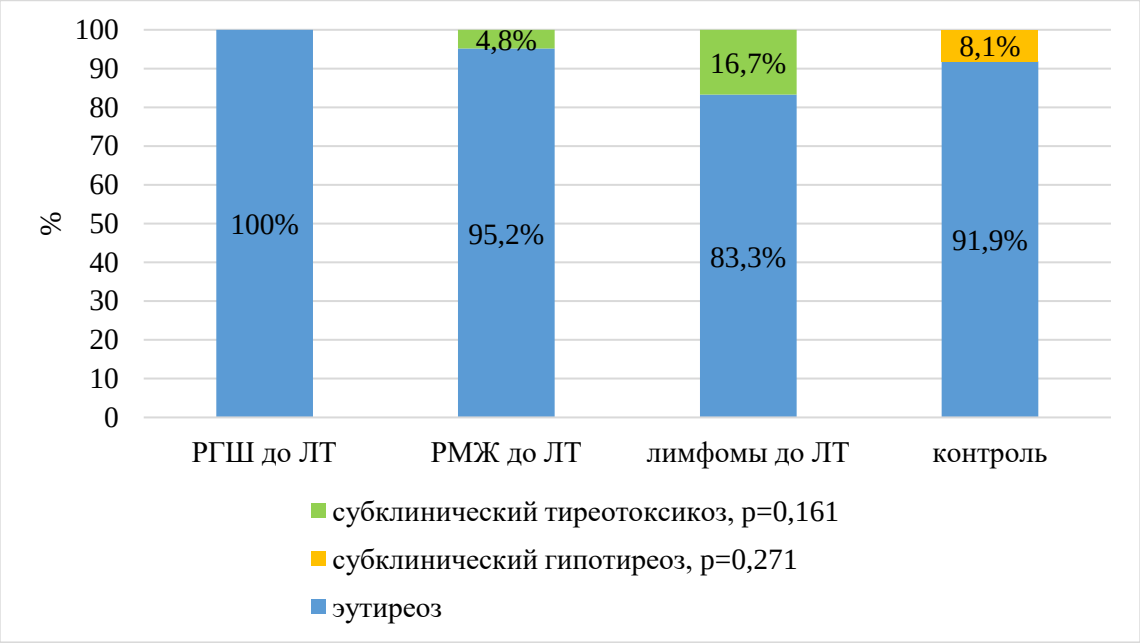
После проведения стандартизации по полу и возрасту, а также исключения из анализа пациентов, ранее наблюдавшихся у эндокринолога, различия в частоте выявления узлового зоба между основными группами практически нивелировались. В то же время узловые образования размером более 1 см стали чаще диагностироваться у пациентов с лимфомами по сравнению с остальными исследуемыми когортами (Рисунок 27).

При этом показатели распространённости тиреотоксикоза и гипотиреоза, а также частота узлового токсического/подозрения на него и диффузного эутиреоидного зоба существенных изменений не претерпели и оставались сопоставимыми между группами (Рисунок 28).



Примечание: * – подозрение на узловой токсический зоб расценивалось как сочетание узла ≥1 см с субклиническим тиреотоксикозом или с уровнем ТТГ в нижнем диапазоне референсного интервала; ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 27 – Структурные нарушения щитовидной железы у пациенток до 50 лет до начала ЛТ в сравнении с контрольной группой



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

Рисунок 28 – Функциональное состояние щитовидной железы перед ЛТ у пациенток до 50 лет до начала ЛТ в сравнении с контрольной группой

У всех пациентов с тиреотоксикозом, выявленным до начала ЛТ, ранее проводилась ПХТ. В группе пациентов, не получавших ПХТ, а также в контрольной группе случаев тиреотоксикоза зарегистрировано не было.

Проведение ПХТ ассоциировалось с увеличением вероятности развития тиреотоксикоза: шансы его возникновения были выше в 2,98 раза (95% ДИ: 2,35–3,77; p=0,041 по точному критерию Фишера) (Таблицы 34-35).

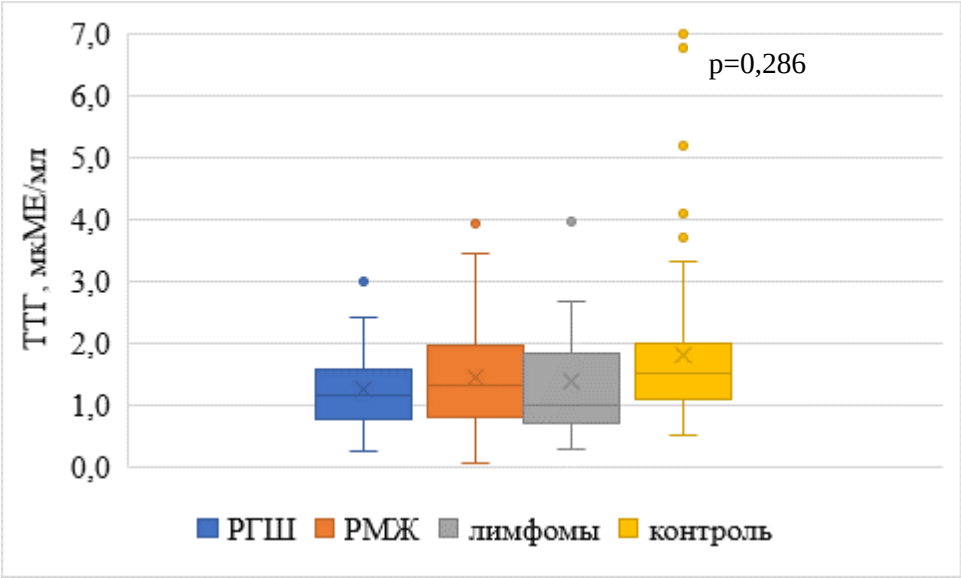
Таблица 34 – Связь частоты тиреотоксикоза с предшествующей ПХТ

	онкопациенты, с предшествующей ПХТ (n=49)		**онкопациенты, без ПХТ (n=28)**		**контрольная группа (n=63)**		**p (точный критерий Фишера)**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Эутиреоз	46	93,9%	28	100%	63	100%	
Тиреотоксикоз	3	6,1%	0	0%	0	0%	0,048
Примечание: ПХТ – полихимиотерапия							

Таблица 35 – Взаимосвязь частоты тиреотоксикоза с предшествующей ПХТ

	ПХТ перед исследованием ТТГ				p (точный критерий Фишера)	ОШ (95% ДИ)
	была ПХТ (n=49)		не было ПХТ (n=91) (контроль + онкопациенты без ПХТ)			
	n	%	n	%		
Эутиреоз	46	93,9%	91	100%		
Тиреотоксикоз	3	6,1%	0	0%	0,041	2,98 (2,35-3,77)
Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; ТТГ – тиреотропный гормон						

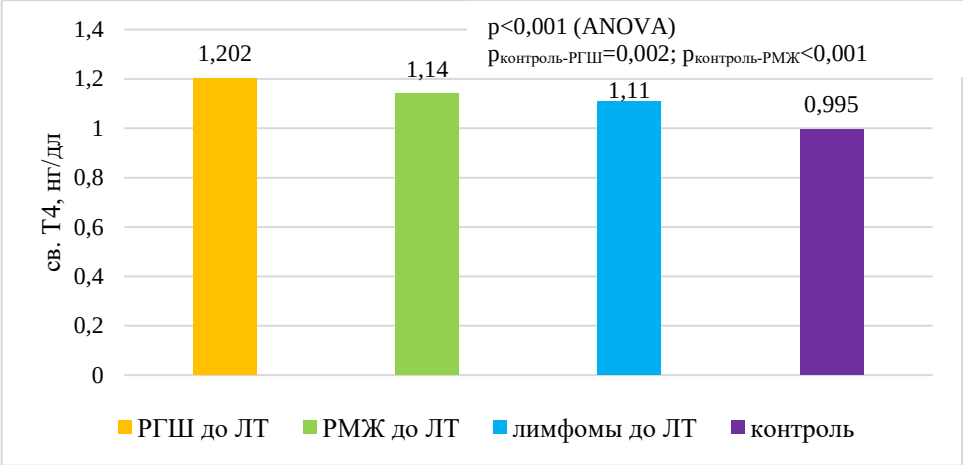
Существенных различий в уровне ТТГ между исследуемыми группами выявлено не было (p=0,286; критерий Краскела–Уоллиса). Тем не менее наблюдалась тенденция к более низким значениям ТТГ у пациентов с лимфомами по сравнению с другими группами. Наиболее высокие показатели ТТГ при этом регистрировались в контрольной группе (Ррисунок 29).



Примечание: РГШ – рак головыи шеи; РМЖ – рак молочной железы; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 29 – Уровни ТТГ в сравниваемых группах в сравнении с контролем (исключены ранее наблюдавшиеся у эндокринолога и подозрения на функциональную автономию)

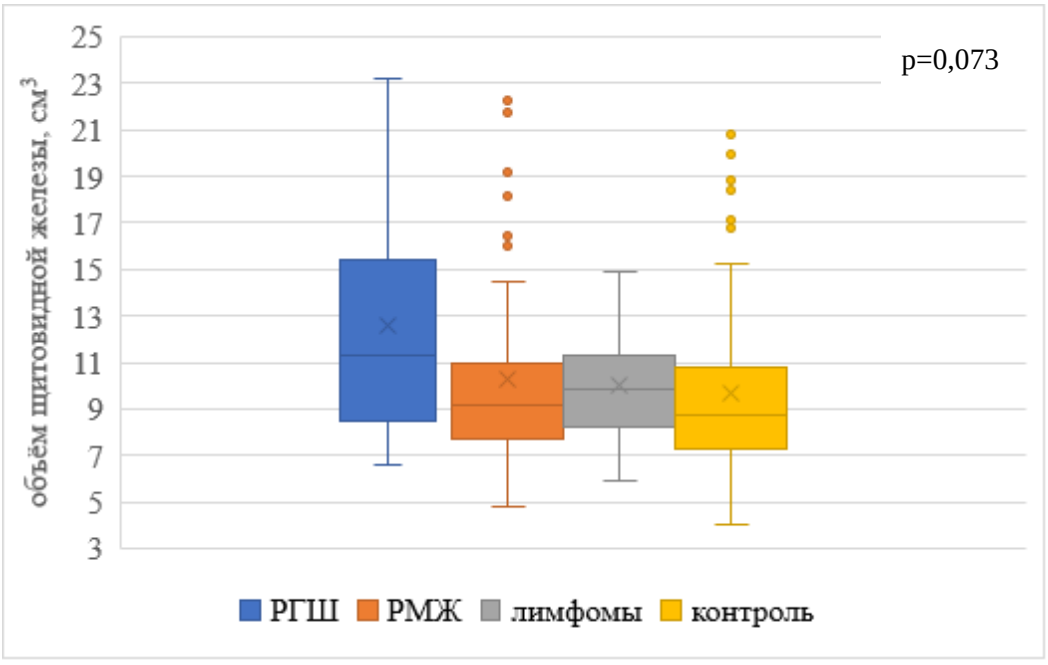
В то же время при анализе исходного уровня св. Т4 перед началом ЛТ были выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Наиболее высокие значения данного показателя отмечались у пациентов с РГШ (p<0,001; однофакторный дисперсионный анализ ANOVA), тогда как минимальные уровни св. Т4 регистрировались в контрольной группе. Следует отметить, что во всех исследуемых группах значения св. Т4 оставались в пределах референсных значений (Рисунок 30).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; св. Т4 – свободный тироксин

Рисунок 30 – Уровни св. Т4 в сравниваемых группах (исключены ранее наблюдавшиеся у эндокринолога и подозрения на функциональную автономию)

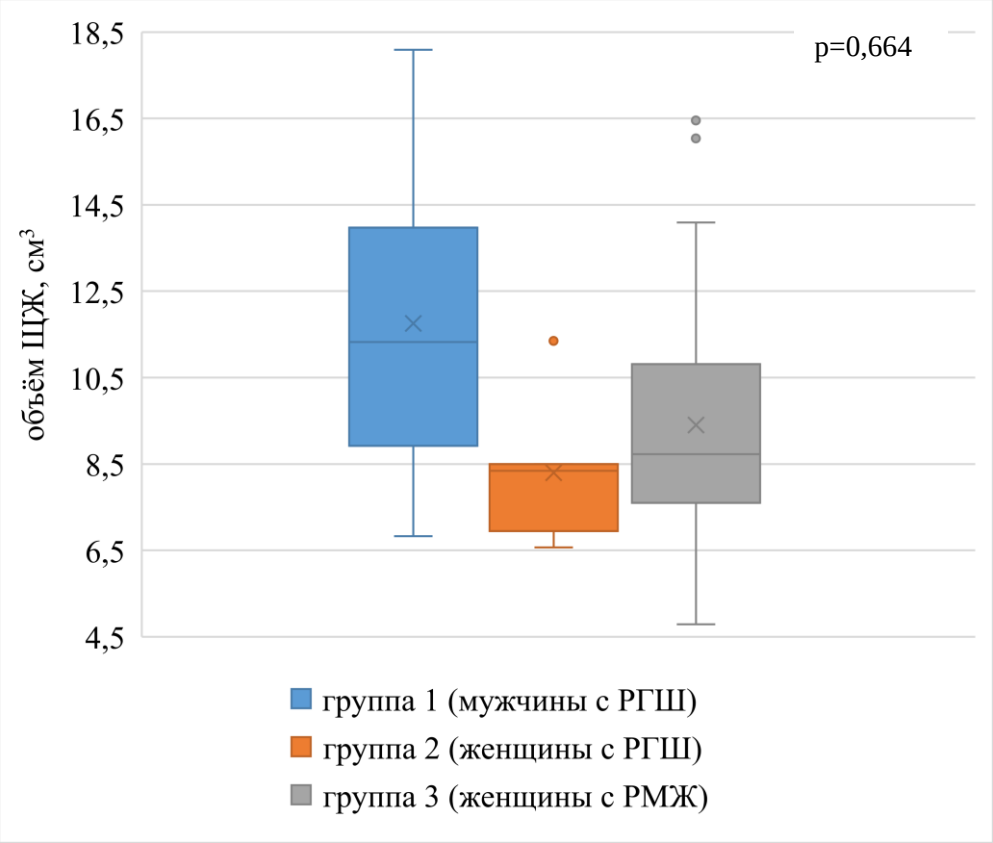
Наибольшие значения объёма ЩЖ были зафиксированы у пациентов с РГШ, что, вероятно, связано с более высокой долей мужчин в данной группе. Наименьшие показатели данного параметра отмечались в контрольной группе. При этом выявленные межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости (p=0,073; критерий Краскела–Уоллиса) (Рисунок 31).



Примечание: РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

Рисунок 31 – Объём ЩЖ в сравниваемых группах в сравнении с контролем (исключены ранее наблюдавшиеся у эндокринолога и подозрения на токсический зоб)

При сравненении ранее не наблюдавшихся у эндокринолога пациентов до 50 лет по полу наибольший объём ЩЖ оказался среди мужчин с РГШ – 10,79 см^3 [6,83-13,97]. У женщин с РГШ и РМЖ объём ЩЖ оказался приблизительно равным – 8,41 см^3 [7,94-11,35] и 8,89 см^3 [7,59-10,82] соответственно (статистически незначимые изменения, p=0,664, критерий Краскела-Уоллиса) (Рисунок 32).



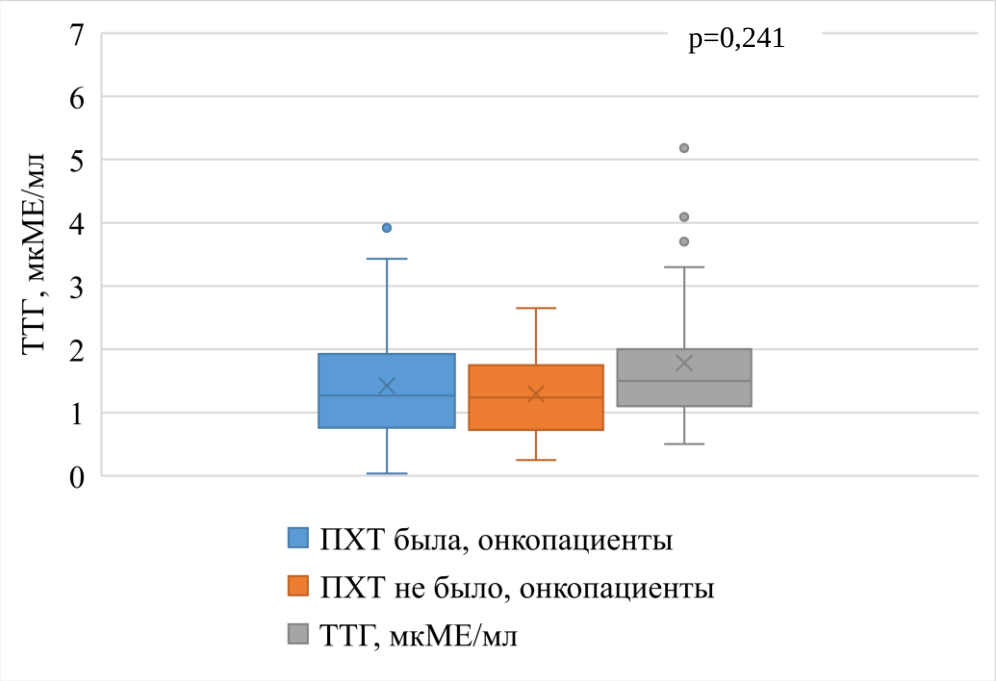
Примечание: РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 32 – Объём ЩЖ у ранее не наблюдавшихся у эндокринолога пациентов в возрасте до 50 лет

У пациентов, ранее получавших ПХТ, отмечалась тенденция к более низким значениям ТТГ по сравнению с группами без ПХТ и с контрольной группой. Однако статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было (p=0,241; критерий Краскела–Уоллиса) (Рисунок 33).

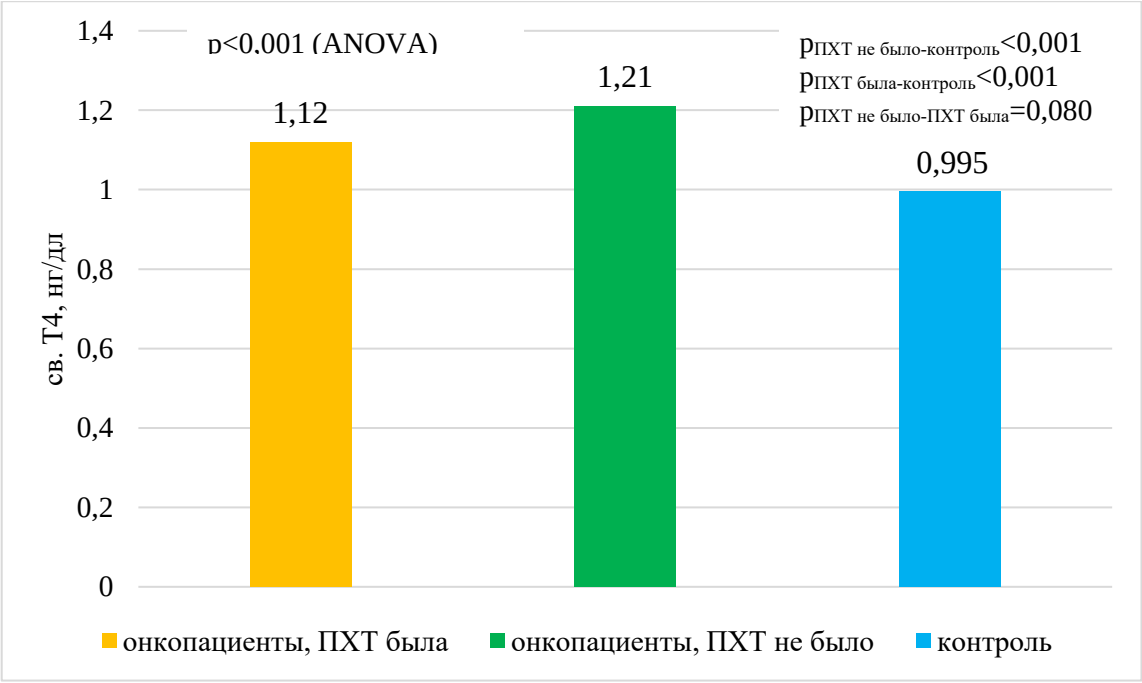
В то же время уровни св. Т4 после проведения ПХТ были статистически значимо выше по сравнению с пациентами, не подвергавшимися ПХТ (p<0,001; ANOVA) (Рисунок 34).

Объём ЩЖ при этом был максимальным в группе пациентов после ПХТ и минимальным в контрольной группе, однако межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости (p=0,220; критерий Краскела–Уоллиса) (Рисунок 35).



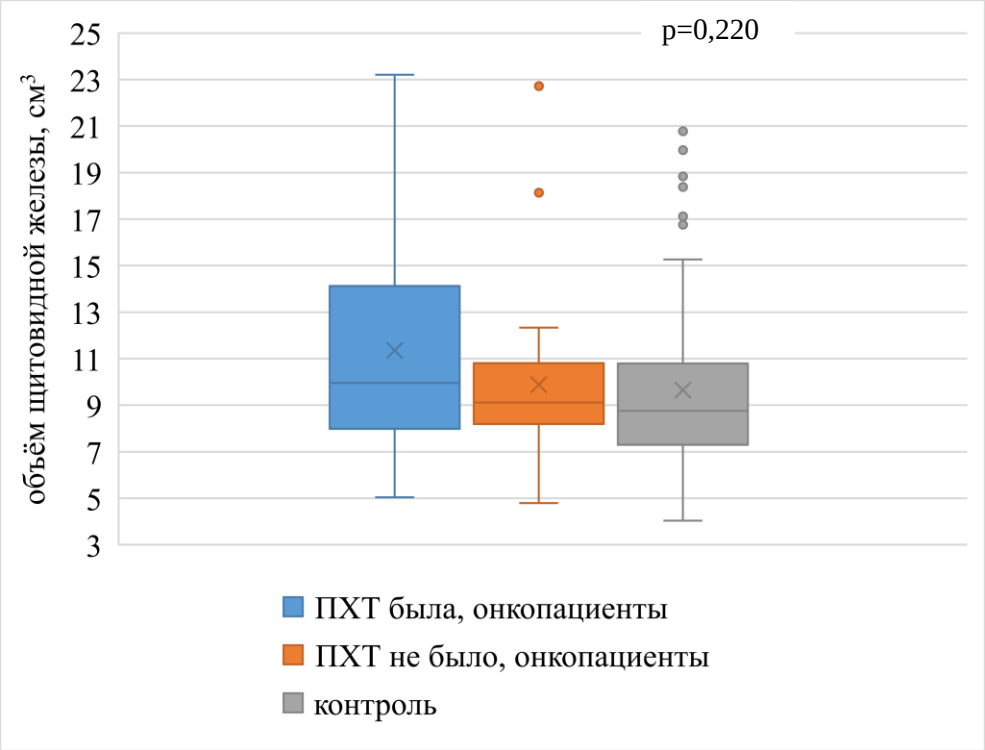
Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 33 – Уровни ТТГ у пациентов с предшествующей ПХТ и без неё в сравнении с контрольной группой



Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; св. Т4 – свободный тироксин

Рисунок 34 – Уровни св. Т4 у пациентов с предшествующей ПХТ и без неё в сравнении с контрольной группой



Примечание: ПХТ – полихимиотерапия

Рисунок 35 – Объём щитовидной железы у пациентов с предшествующей ПХТ и без неё в сравнении с контрольной группой

3.2.2. Состояние щитовидной железы сразу после завершения лучевой терапии

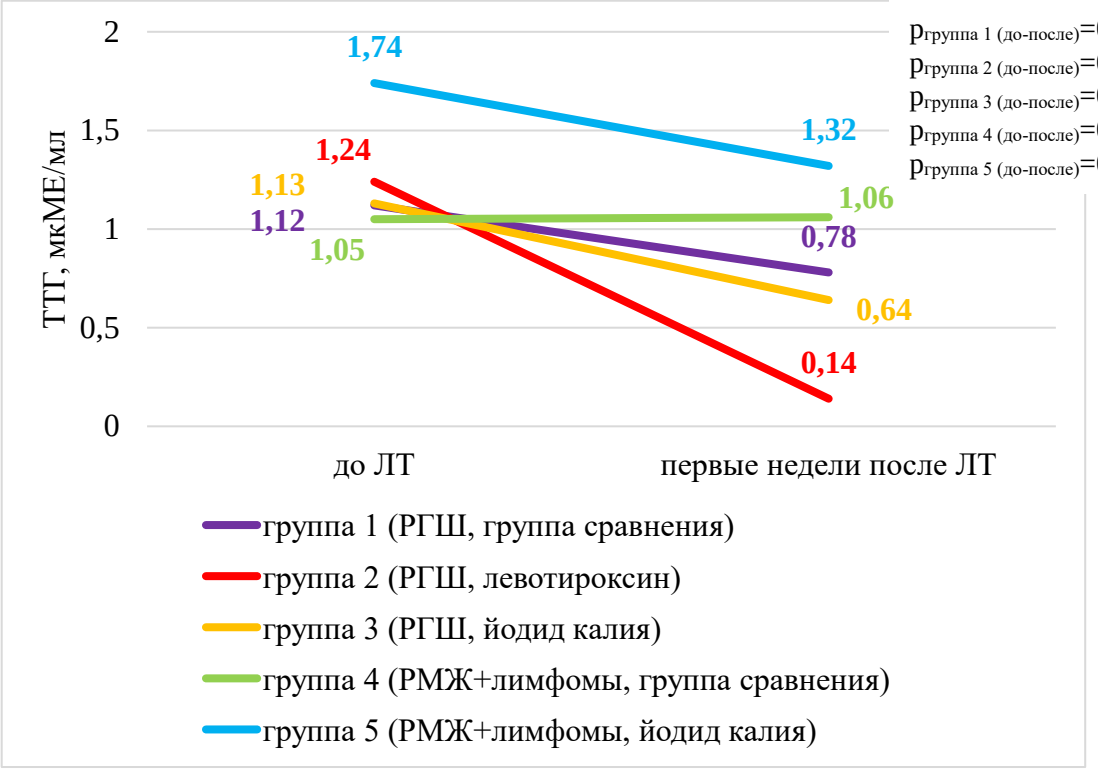
Наиболее высокие суммарные дозы ЛТ были получены пациентами, проходившими лечение по поводу РГШ. При лечении лимфом и РМЖ использовались более низкие дозы, чем при лечении РГШ, в связи с чем данные когорты были объединены в одну группу. В результате все пациенты были распределены на пять основных групп, описание которых приведено в Таблице 4 подраздела 2.7.1 раздела «материалы и методы».

Следует отметить, что назначение левотироксина в супрессивных дозах не всегда было возможно ввиду риска развития нежелательных эффектов, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и у пациентов, получавших кардиотоксичные химиотерапевтические препараты. В этой связи использование препаратов йода в качестве профилактики послелучевых осложнений может рассматриваться как более простой и потенциально более безопасный вариант терапевтического подхода.

После завершения ЛТ во всех исследуемых группах наблюдалось снижение уровня ТТГ по сравнению с исходными значениями. Наиболее выраженная отрицательная динамика данного показателя отмечалась у пациентов с РГШ, что обусловило статистически значимые различия между группами (p=0,037; критерий Краскела–Уоллиса).

Так, в группе №1 медиана изменения уровня ТТГ составила −0,73 [-0,99; +0,17], тогда как в группе №4 снижение было существенно менее выраженным и достигало лишь −0,06 [-0,53; +0,07].

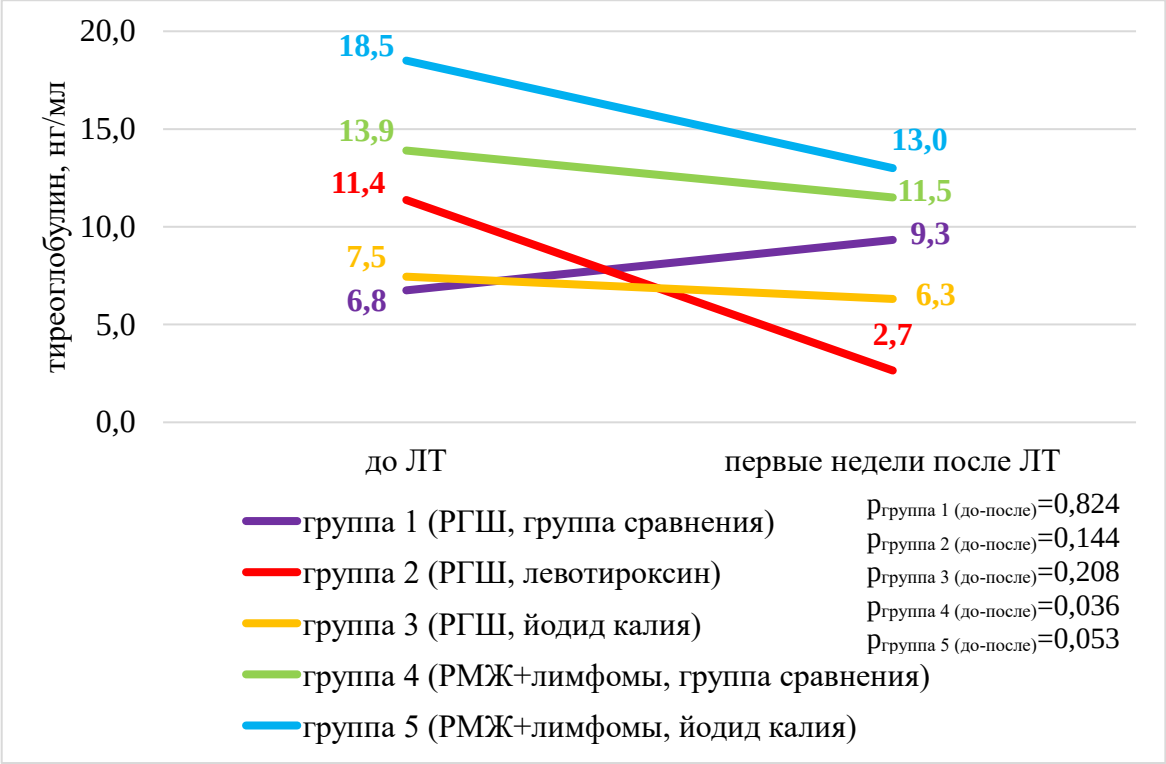
При анализе внутригрупповой динамики статистически значимое уменьшение концентрации ТТГ к моменту окончания ЛТ было выявлено в группах №3, №4 и №5 (p=0,016; p=0,025 и p=0,026 соответственно) (Рисунок 36).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 36 – Уровни ТТГ до и в течение первых недель после ЛТ в исследуемых группах

В большинстве исследуемых групп на фоне ЛТ наблюдалась тенденция к снижению уровня ТГ, однако выявленные изменения не достигали статистической значимости. Исключением стала группа №4, в которой было зарегистрировано достоверное уменьшение концентрации ТГ — с 13,9 нг/мл до 11,6 нг/мл (Рисунок 3+).



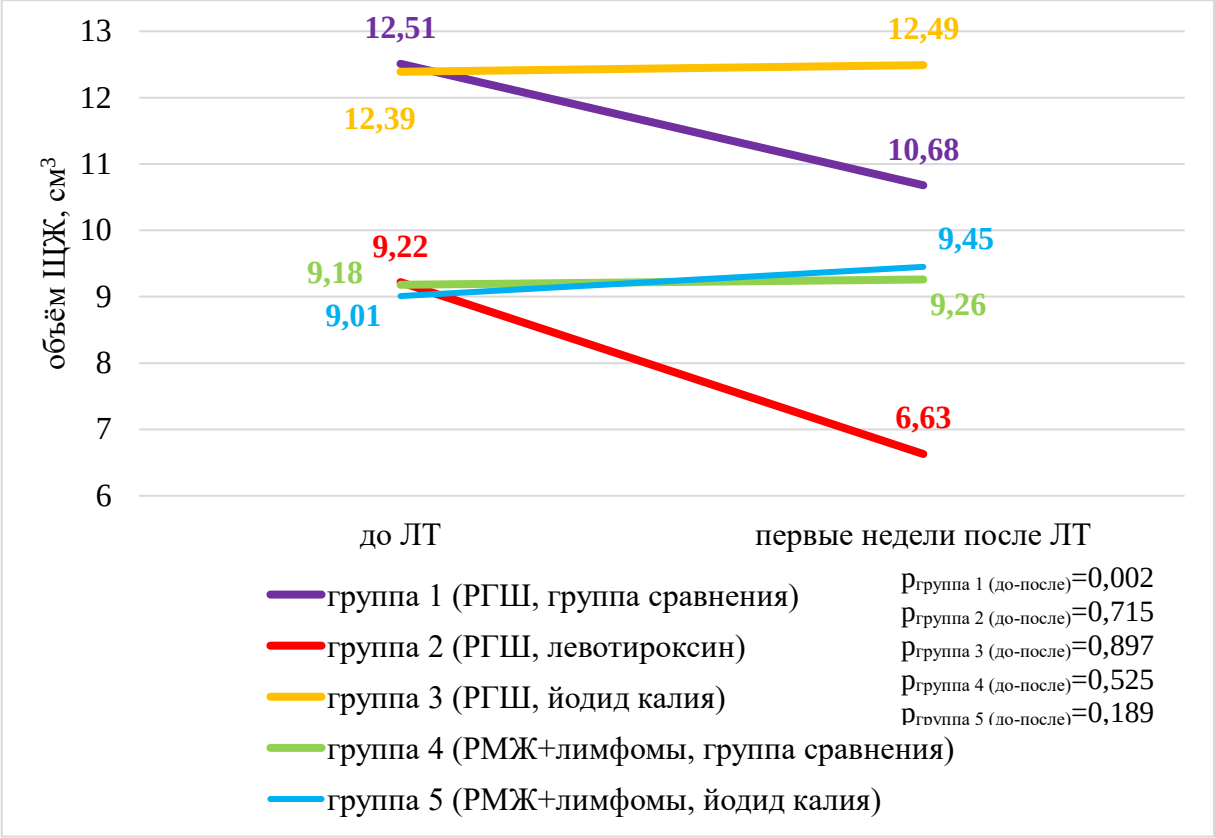
Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 37 – Уровни тиреоглобулина до и в течение первых недель после ЛТ в сравниваемых группах

Объём ЩЖ к концу ЛТ уменьшался после лечения РГШ (p=0,002) и существенно не менялся после лечения РМЖ и лимфом (p=0,525), а наиболее активно масса тела снижалась у пациентов с РГШ. К концу ЛТ у пациентов с РГШ вес снизился на 9,8±7,3 кг (на -8,0 [5;12] кг), в то время как при РМЖ и лимфомах изменение веса не происходило – 0 [0;0] кг (при РМЖ: -0,1±1,3 кг, при лимфомах: -0,1±0,9 кг) (p <0,001, критерий Краскела-Уоллиса) (Рисунок 38).

В ходе исследования выявлено статистически значимое уменьшение объема ЩЖ у пациентов с РГШ (p=0,002), в то время как при лечении РМЖ и лимфом объем практически не менялся (p=0,525). При этом уменьшение объёма ЩЖ после ЛТ коррелировало со степенью снижения веса во время ЛТ (Ро Спирмена=0,388, p=0,002), в большей степени наблюдавшееся именно при лечении РГШ.

В группах пациентов, получавших йодид калия, как с РГШ, так и с РМЖ и лимфомами, объём ЩЖ чуть увеличился к завершению ЛТ, однако эти изменения оказались статистически незначимыми (p=0,897 для РГШ и p=0,189 для РМЖ+лимфомы, критерий Краскела-Уоллиса)



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ТТГ – тиреотропный гормон; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 38 – Объём ЩЖ до и в течение первых недель после ЛТ в сравниваемых группах

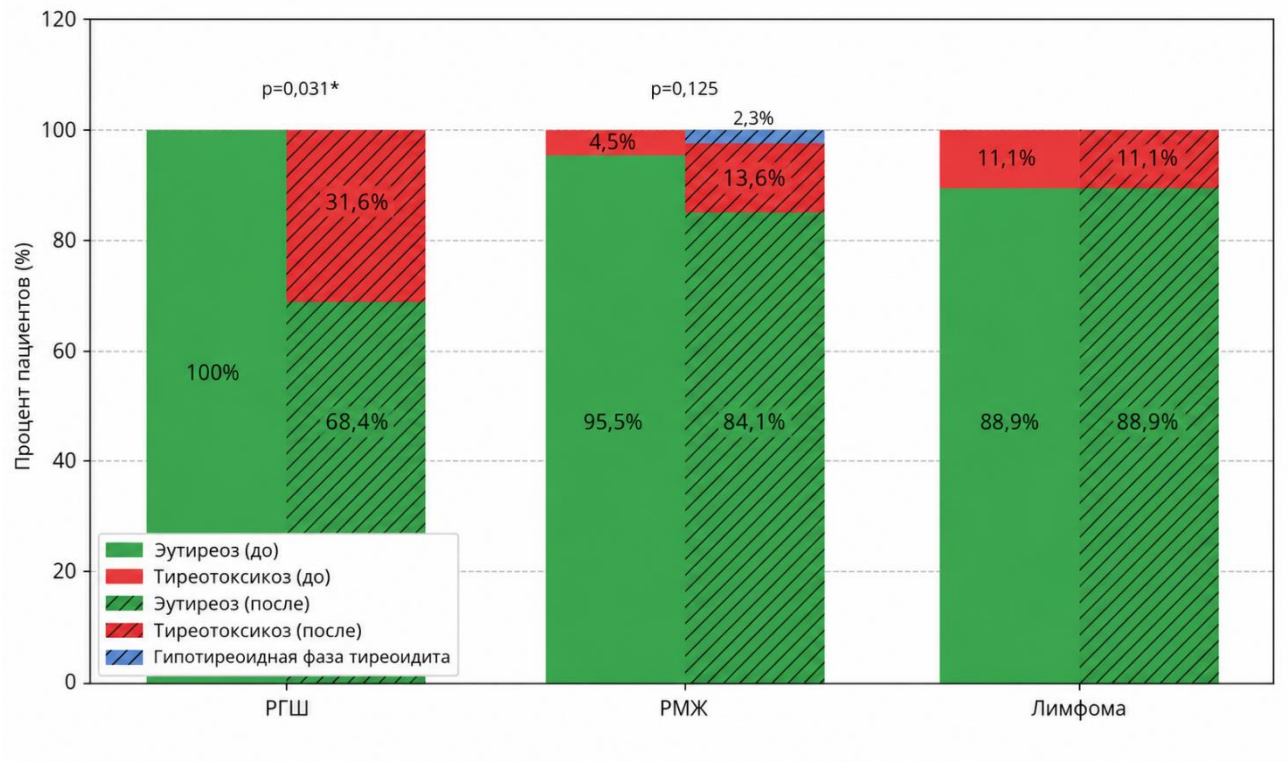
3.2.3. Тиреотоксикоз сразу после завершения лучевой терапии

Для анализа функционального состояния ЩЖ после завершения ЛТ были исключены пациенты, ранее наблюдавшиеся у эндокринолога по поводу узловых образований ЩЖ, сочетавшихся с низконормальным уровнем ТТГ или субклиническим тиреотоксикозом, а также пациенты, получавшие супрессивную терапию левотироксином в период проведения ЛТ.

Среди пациентов с РГШ у 7 человек (31,6%) после завершения лечения был выявлен тиреотоксикоз, тогда как до начала ЛТ случаев данного нарушения зарегистрировано не было. Выявленные изменения были статистически значимыми (p=0,031; критерий МакНемара) (Рисунок 39).

В большинстве наблюдений тиреотоксикоз носил субклинический характер: у 6 пациентов отмечалось снижение уровня ТТГ при сохранении концентрации свободного Т4 в пределах референсных значений. Лишь у одной пациентки развился манифестный тиреотоксикоз, характеризовавшийся сочетанием сниженного уровня ТТГ и повышенной концентрации св. Т4. Данное состояние сопровождалось клиническими симптомами, включая ощущение сердцебиения и тремор, однако их регресс был отмечен самостоятельно в течение

месяца, после чего показатели функции ЩЖ нормализовались без дополнительного вмешательства.



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 39 – Динамика функционального состояния ЩЖ до и сразу после ЛТ в зависимости от онкологического заболевания

У пациенток с РМЖ (из анализа также были исключены лица, ранее состоявшие под наблюдением эндокринолога, а также пациентки, получавшие супрессивные дозы левотироксина в период ЛТ) к моменту завершения лечения отмечалось увеличение частоты тиреотоксикоза с 4,7% (2 пациента) до 14,0% (6 пациентов), однако выявленные изменения не достигли статистической значимости (p=0,125; критерий МакНемара).

Среди зарегистрированных случаев лишь у одной пациентки до начала ЛТ был выявлен манифестный тиреотоксикоз. Его причиной являлась тиреотоксическая фаза деструктивного тиреоидита, развившегося после проведения ПХТ. Деструктивный характер поражения ЩЖ был подтверждён результатами сцинтиграфического исследования (Рисунок 40).

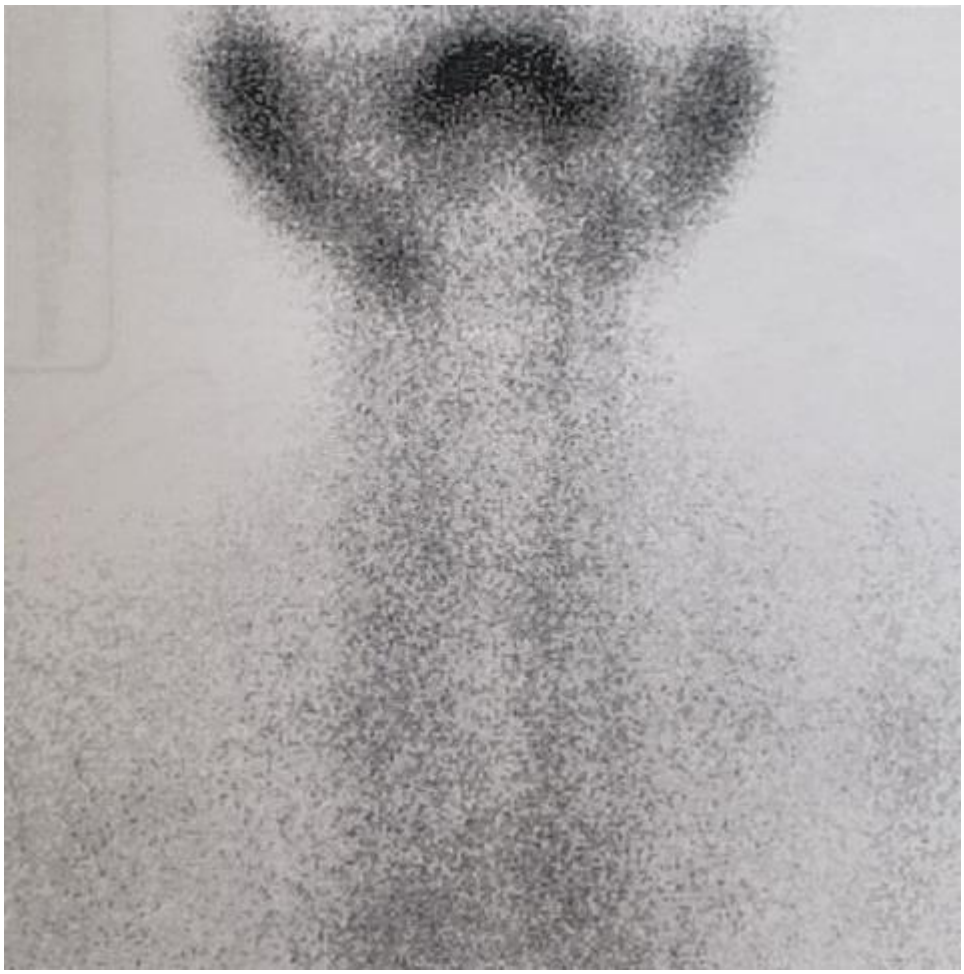


Рисунок 40 – Сцинтиграфия с пертехнетатом пациентки с манифестным тиреотоксикозом в результате деструктивного тиреоидита (на изображении – отсутствие захвата изотопа технеция тканью щитовидной железы)

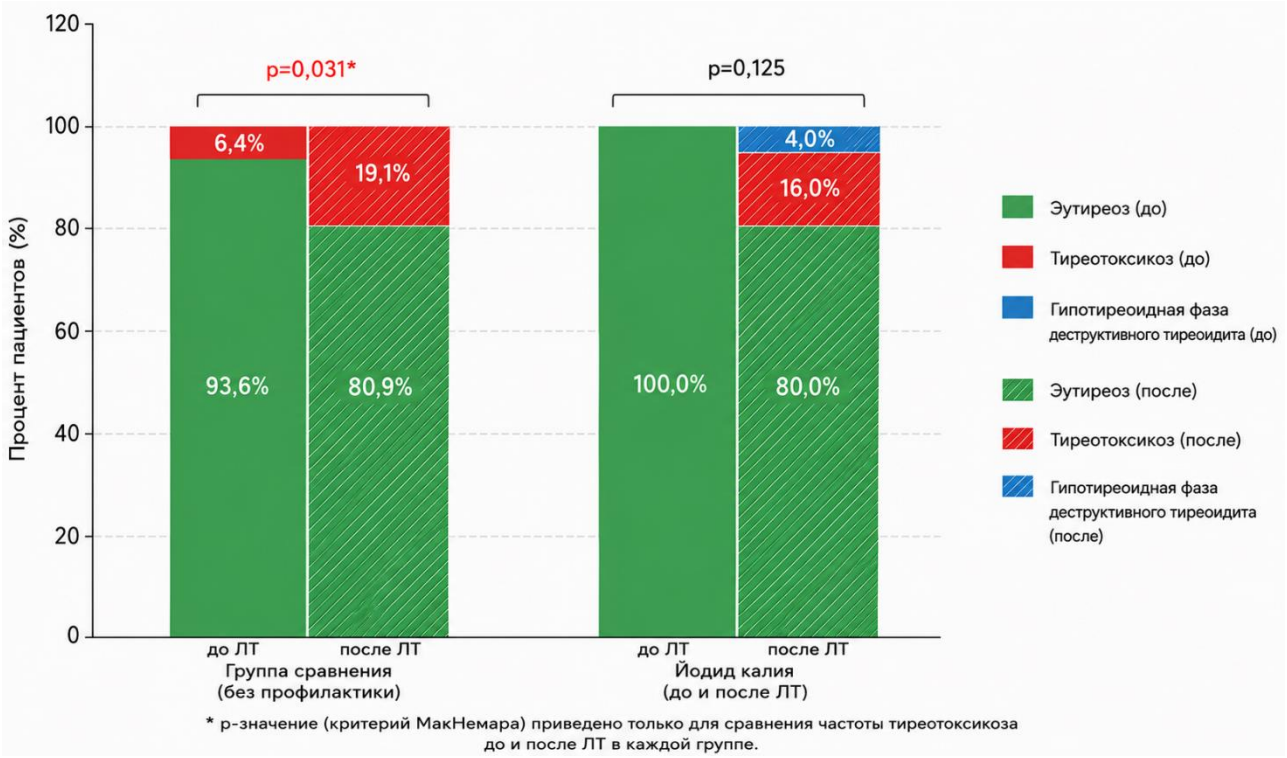
У другой пациентки субклинический тиреотоксикоз сохранялся как до начала, так и после завершения ЛТ. Наиболее вероятно, данное состояние было связано с рецидивом БГ, ранее диагностированной за несколько лет до выявления РМЖ, когда пациентка получала тиреостатическую терапию. Следует отметить, что в период онкологического заболевания пациентка не получала тиреостатическую терапию. В дальнейшем субклинический тиреотоксикоз разрешился самостоятельно через 6 месяцев после окончания ЛТ.

У третьей пациентки субклинический тиреотоксикоз на всём протяжении наблюдения сочетался с наличием узлового образования ЩЖ диаметром около 1 см. Проведение сцинтиграфии в данном случае не не ьыло показано, поскольку при повторных лабораторных исследованиях показатели функции ЩЖ нормализовались. В связи с этим точная причина тиреотоксикоза осталась неустановленной, однако нельзя исключить наличие функциональной автономии узла. Через 6 месяцев наблюдения уровень ТТГ повысился, оставаясь при этом в нижней части референсного диапазона.

У четвёртой пациентки субклинический тиреотоксикоз впервые возник после ПХТ и сохранялся после завершения ЛТ. Данные о дальнейшем состоянии функции щитовидной железы у этой пациентки в настоящее время отсутствуют.

У пятой пациентки сразу после окончания ЛТ были зарегистрированы сниженные значения ТТГ и св. Т4, что соответствовало гипотиреоидной фазе деструктивного тиреоидита. Клинические проявления при этом отсутствовали. При контрольном обследовании через 6 месяцев показатели функции ЩЖ полностью нормализовались.

Дополнительный анализ в зависимости от варианта профилактики показал, что среди пациентов, не получавших препаратов потенциальной профилактики, частота тиреотоксикоза увеличилась с 6,4% (3 случая) до 19,1% (6 случаев), причём данные изменения были статистически значимыми (p=0,031; критерий МакНемара). В группе пациентов, принимавших йодид калия, до начала ЛТ случаев тиреотоксикоза зарегистрировано не было, тогда как после её завершения данное состояние было выявлено у 4 пациенток (16,7%). Однако статистически значимого увеличения частоты тиреотоксикоза в этой группе получено не было (p=0,125; критерий МакНемара) (Рисунок 41).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 41 – Динамика функционального состояния ЩЖ до и сразу после ЛТ в зависимости от варианта возможной профилактики

Проведенный статистический анализ выявил ряд значимых ассоциаций между исходными характеристиками пациентов, параметрами терапии и состоянием функции ЩЖ после ЛТ.

Установлено, что развитие тиреотоксикоза ассоциировано с исходно более низким уровнем ТТГ до начала ЛТ (Ро Спирмена =-0,42 (умеренная), p<0,001) и повышенными значениями св. Т4 перед ЛТ (Ро Спирмена =0,32, p=0,003). Кроме того, риск тиреотоксикоза прямо коррелировал с объемом ЩЖ до начала лечения (Ро Спирмена =0,31, p=0,003).

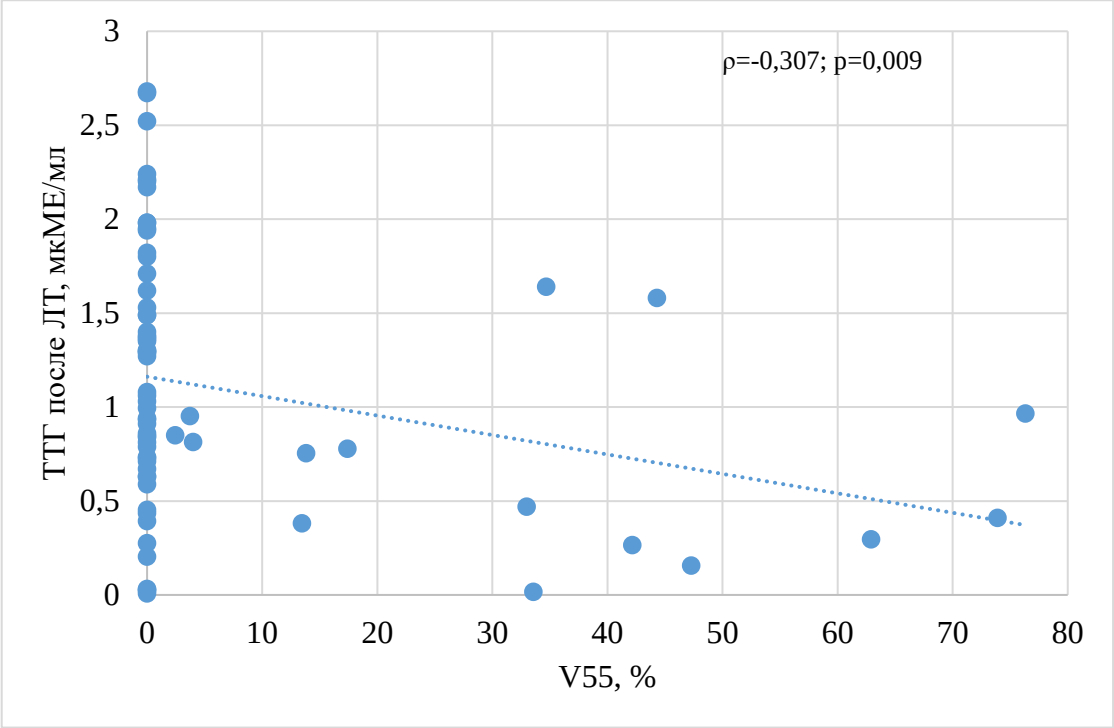
Выявлена значимая связь между развитием тиреотоксикоза и проведением одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) (Ро Спирмена =0,25, p=0,020). Наибольший вклад вносили препараты платины (Ро Спирмена =0,26, p=0,018) и 5-фторурацила (Ро Спирмена =0,23, p=0,039), а также с некоторыми дозиметрическими показателями (более подробно указаны в Таблице 36).

Аналогичные закономерности прослеживались в отношении уровня ТТГ после завершения ЛТ. Зафиксирована обратная корреляционная связь умеренной силы между концентрацией ТТГ и проведением ХЛТ (Ро Спирмена =-0,303, p=0,004). Снижение уровня ТТГ находилось в прямой зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) (Ро Спирмена = 0,21, p=0,049). Также низкие значения ТТГ после лечения были ассоциированы с включением в схему терапии 5-фторурацила и доксорубицина (Ро Спирмена =0,25, p=0,025). Некоторые дозиметрические параметры также продемонстрировали статистически значимую связь (Таблица 36, Рисунки 42-46).

Таблица 36 – Корреляционные связи дозиметрических показателей с уровнем ТТГ после ЛТ и тиреотоксикозом сразу после ЛТ

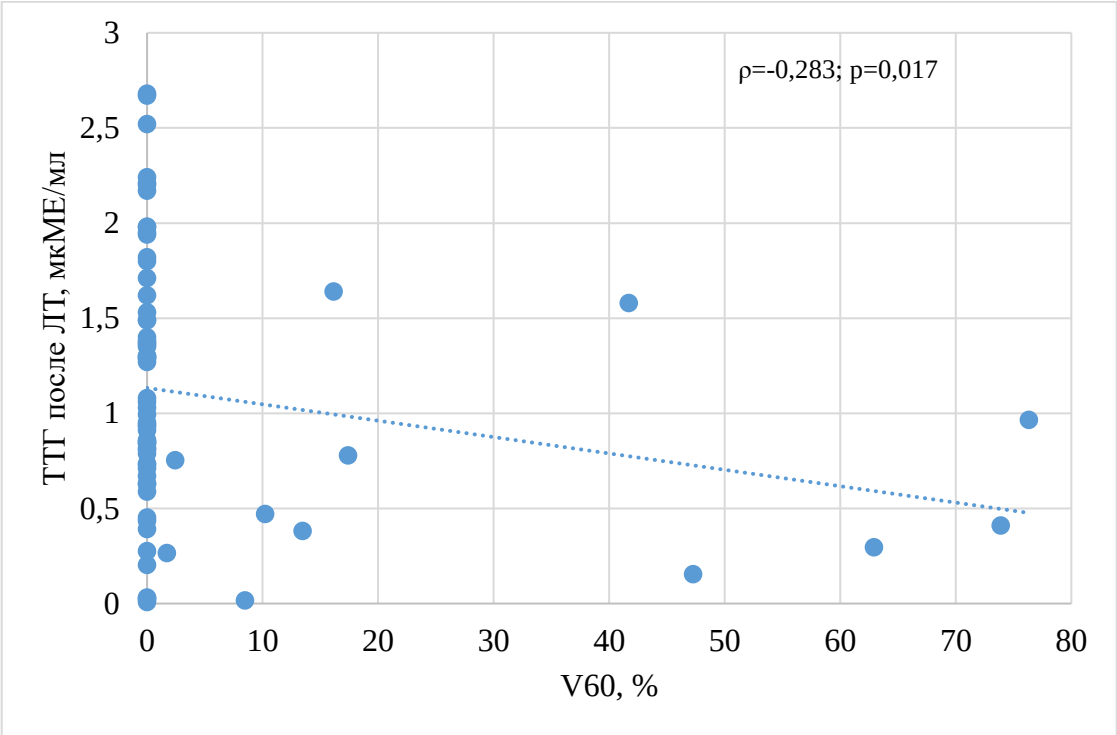
	уровень ТТГ сразу после ЛТ		**тиреотоксикоз сразу после ЛТ**	
	Спирмен	**p**	**Спирмен**	**p**
V55	-0,307	0,009	0,269	0,024
V60	-0,283	0,017	0,285	0,017
VS50	0,255	0,032	-0,293	0,014
VS55	0,307	0,009	-0,269	0,024
VS60	0,283	0,017	-0,285	0,017

Примечание: V55 – объём щитовидной железы, получивший 55 Гр и более в %; VS50 – объём щитовидной железы, получивший менее 50 Гр в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон



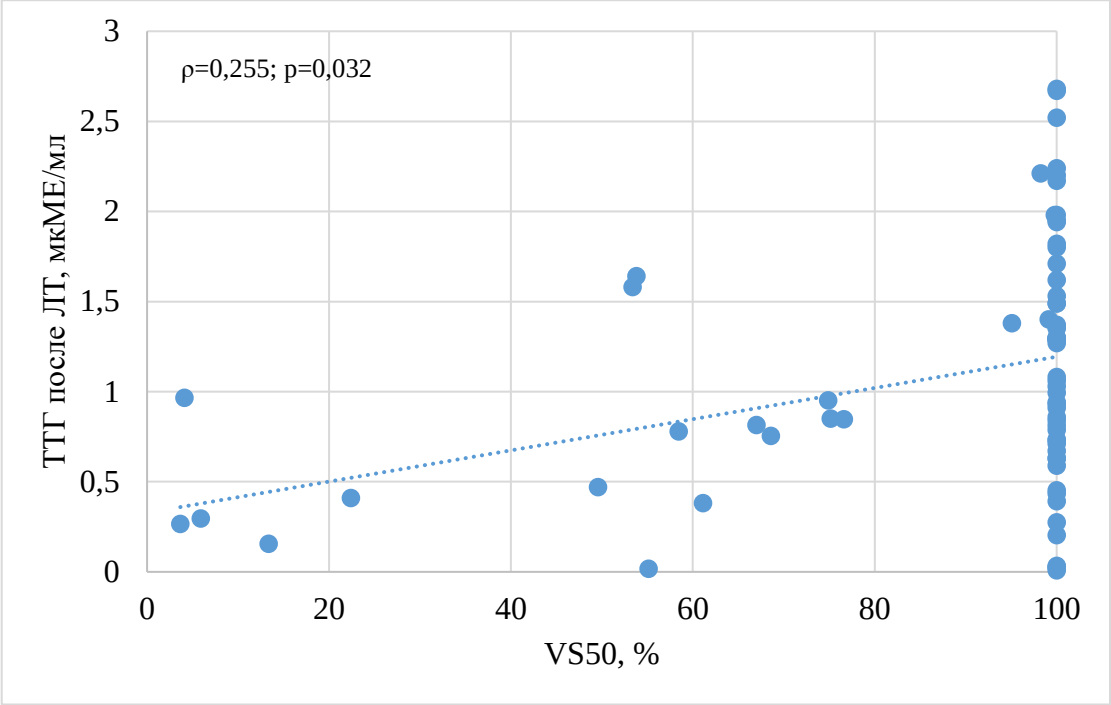
Примечание: V55 – объём щитовидной железы, получивший 55 Гр и более в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 42 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ в первые недели после ЛТ и V55



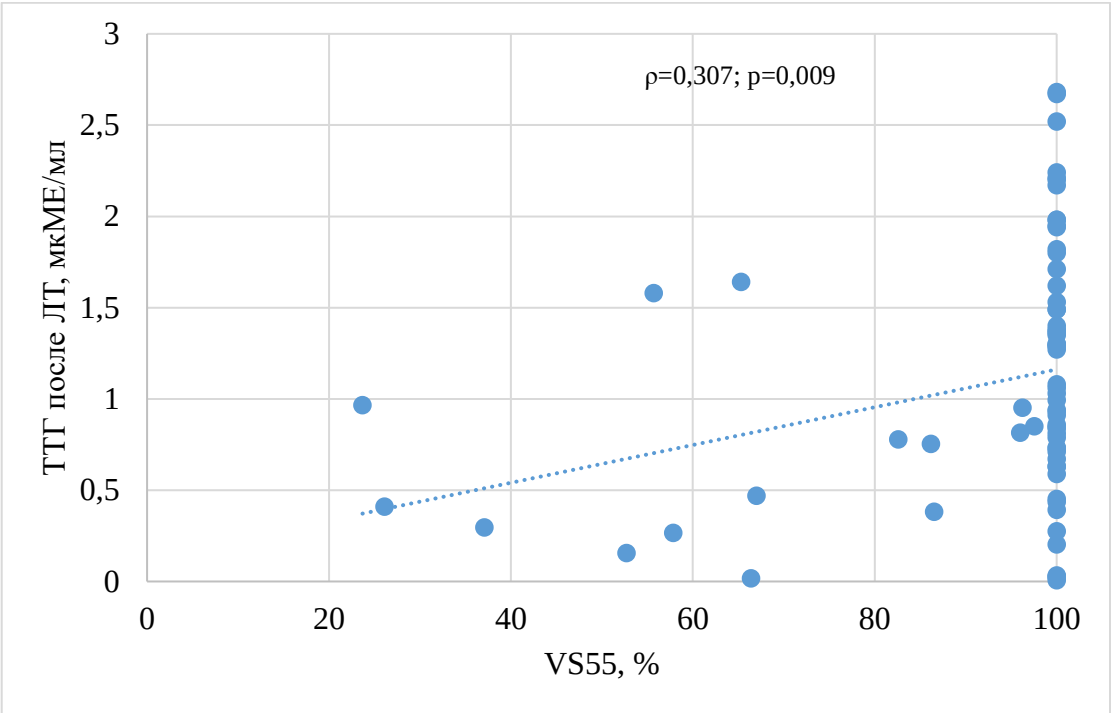
Примечание: V60 – объём щитовидной железы, получивший 60 Гр и более в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 43 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ в первые недели после ЛТ и V60



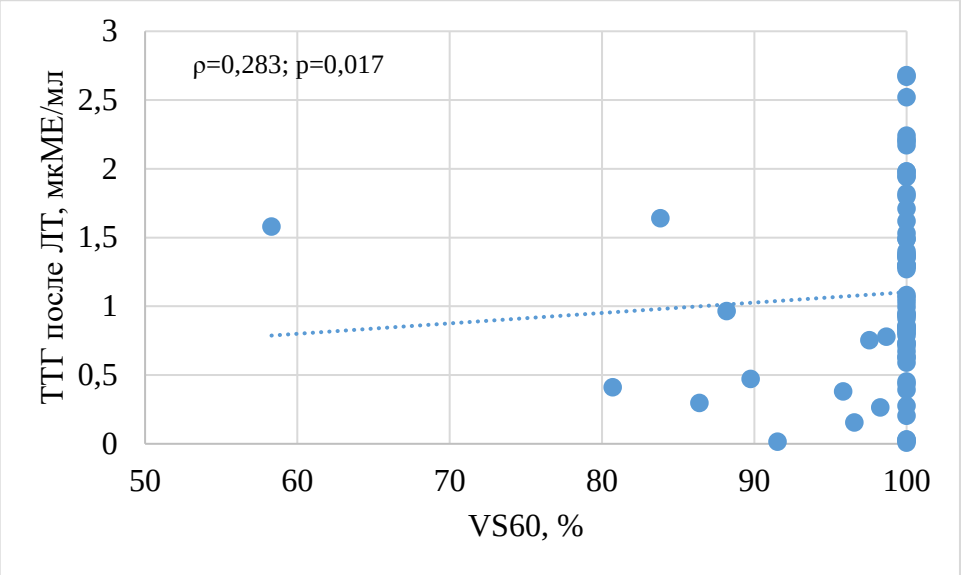
Примечание: VS50 – объём щитовидной железы, получивший менее 50 Гр в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 44 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ в первые недели после ЛТ и VS50



Примечание: VS55 – объём щитовидной железы, получивший менее 55 Гр в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 45 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ в первые недели после ЛТ и VS55



Примечание: VS60 – объём щитовидной железы, получивший менее 60 Гр в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 46 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ в первые недели после ЛТ и VS60

3.2.4. Прогностическая модель для развития тиреотоксикоза сразу после лучевой терапии

Методом бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель для оценки вероятности развития послелучевого тиреотоксикоза. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция (2), включающая пять предикторов:

$$P = 1/(1+e^{-z})$$

$$z = 2{,}01 + 0{,}23*X_{Dtmean} - 0{,}27*X_{Dtmax} - 2{,}98*X_{ТТГ\ до\ ЛТ} + 3{,}36*X_{курение} + 0{,}31*X_{объём\ ЩЖ\ до\ ЛТ} \quad (2)$$

где P – вероятность гипотиреоза (в долях единицы),

X_{Dtmean} – средняя доза на щитовидную железу (Гр),

X_{Dtmax} – максимальная доза на щитовидную железу (Гр),

$X_{ТТГ\ до\ ЛТ}$ – уровень ТТГ до начала ЛТ (мкМЕ/мл),

$X_{курение}$ – факт курения в анамнезе (1 – пациент курил; 0 – пациент не курил),

$X_{объём\ ЩЖ\ до\ ЛТ}$ – объём ЩЖ до начала ЛТ ($см^3$)

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p<0{,}001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, вошедшие в её состав предикторы составляют 58,8% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, средняя доза на ЩЖ, курение в анамнезе и объём ЩЖ до начала ЛТ ассоциированы с увеличением риска развития тиреотоксикоза. Максимальная доза на ЩЖ и уровень ТТГ до ЛТ имели обратную связь с риском развития тиреотоксикоза (Таблица 37).

Таблица 37 – Оценка связи предикторов прогностической модели (2) с шансами выявления послелучевого тиреотоксикоза.

Предиктор	**COR (95% ДИ)**	**p**	**AOR (95% ДИ)**	**p**
Dtmean	1,04 (0,99-1,09)	0,142	1,26 (1,03-1,55)	0,027
Dtmax	1,04 (0,98-1,10)	0,177	0,77 (0,58-1,02)	0,064
ТТГ до начала ЛТ	0,12 (0,03-0,43)	0,001	0,051 (0,003-0,87)	0,040
курение в анамнезе	2,88 (0,86-8,92)	0,087	28,7 (1,59-519,48	0,023
Vщж до начала ЛТ	1,22 (1,08-1,39)	0,002	1,36 (0,998-1,85)	0,051
Примечание: $V_{щж}$ – объём щитовидной железы; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиретропный гормон				

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P (2). Полученная кривая представлена на Рисунке 47.

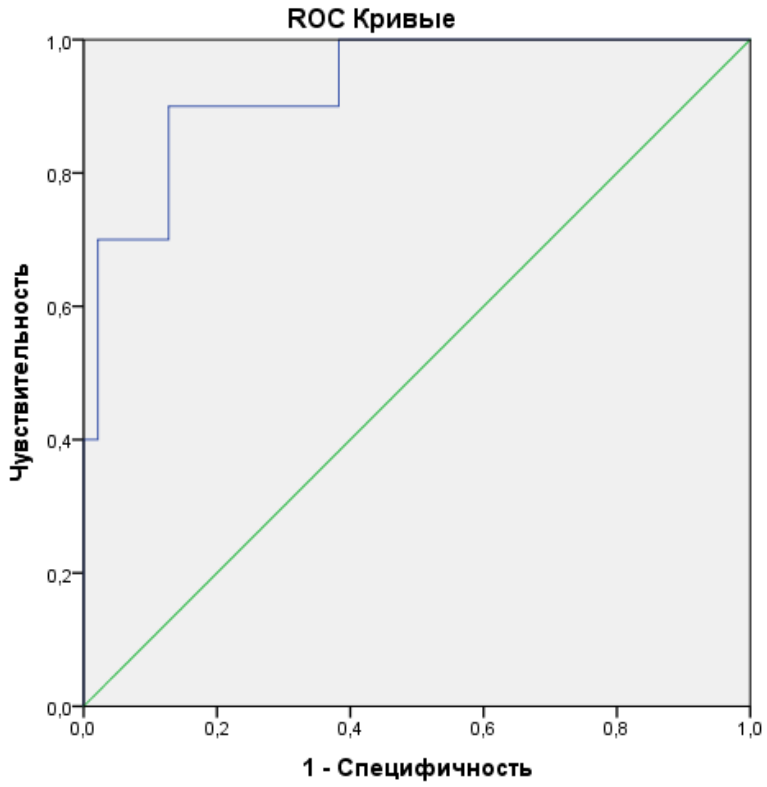


Рисунок 47 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза послелучевого гипотиреоза от значения логистической функции P (2)

Площадь под ROC-кривой составила 0,93±0,041 (95% ДИ: 0,85–1,00). Значение логистической функции P (2) в cut-off point составило 0,1747. При значении P ≥0,1747 пациент относился к группе высокого риска развития послелучевого тиреотоксикоза, тогда как при P <0,509 прогнозировалась низкая вероятность тиреотоксикоза сразу после завершения ЛТ.

Чувствительность разработанной модели (2) составила 90% (9 верных прогнозов из 10), специфичность — 80,9% (38 верных прогнозов из 47 случаев отсутствия тиреотоксикоза).

Прогностические значения были рассчитаны для всей исследуемой выборки пациентов, после чего проведено сопоставление результатов моделирования с фактическими клиническими данными. Полученные данные позволили интерпретировать значения функции P как индивидуальную вероятность развития тиреотоксикза, на основании чего была сформирована таблица соответствия прогноза и наблюдаемого исхода, которая приведена ниже (Таблица 38).

Таблица 38 – Перевод величины прогноза в вероятность развития тиреотоксикоза

Прогноз тиреотоксикоза	**Тиреотоксикоз**		**Доля**
	нет	**есть**	
≤0,0297	29	0	0%
0,0298-0,262	15	3	20%
>0,262	13	7	53,8%

При оценке зависимости прогноза тиреотоксикоза в зависимости от уровня ТТГ и св. Т4 перед ЛТ, а также объёма ЩЖ до начала ЛТ были получены следующие ROC-кривые (Рисунки 48-50). Характеристики ROC-кривых (площадь под кривой, отрезные точки, чувствительность и специфичность) указаны в Таблице 39.

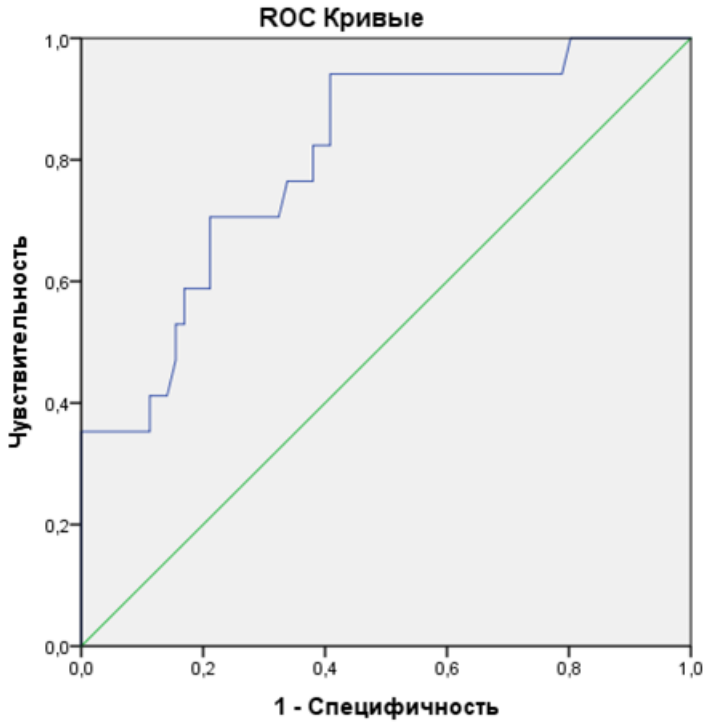


Рисунок 48 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза тиреотоксикоза в первые недели после лучевой терапии от уровня ТТГ (тиреотропного гормона) до начала лучевой терапии

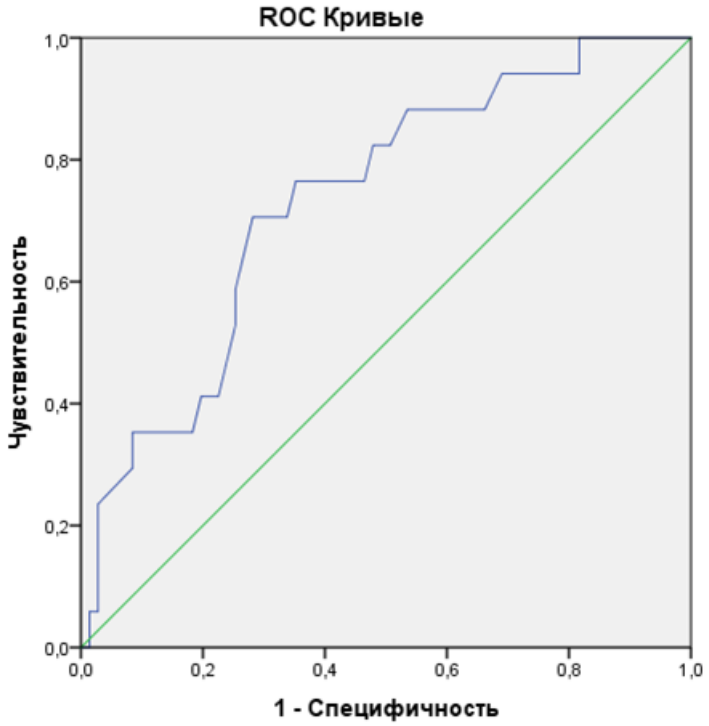


Рисунок 49 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза тиреотоксикоза сразу после лучевой терапии от уровня св. Т4 (свободного тироксина) до начала лучевой терапии

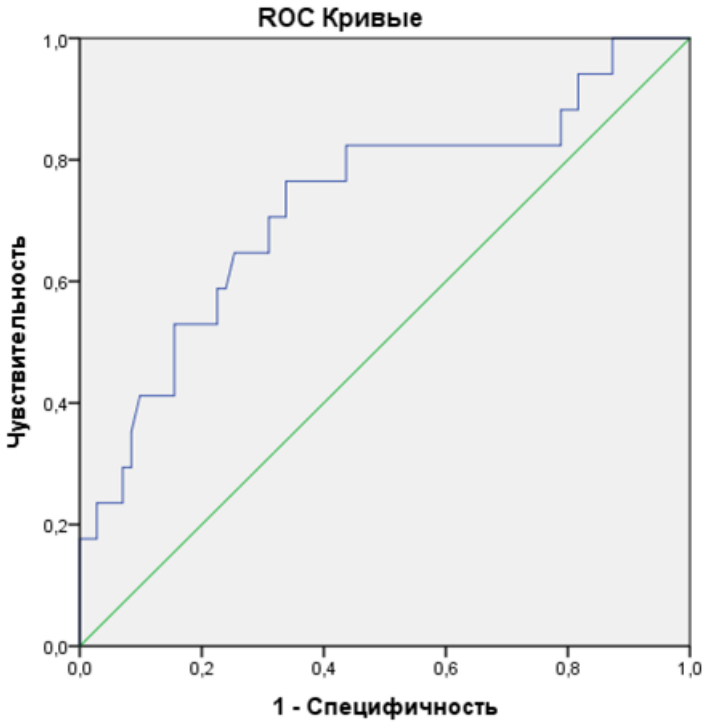


Рисунок 50 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза тиреотоксикоза сразу после лучевой терапии от объёма щитовидной железы до начала лучевой терапии

Таблица 39 – Характеристики ROC-кривых, характеризующих зависимость прогноза тиреотоксикоза сразу после ЛТ с уровнями ТТГ и св. Т4 перед ЛТ и с объёмом ЩЖ до начала ЛТ

	AUC	**p**	**95% ДИ**	**cut-off point**	**чувствительность**	**специфичность**
ТТГ до ЛТ	0,80±0,058	<0,001	0,69-0,92	0,836 мкМЕ/мл	70,6%	78,9%
св. Т4 до ЛТ	0,73±0,065	0,003	0,61-0,86	1,225 нг/дл	70,%	71,8%
объём ЩЖ до ЛТ	0,73±0,074	0,004	0,58-0,87	10,8 $см^3$	70,6%	69,0%
Примечание: ЛТ – лучевая терапия; св. Т4 – свободный тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон; ЩЖ – щитовидная железа						

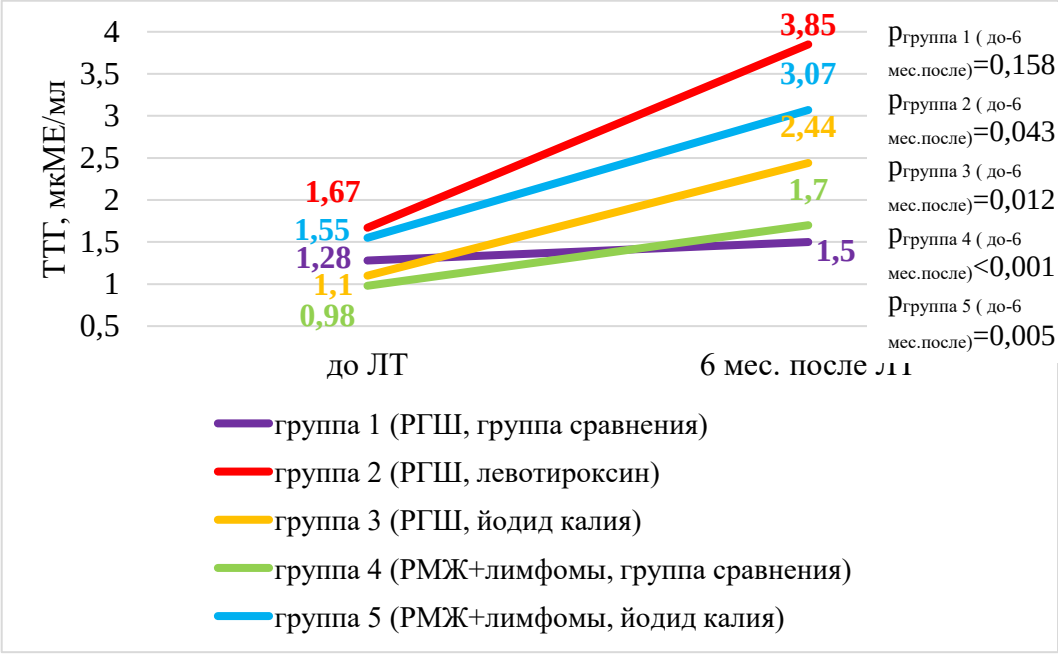
Объём ЩЖ и уровень св. Т4 имели прямую связь с тиреотоксикозом после ЛТ. При уровне св. Т4 более 1,23 нг/дл и объёме ЩЖ более 10,8 $см^3$ риск тиреотоксикоза сразу после ЛТ увеличивался. ТТГ же, наоборот, имел обратную связь с тиреотоксикозом сразу после ЛТ: при уровне ТТГ перед ЛТ менее 0,836 мкМЕ/мл риск тиреотоксикоза увеличивался.

3.2.5. Изменения через 6 и через 12 месяцев после завершения лучевой терапии

В дальнейшем при проспективном исследовании часть пациентов была потеряна для наблюдения вследствие невозможности поддержания с ними регулярного контакта по причине проживания в других регионах России, а также вследствие смерти некоторых из них. В связи с

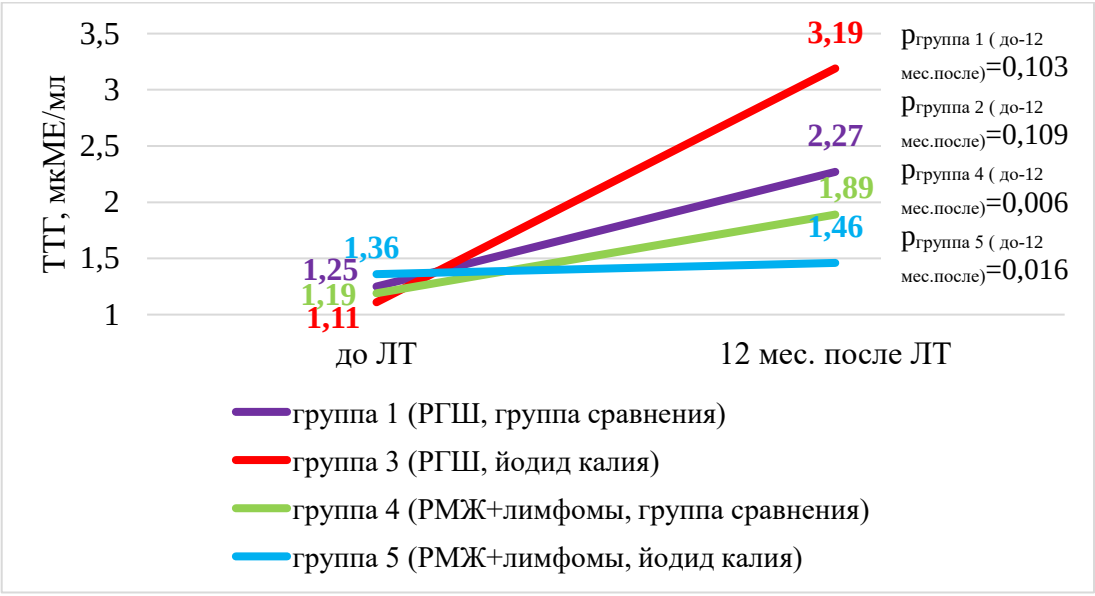
этим при анализе данных через 6 и 12 месяцев число пациентов, доступных для оценки в каждой из исследуемых групп, оказалось меньше исходного количества включённых в исследование участников (Таблицы 8-11 в подразделах 2.7.2 и 2.7.3 раздела «материалы и методы»).

Как через 6 мес., так и через 12 мес. после начала наблюдения во всех исследуемых группах отмечалось постепенное повышение уровня ТТГ. Статистически значимым оно было в группах пациентов с РМЖ и лимфомами ($p<0,05$) (Рисунки 51-52).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РМЖ – рак молочной железы; рак головы и шеи; ТТГ – тиреотропный гормон

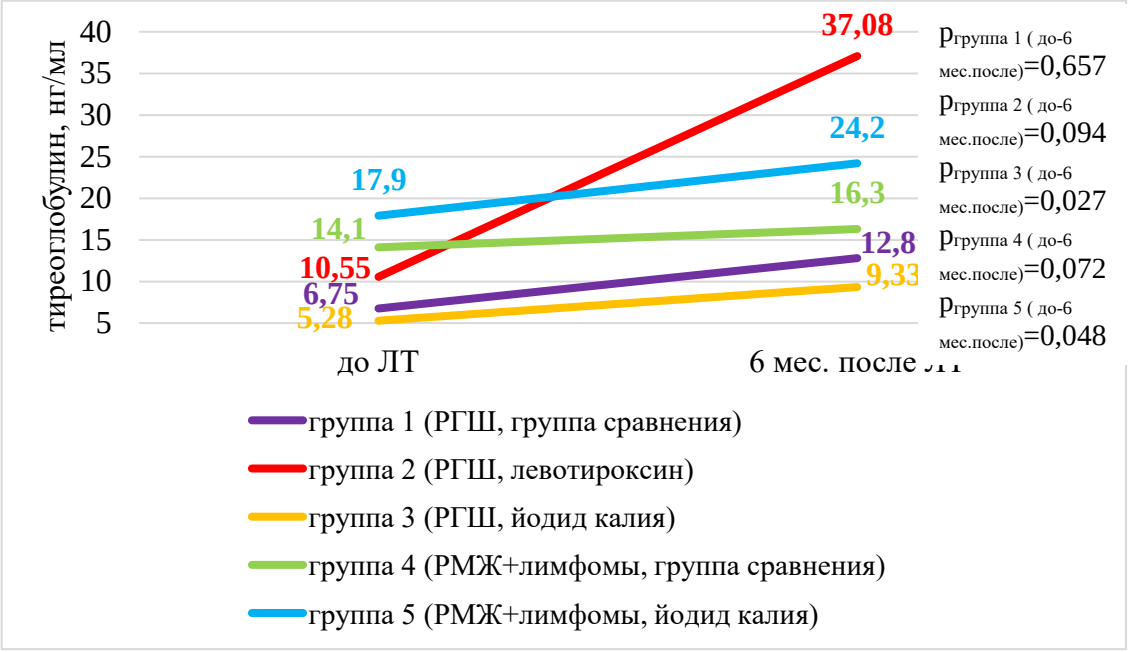
Рисунок 51 – Динамика уровней ТТГ до ЛТ и через 6 мес. после ЛТ в сравниваемых группах



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РМЖ – рак молочной железы; рак головы и шеи; ТТГ – тиреотропный гормон

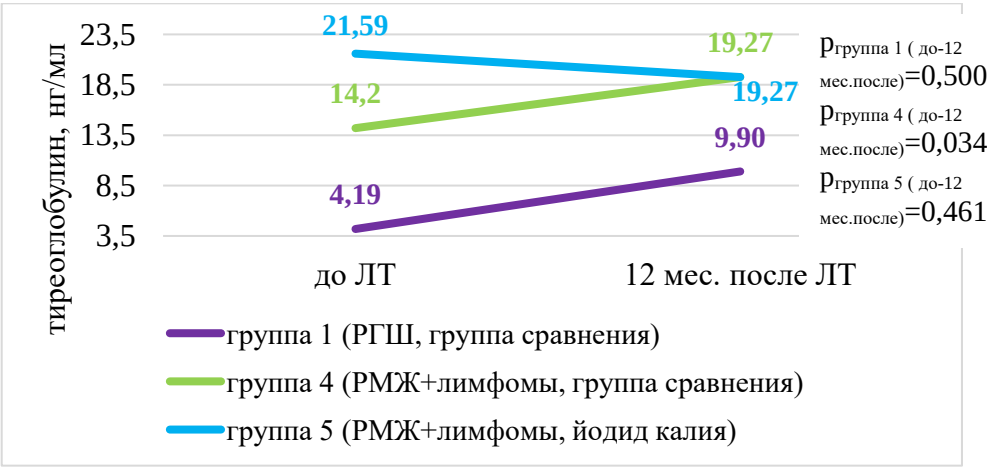
Рисунок 52 – Динамика уровней ТТГ до ЛТ и через 12 мес. после ЛТ в сравниваемых группах

Уровни ТГ через 6 мес. незначительно увеличились во всех группах. У пациентов, получавших йодид калия (группы 3 и 5), данные изменения достигли статистической значимости ($p<0,05$). Через 12 мес. в группах 3 и 5 отмечалось снижение уровней ТГ по сравнению с исходными значениями до ЛТ ($p>0,05$). В группе 4 через 12 мес. зарегистрировано небольшое, но статистически значимое повышение уровня ТГ относительно исходного уровня ($p=0,034$) (Рисунки 53-54).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

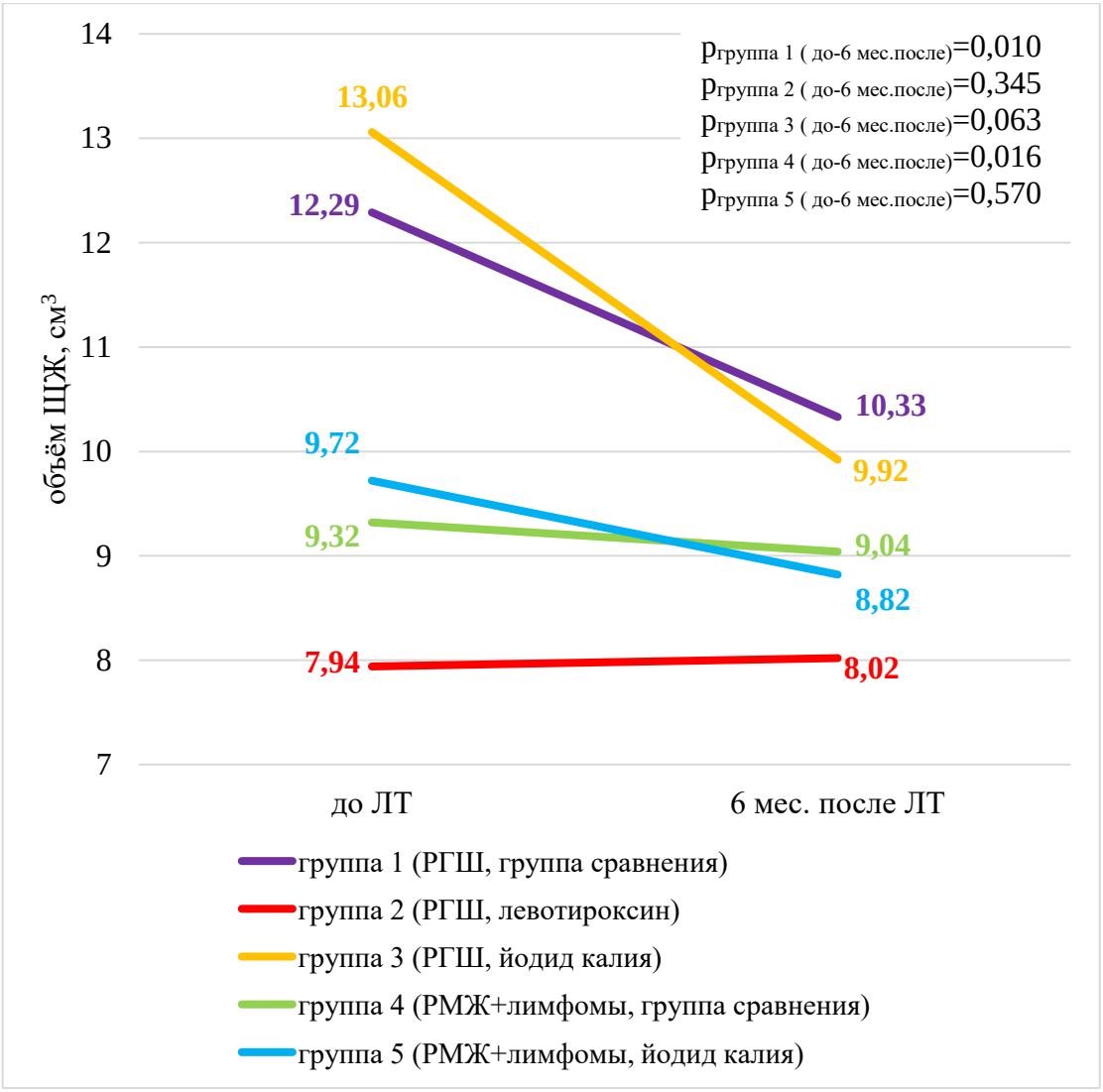
Рисунок 53 – Динамика уровней тиреоглобулина до ЛТ и через 6 мес. после ЛТ в сравниваемых группах



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

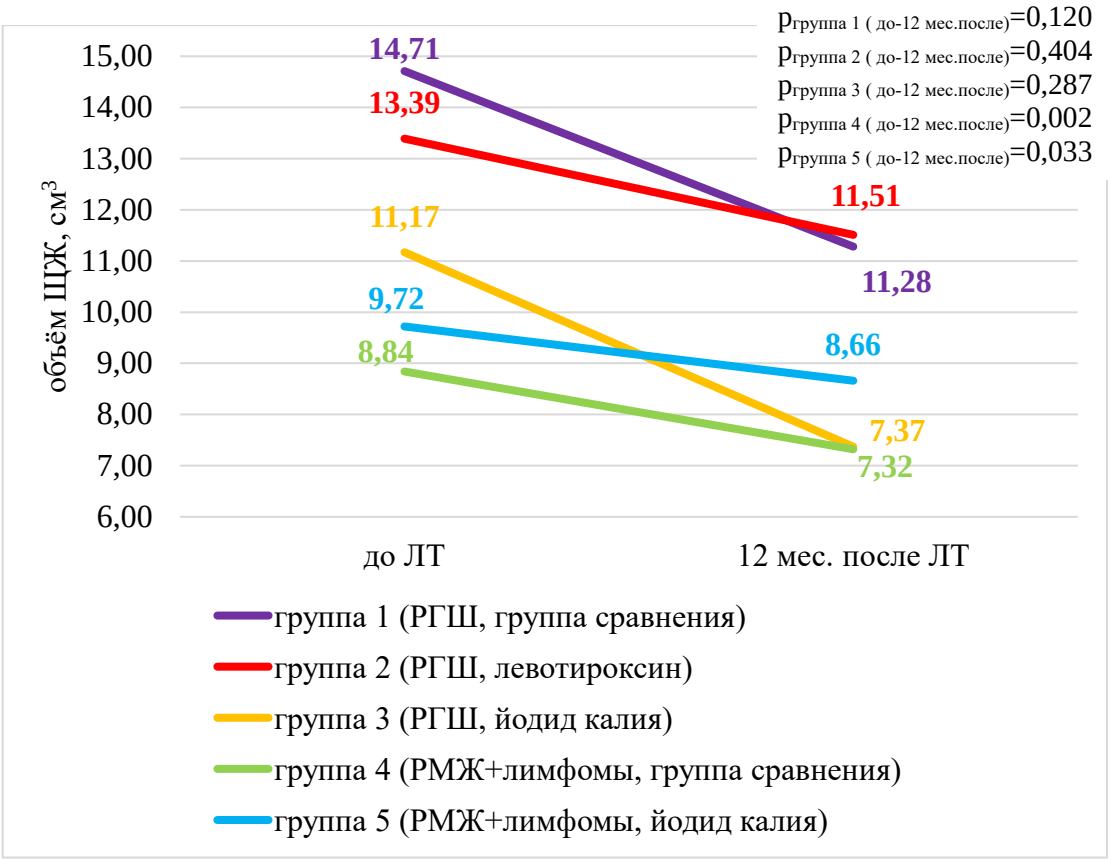
Рисунок 54 – Динамика уровней ТГ до ЛТ и через 12 мес. после ЛТ в сравниваемых группах

Объём ЩЖ уменьшился уже через 6 мес. после лечения РГШ (p=0,010, t-критерий для парных выборок). У пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ и лимфом, объём ЩЖ существенно не менялся (p=0,016, критерий Уилкоксона). В группе 2, участники которой получали левотироксин во время ЛТ, достоверной динамики объёма ЩЖ выявлено не было (p=0,345, критерий Уилкоксона). Через 12 мес. во всех группах наблюдалось дальнейшее уменьшение объёма ЩЖ по сравнению с исходными значениями, при этом статистически значимые изменения были зарегистрированы в группах 4 и 5 (p<0,05, критерий Уилкоксона) (Рисунки 55-56).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 55 – Динамика объёма ЩЖ до ЛТ и через 6 мес. после ЛТ в сравниваемых группах



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; ЩЖ – щитовидная железа

Рисунок 56 – Динамика объёма ЩЖ до ЛТ и через 12 мес. после ЛТ у пациентов сравниваемых групп

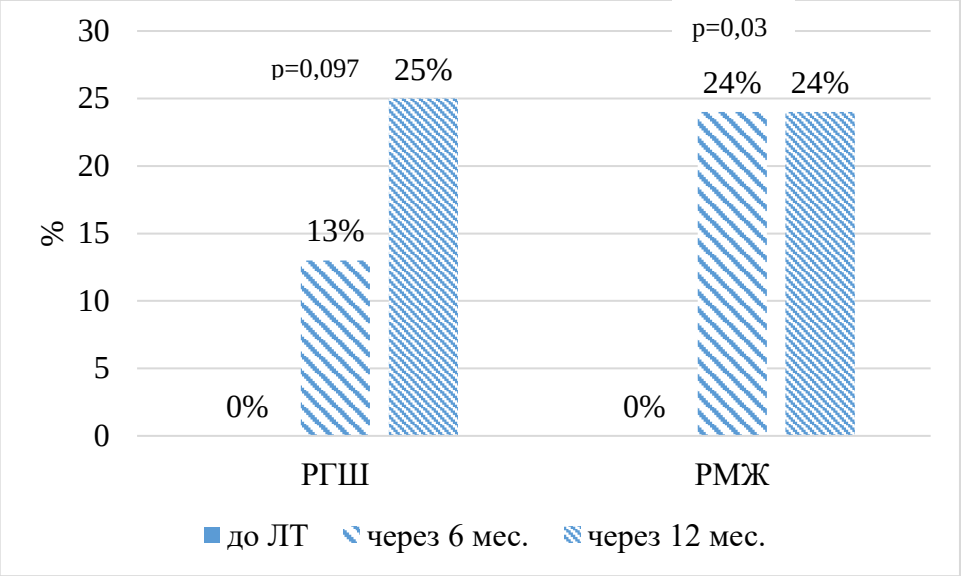
3.2.6. Гипотиреоз в течение первого года после завершения лучевой терапии

До начала ЛТ случаев гипотиреоза среди обследованных пациентов зарегистрировано не было. Через 6 мес. после ЛТ в группе пациентов с РГШ гипотиреоз выявлен у 13% пациентов (3 из 23; p=0,25, критерий МакНемара). При этом у одной пациентки развился манифестный гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии левотироксином. У пациентов, продолживших наблюдение, через 12 мес. распространённость гипотиреоза увеличилась до 25% (3 из 12; p=0,25, критерий Кокрена; p=0,097, критерий МакНемара) (Рисунок 57).

В группе пациенток с РМЖ через 6 мес. после ЛТ гипотиреоз был диагностирован у 24% обследованных (9 из 37; p=0,004, критерий МакНемара). У двух пациенток выявлен манифестный гипотиреоз. В одном случае функция ЩЖ впоследствии самостоятельно нормализовалась без назначения заместительной терапии, что позволяет предположить наличие гипотиреоидной фазы деструктивного тиреоидита. Во втором случае для компенсации гипотиреоза была назначена заместительная терапия левотироксином. У остальных пациенток гипотиреоз носил субклинический характер.

В группе пациентов с лимфомами зарегистрирован единственный случай транзиторного повышения уровня ТТГ при нормальной концентрации свободного Т4. При последующих контрольных обследованиях показатели функции ЩЖ находились в пределах референсных значений.

Через 12 мес. после ЛТ распространённость гипотиреоза в группе пациенток с РМЖ не изменилась и также составила 24% (p=0,031, критерий Кокрена; p=0,006, критерий МакНемара) (Рисунок 57).

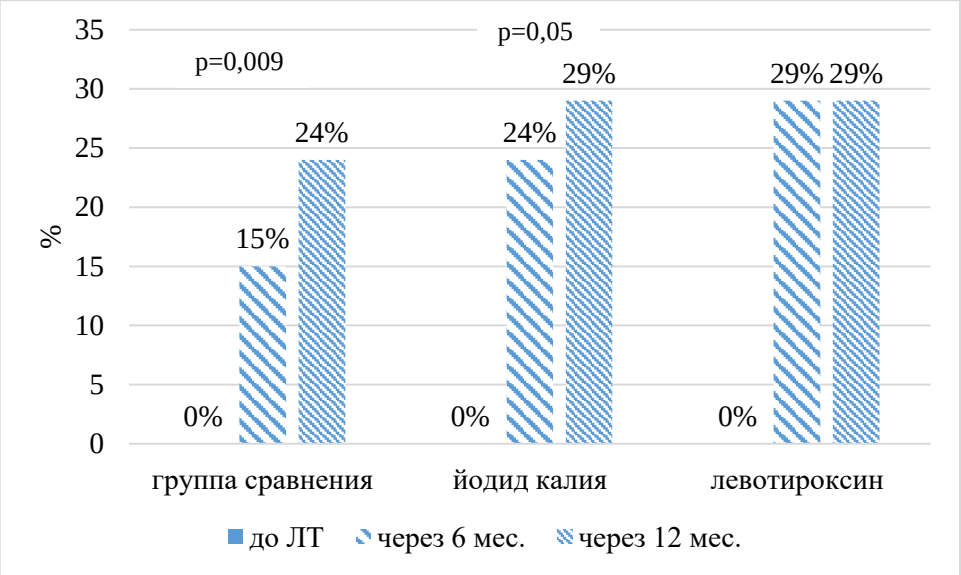


Примечание: ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы

Рисунок 57 – Динамика гипотиреоза в течение 1-го года после ЛТ в зависимости от онкозаболевания

При анализе частоты гипотиреоза через 6 мес. в зависимости от варианта профилактики последствий ЛТ наибольшая распространённость гипотиреоза была отмечена среди пациентов, получавших левотироксин во время ЛТ, — 29% (2 пациента из 7; p=0,50, критерий МакНемара). Несколько реже гипотиреоз выявлялся у пациентов, принимавших йодид калия, — 24% (5 пациентов из 21; p=0,063, критерий МакНемара). Наименьшая частота гипотиреоза зарегистрирована в группе сравнения, участники которой не получали медикаментозной профилактики во время ЛТ, — 15% (6 пациентов из 41; p=0,031, критерий МакНемара).

Через 12 мес. наблюдения распространённость гипотиреоза в группе пациентов, получавших йодид калия, увеличилась до 29% (4 пациента из 14; p=0,05, критерий Кокрена; p=0,125, критерий МакНемара). В группе сравнения данный показатель также возрос и составил 24% (6 пациентов из 25; p=0,009, критерий Кокрена; p=0,031, критерий МакНемара) (Рисунок 58).



Примечание: ЛТ – лучевая терапия

Рисунок 58 – Динамика гипотиреоза в течение 1-го года после ЛТ в зависимости от способа профилактики последствий

3.2.7. Деструктивный тиреоидит после лучевой терапии

У одной пациентки с РГШ (4,3%) через 1 мес. после завершения ЛТ был диагностирован деструктивный тиреоидит, дебютировавший тиреотоксической фазой. Клинические проявления включали тахикардию и тремор. Через 9 мес. после ЛТ у данной пациентки развился манифестный гипотиреоз.

Среди пациенток с РМЖ деструктивный тиреоидит был выявлен в 3 случаях (7,9%). У двух пациенток заболевание впервые проявилось гипотиреоидной фазой: в одном случае — непосредственно после завершения ЛТ. Специфическая терапия не проводилась. При контрольном обследовании через 6 мес. у обеих пациенток отмечена нормализация функции ЩЖ с восстановлением эутиреоидного состояния. Только одна из этих пациенток принимала йодид калия во время ЛТ, другие не получали никаких вариантов возможной профилактики последствий ЛТ на ЩЖ. У третьей пациентки деструктивный тиреоидит дебютировал с тиреотоксической фазы. Через 3 мес. после завершения ЛТ по поводу РГШ на фоне появления общей слабости, тахикардии и тремора был выявлен манифестный тиреотоксикоз. Проведённая сцинтиграфия ЩЖ подтвердила деструктивный характер поражения. Во время ЛТ эта пациентка не получала никаких препаратов для профилактики последствий ЛТ на ЩЖ. И ещё один, четвёртый случай деструктивного тиреоидита, дебютировавшего с тиреотоксической фазы и сопровождавшийся симптомами тиреотоксикоза отмечен у пациентки до начала ЛТ после ПХТ (Таблица 40, Рисунки 59-60).

Таблица 40 – 5 случаев деструктивного тиреоидита в течение первых 3-х месяцев после ЛТ случаев деструктивного тиреоидита в течение первых 3-х месяцев после ЛТ

	пол	возраст	анамнез по ЩЖ	ЗНО	ХТ	ЛТ, СОД, Гр	перед ЛТ	сразу после ЛТ	через 3 мес.	через 6 мес.	терапия в течение ЛТ
1	ж	43	-	РГШ	цисплатин	66	ТТГ – 2,19 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,14 мкМЕ/мл		ТТГ – 20,4 мкМЕ/мл	-
							св. Т4 – 1,29 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 2,13 нг/дл (0,8-2,1)		св. Т4 – 0,69 нг/дл (0,8-2,1)	
2	ж	35	деструктивный тиреоидит за 4 года перед ЛТ	РМЖ	доксорубицин, циклофосфамид, карбоплатин, паклитаксел	42,72	ТТГ – 0,036 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,005 мкМЕ/мл	ТТГ – 12,93 мкМЕ/мл	*	-
							св. Т4 – 2,15 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 3,92 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 3,7 пмоль/л (8,4-14,2)		
3	ж	46	узлы	РМЖ	доксорубицин, циклофосфамид	45	ТТГ – 0,556 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,671 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,01 мкМЕ/мл	ТТГ – 4,07 мкМЕ/мл	-
							св. Т4 – 1,33 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 1,14 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 27,41 пмоль/л (10,3-24,5)	св. Т4 – 1,05 нг/дл (0,8-2,1)	
4	ж	38	-	РМЖ	доцетаксел, циклофосфамид	48	ТТГ – 0,649 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,032 мкМЕ/мл	**	ТТГ – 1,31 мкМЕ/мл	йодид калия
							св. Т4 – 1,09 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 0,04 нг/дл (0,8-2,1)		св. Т4 – 1,32 нг/дл (0,8-2,1)	
5	ж	39	-	РМЖ	доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел	46,05	ТТГ – 0,616 мкМЕ/мл	ТТГ – 0,435 мкМЕ/мл	ТТГ – 13,75 мкМЕ/мл ***	ТТГ – 1,48 мкМЕ/мл	-
							св. Т4 – 1,20 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 1,02 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 0,53 нг/дл (0,8-2,1)	св. Т4 – 1,23 нг/дл (0,8-2,1)	

Примечание: * после выявления гипотиреоидной фазы пациентка начала принимать левотироксин; ** после выявления гипотиреодной фазы пациентке было рекомендовано повторно исследовать ТТГ и св. Т4, что она не выполнила, левотироксин не принимала; *** после выявления гипотиреоидной фазы пациентка принимала левотироксин в течение 1 месяца, затем самостоятельно отменила; ж – женщина; ЗНО – злокачественное новообразование; ЛТ – лучевая терапия; РГШ – рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; св. Т4 – свободный тироксин; СОД – суммарная очаговая доза; ТТГ – тиреотропный гормон; ХТ – химиотерапия; ЩЖ – щитовидная железа

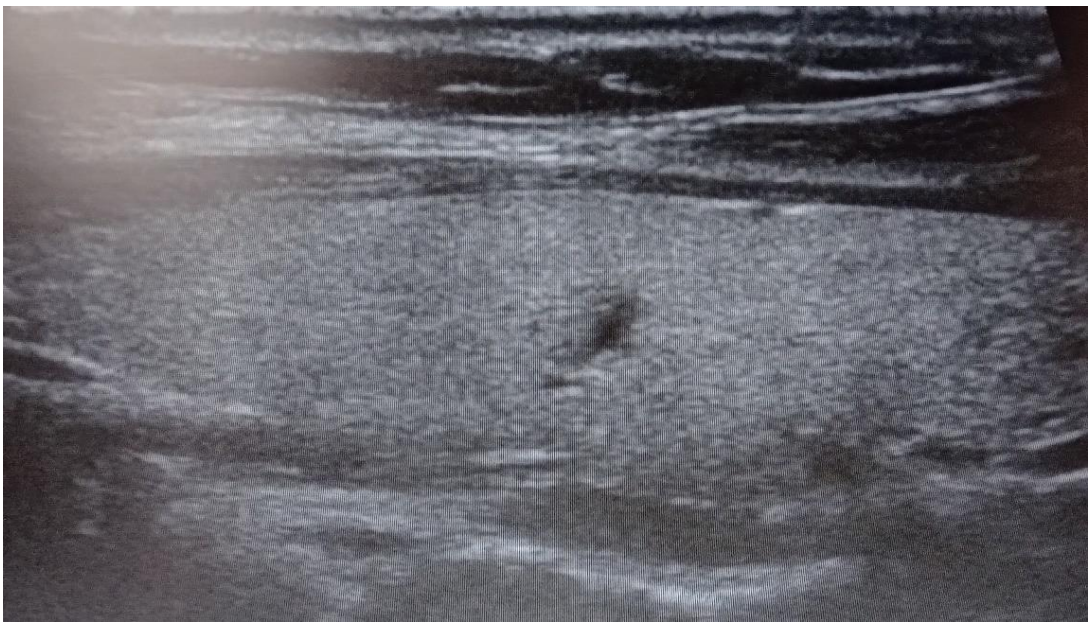


Рисунок 59 – Неизменённая доля ЩЖ сразу после ЛТ при УЗИ в случае тиреоидита №4

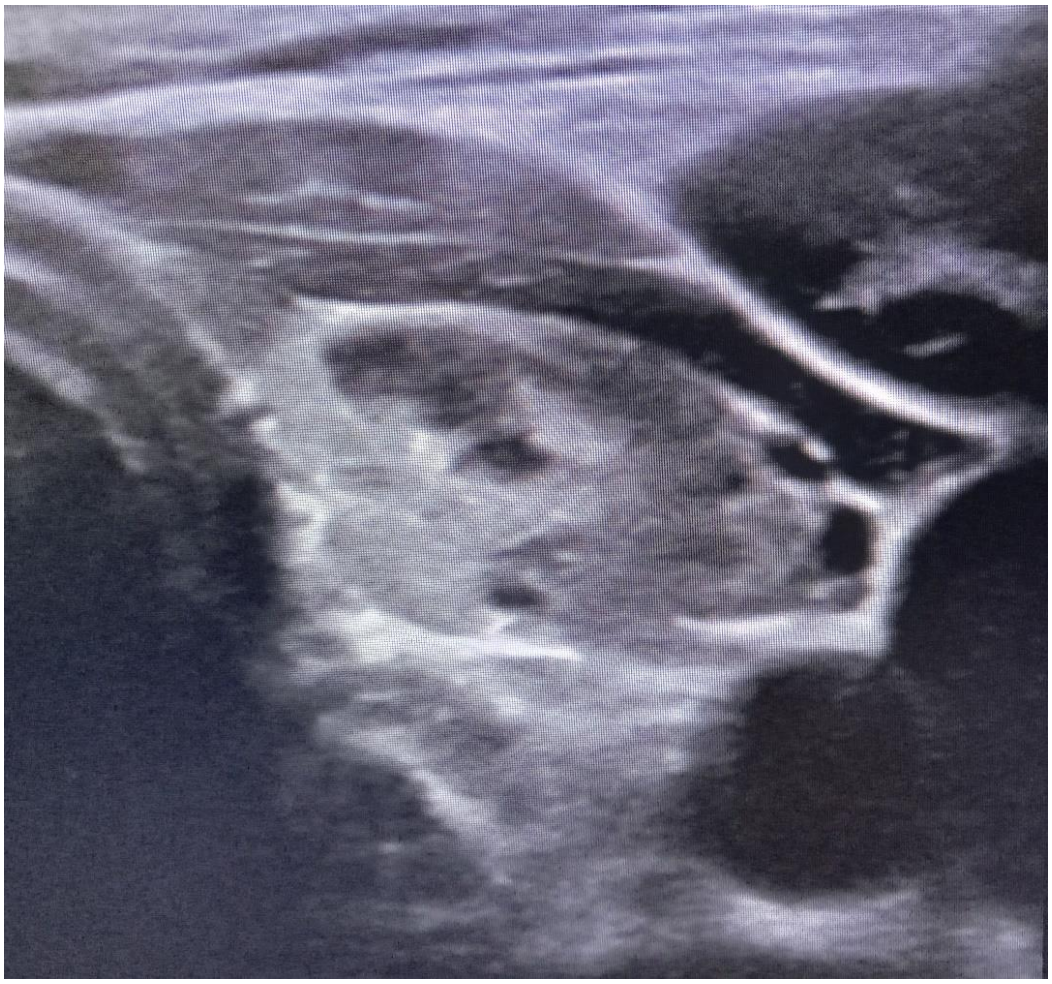


Рисунок 60 – Диффузные изменения левой доли ЩЖ через 6 мес. после ЛТ при УЗИ в случае тиреоидита №5

3.2.8. Факторы риска развития послелучевого гипотиреоза в течение первого года после завершения лучевой терапии

В ходе корреляционного анализа выявлена прямая связь средней силы между развитием послелучевого гипотиреоза и проведением ХТ до ЛТ (ρ Спирмена = 0,348; p = 0,012), в том числе при использовании таксанов (ρ = 0,337; p = 0,022). Также установлены значимые ассоциации между риском гипотиреоза и исходными уровнями ТТГ (ρ = 0,406; p = 0,003) и АТ-ТПО (ρ = 0,383; p = 0,007).

По данным ROC-анализа подтверждена статистически значимая связь между исходными уровнями ТТГ и АТ-ТПО и вероятностью развития послелучевого гипотиреоза (p = 0,005 для ТТГ). Для показателя ТТГ площадь под ROC-кривой составила 0,744 ± 0,072 (95% ДИ: 0,60–0,89), что указывает на удовлетворительную прогностическую ценность модели. Пороговое значение ТТГ, превышение которого ассоциировано с повышением риска гипотиреоза, составило 1,19 мкМЕ/мл. При этом чувствительность модели составила 88,9%, специфичность — 65,6% (Рисунок 61).

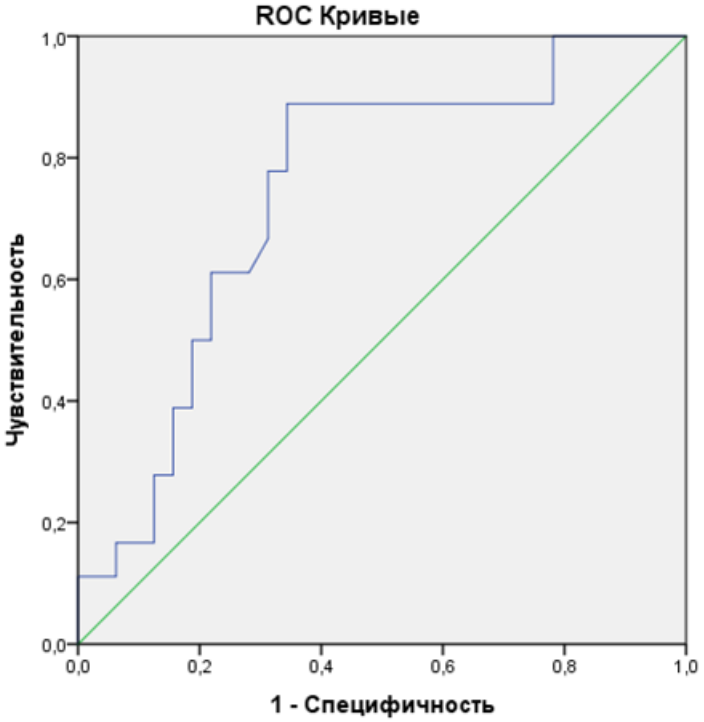


Рисунок 61 – ROC-кривая, характеризующая зависимость послелучевого гипотиреоза от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до лучевой терапии, мкМЕ/мл

Также выявлена статистически значимая взаимосвязь между исходным уровнем АТ-ТПО до лучевой терапии и вероятностью развития послелучевого гипотиреоза (p = 0,008). Площадь под ROC-кривой составила 0,728 ± 0,079 (95% ДИ: 0,57–0,88), что свидетельствует об

удовлетворительной прогностической значимости показателя. Установлено пороговое значение АТ-ТПО 12,2 МЕ/мл, превышение которого ассоциировалось с увеличением риска развития гипотиреоза. Чувствительность модели составила 66,7%, специфичность — 67,7% (Рисунок 62).

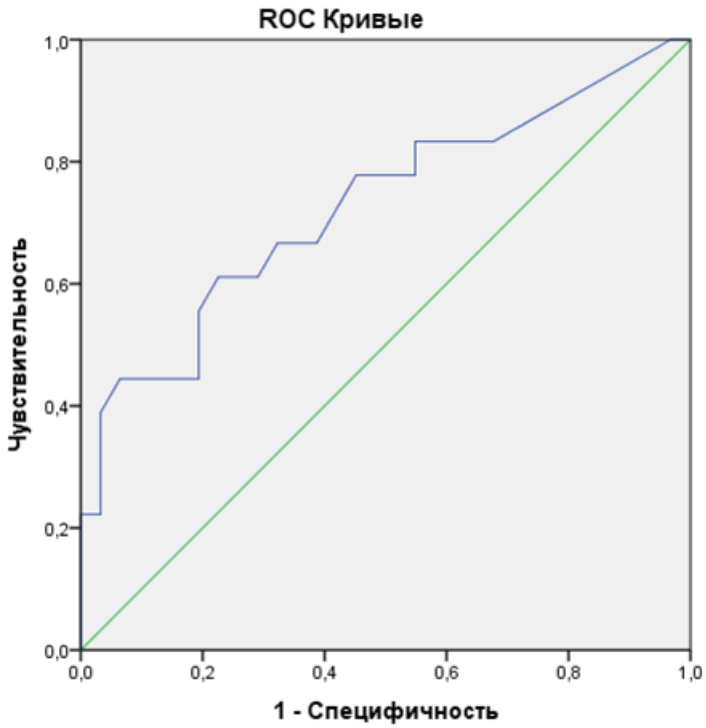


Рисунок 62 – ROC-кривая, характеризующая зависимость послелучевого гипотиреоза от уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) до лучевой терапии, МЕ/мл

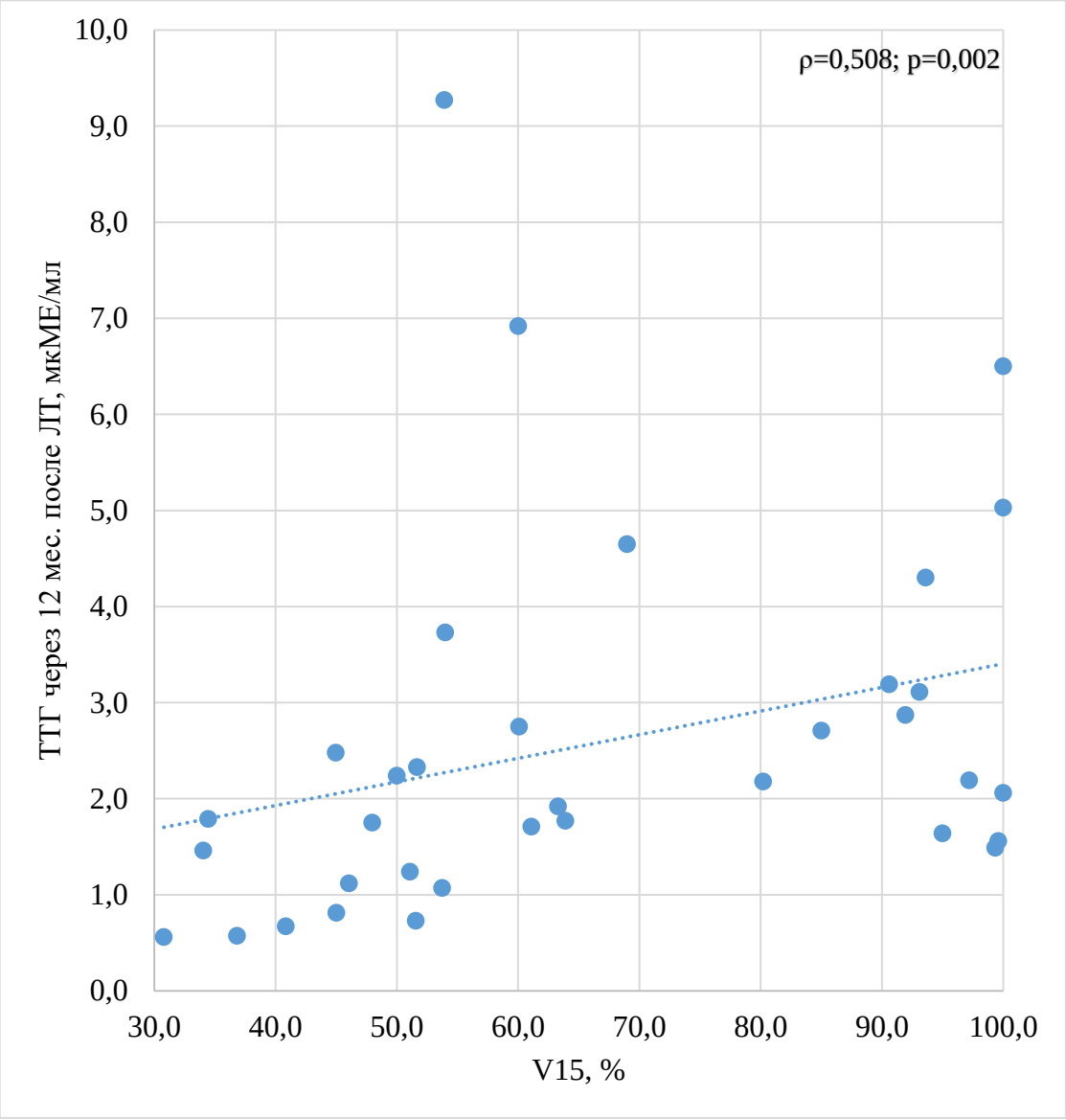
При корреляционном анализе выявлена связь средней силы между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и индексом объёма ЩЖ к индексу массы тела (ЩЖ/ИМТ) до ЛТ (ρ Спирмена = −0,391; p = 0,009). Кроме того, установлены значимые ассоциации с рядом дозиметрических показателей, таких как Dmean (ρ Спирмена = 0,495; p = 0,002), Dmin (ρ Спирмена = 0,347; p = 0,038), V5 (ρ Спирмена = 0,493; p = 0,003), V10 (ρ Спирмена = 0,466; p = 0,005), V15 (ρ Спирмена = 0,508; p = 0,002), V20 (ρ Спирмена = 0,530; p = 0,001), V25 (ρ Спирмена = 0,517; p = 0,001), VS5 (ρ Спирмена = -0,493; p = 0,003), VS10 (ρ Спирмена = -0,466; p = 0,005), VS15 (ρ Спирмена = -0,508; p = 0,002), VS20 (ρ Спирмена = -0,530; p = 0,001), VS25 (ρ Спирмена = -0,517; p = 0,001) (данные приведены в Таблице 41 и на Рисунках 63-70).

Таблица 41 – Корреляционные связи дозиметрических показателей с уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ

	уровень ТТГ через 12 мес. после ЛТ	
	ρ Спирмена	**P**
Dmean	0,495	0,002
Dmin	0,347	0,038

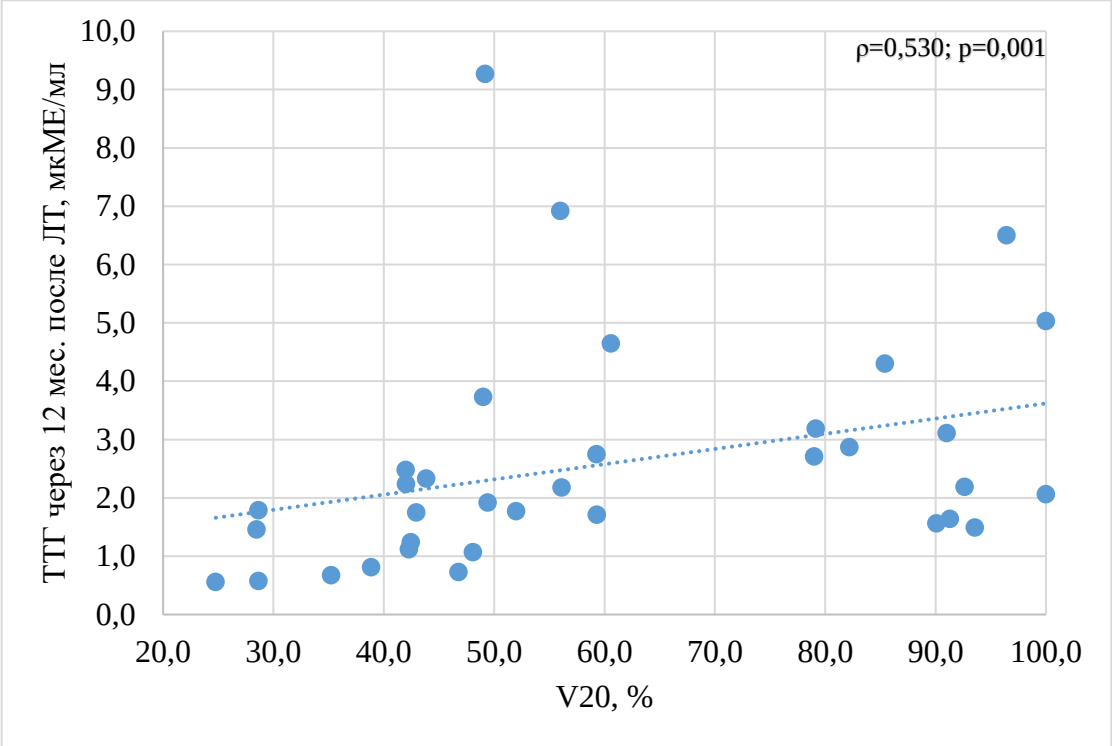
Продолжение Таблицы 41

V5	0,493	0,003
V10	0,466	0,005
V15	0,508	0,002
V20	0,530	0,001
V25	0,517	0,001
VS5	-0,493	0,003
VS10	-0,466	0,005
VS15	-0,508	0,002
VS20	-0,530	0,001
VS25	-0,517	0,001
Примечание: Dmean – средняя доза на щитовидную железу, Грей; Dmin – минимальная доза на щитовидную железу, Грей; V5 – объём щитовидной железы, получивший 5 Грей и более, в %; VS5 – объём щитовидной железы, получивший менее 5 Грей, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон		



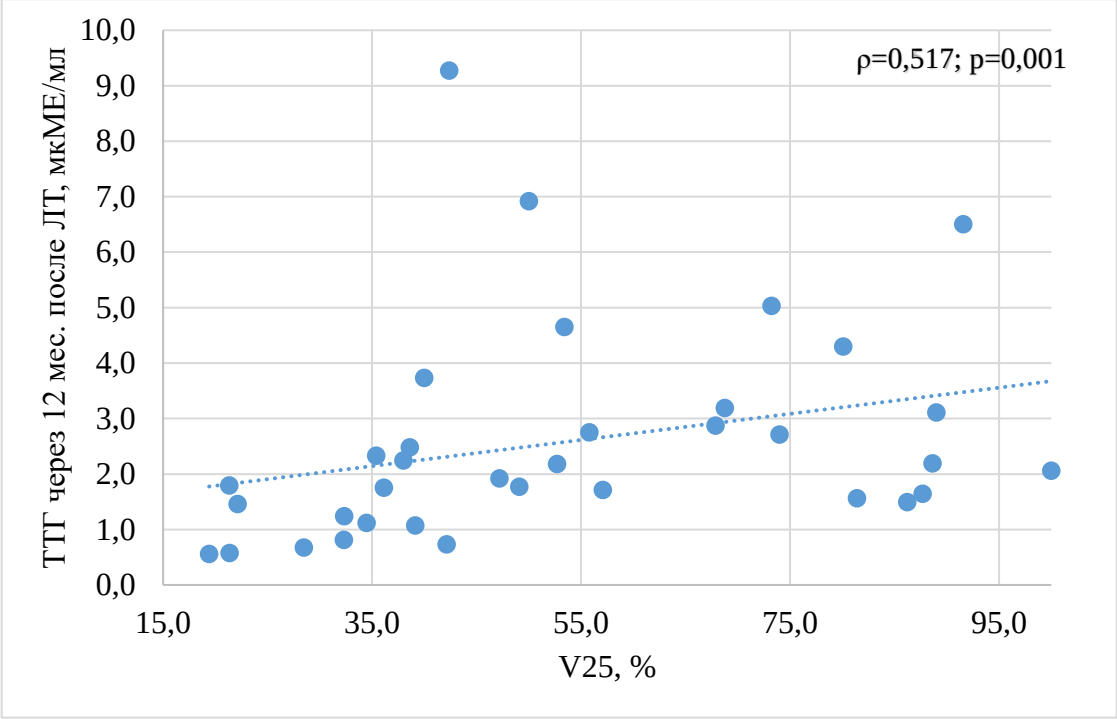
Примечание: V15 – объём щитовидной железы, получивший 15 Грей и более, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 63 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и V15



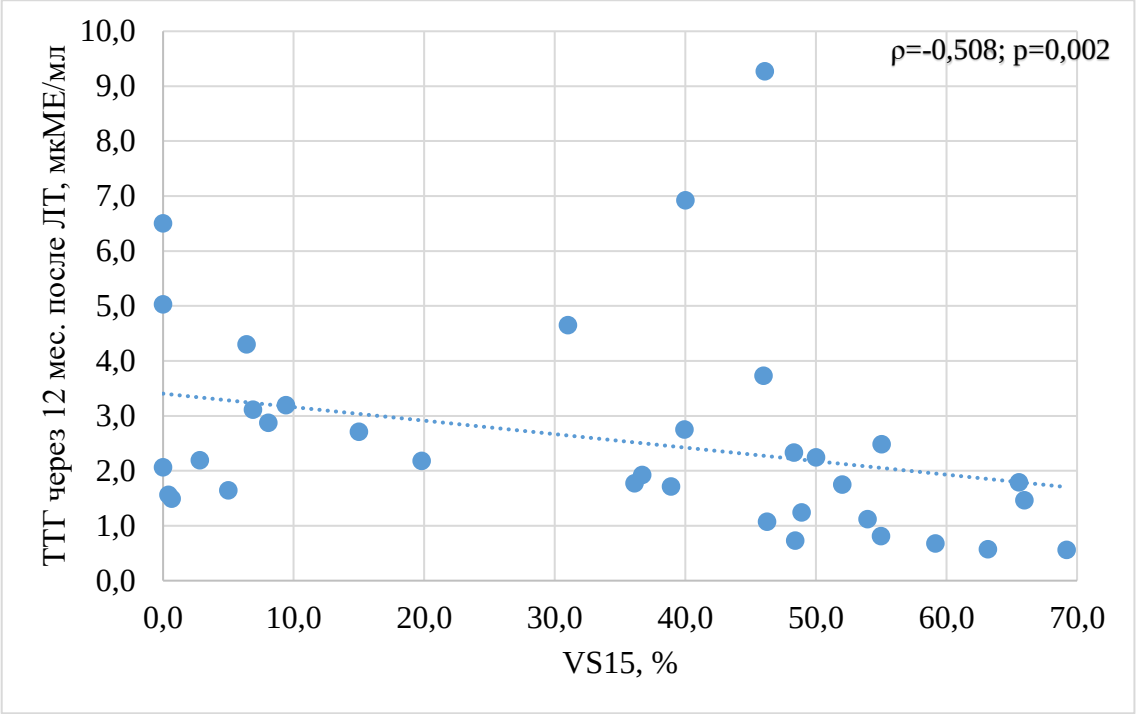
Примечание: V20 – объём щитовидной железы, получивший 20 Грей и более, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 64 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и V20



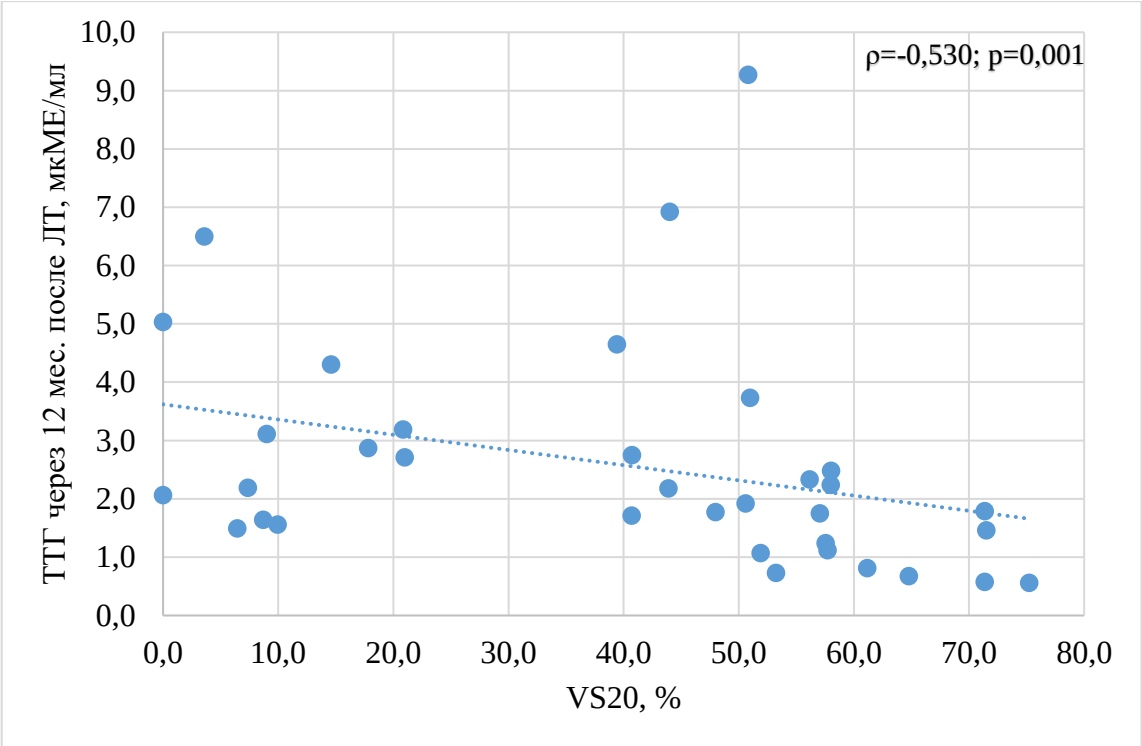
Примечание: V25 – объём щитовидной железы, получивший 25 Грей и более, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 65 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и V25



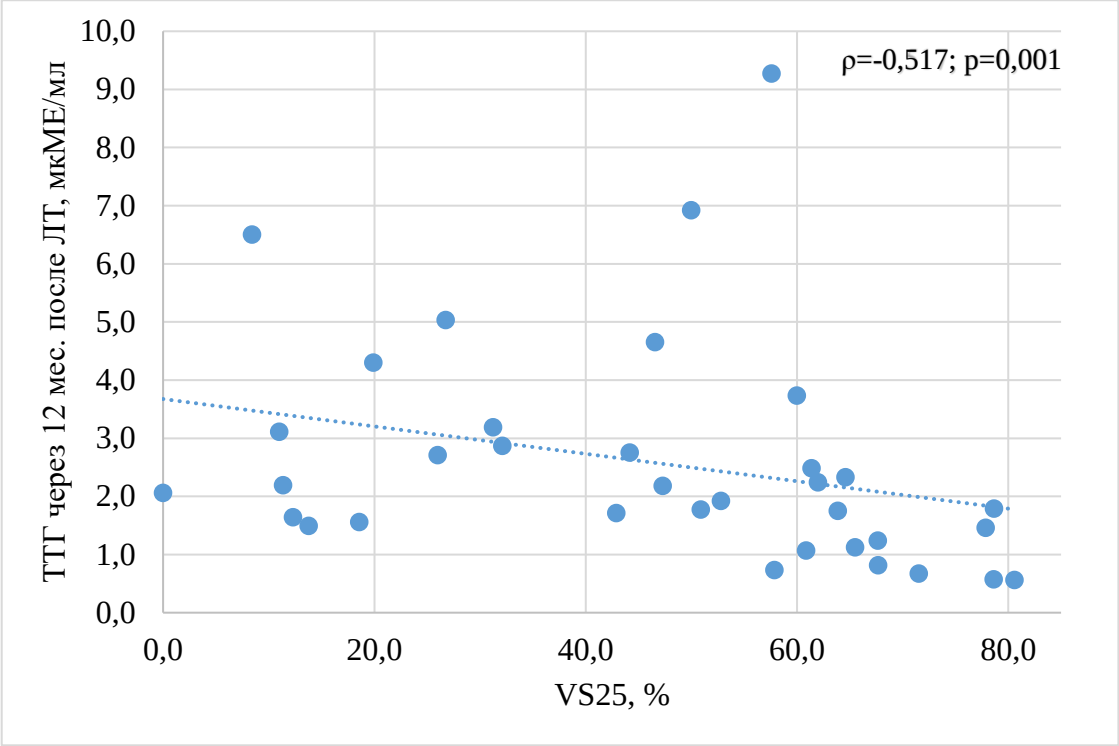
Примечание: VS15 – объём щитовидной железы, получивший менее 15 Грей, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 66 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и VS15



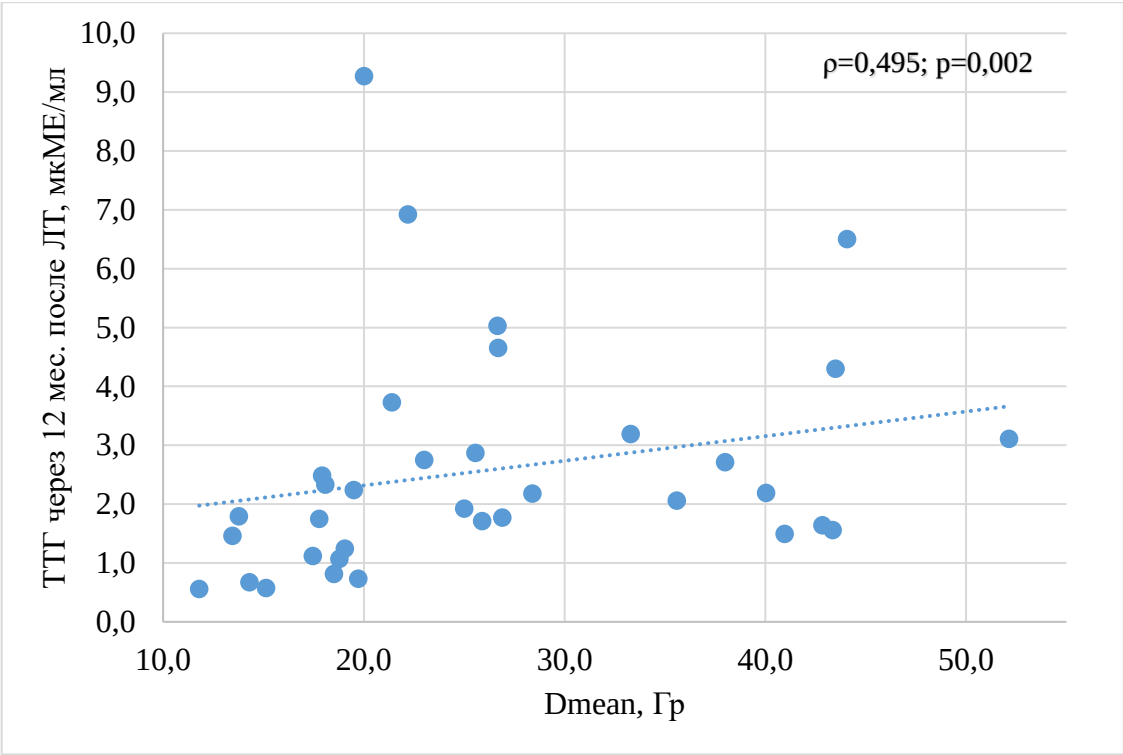
Примечание: VS20 – объём щитовидной железы, получивший менее 20 Грей, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 67 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и VS20



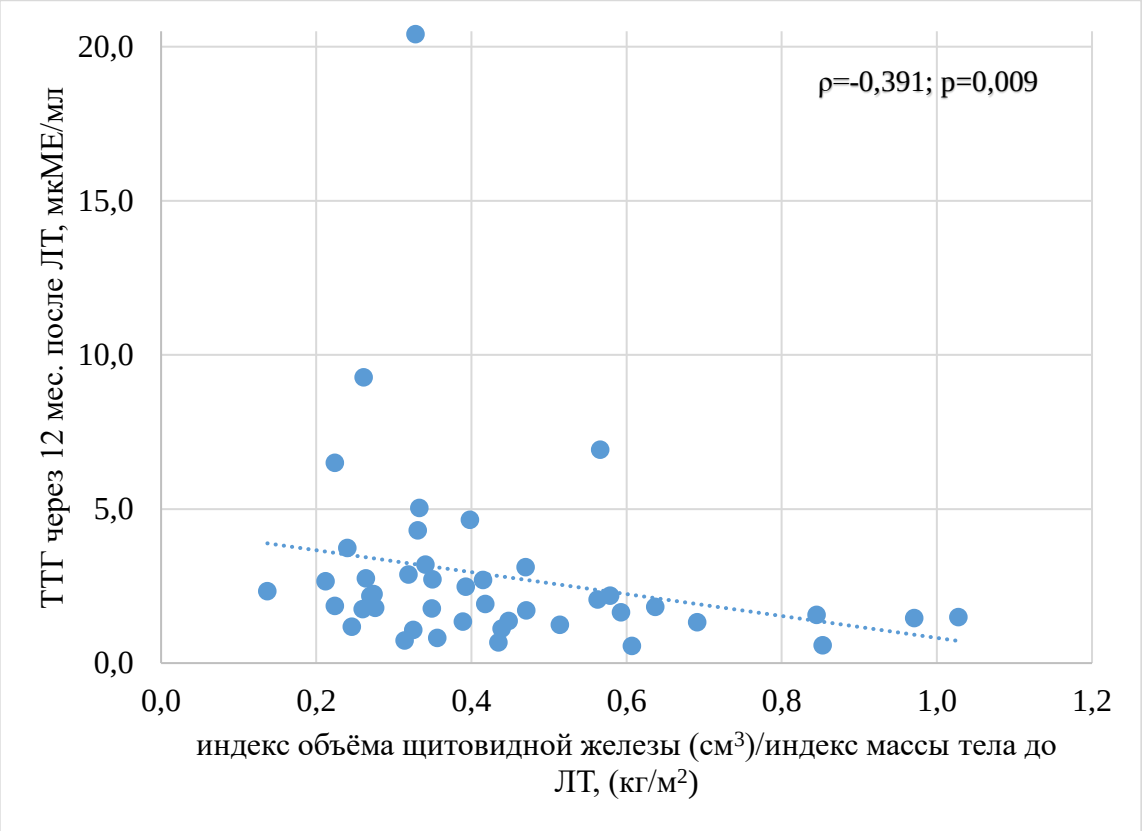
Примечание: VS25 – объём щитовидной железы, получивший менее 25 Грей, в %; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 68 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и VS25



Примечание: Dmean – средняя доза на щитовидную железы, в Греях; Гр – Грей; ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 69 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и Dmean



Примечание: ЛТ – лучевая терапия; ТТГ – тиреотропный гормон

Рисунок 70 – Корреляционная связь между уровнем ТТГ через 12 мес. после ЛТ и индексом объёма щитовидной железы (см^3)/индекс массы тела (кг/м^2)

3.2.9. Прогностическая модель развития послелучевого гипотиреоза в первый год после завершения лучевой терапии

При помощи метода бинарной логистической регрессии мы разработали прогностическую модель развития послелучевого гипотиреоза через 12 мес. после завершения ЛТ (3). В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 4 предиктора. 3 фактора, такие как повышенный уровень АТ-ТПО и/или АТ-ТГ, объём ЩЖ, получивший 5 Гр и более и стадия N (поражение регионарных лимфоузлов) оказались факторами, увеличивающими вероятность развития гипотиреоза. Объём ЩЖ до начала ЛТ имел обратную связь с риском развития гипотиреоза – чем меньше объём ЩЖ до ЛТ, тем риск гипотиреоза выше.

$$P = 1/(1+e^{-z})*100\%$$

$$z = 1{,}65*X_{N} + 6{,}88*X_{\text{высокие АТ}} + 0{,}22*X_{Vt5} - 0{,}69*X_{V\ \text{ЩЖ до ЛТ}} - 17{,}15 \quad (3)$$

где P – вероятность развития гипотиреоза через 12 мес. после ЛТ (в процентах);

X_N – поражение зон регионарного лимфооттока (0 – N_0 для соответствующего онкологического заболевания (РГШ или РМЖ); 1 – N_1; 2 – N_2; 3 – N_3; 4 – N_4);

$X_{высокие\ АТ}$ – АТ-ТПО и/или АТ-ТГ выше диапазона референсных значений до ЛТ (1 – выше, 0 – в диапазоне референсных значений);

$X_{V\ ЩЖ\ до\ ЛТ}$ – объём ЩЖ до начала ЛТ при УЗИ ($см^3$);

X_{V5} – объём щитовидной железы, получивший 5 и более Грей при ЛТ (в %).

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p<0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, вошедшие в её состав предикторы составляют 73,7% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

В Таблице 42 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами выявления послелучевого гипотиреоза.

Таблица 42 – Оценка связи предикторов прогностической модели (3) с шансами выявления послелучевого гипотиреоза

Предиктор	**COR (95% CI)**	**P**	**AOR (95% CI)**	**p**
N	1,70 (0,85-3,40)	0,069	5,19 (1,14-23,71)	0,034
повышенный уровень АТ-ТПО и/или АТ-ТГ до ЛТ	4,14 (0,68-25,40)	0,124	968,6 (3,01-311 627,18)	0,020
объём ЩЖ до ЛТ	0,83 (0,68-1,00)	0,055	0,50 (0,30-0,83)	0,007
V5	1,07 (1,00-1,15)	0,048	1,24 (1,04-1,48)	0,017
Примечание: N – стадия поражение регионарных зон лимфооттока; V5 – объём щитовидной железы, получивший 5 Грей и более; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; ЛТ – лучевая терапия; ЩЖ – щитовидная железа				

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P (3). Полученная кривая представлена на Рисунке 71.

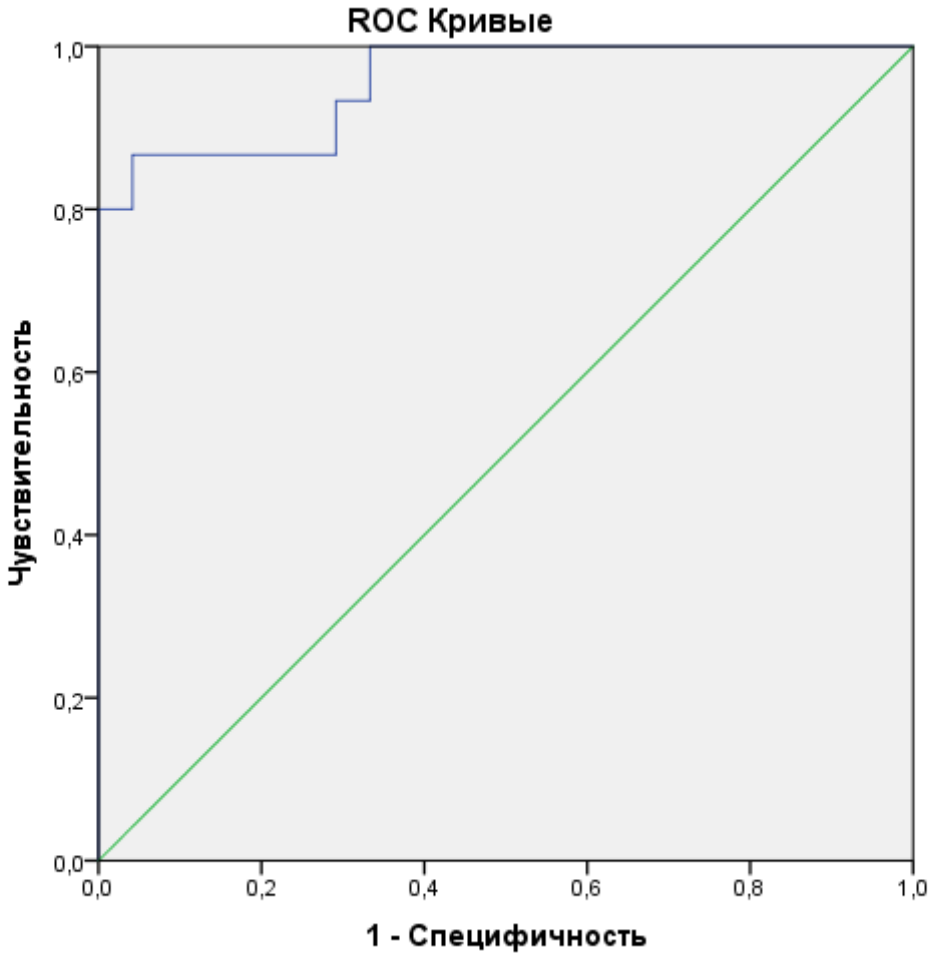


Рисунок 71 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза послелучевого гипотиреоза от значения логистической функции P (3)

Площадь под ROC-кривой составила 0,956±0,32 (95% ДИ: 0,89-1,00). Значение логистической функции P в cut-off point оказалось равным 0,272. Пациентам со значениями P, равными 0,272 или выше предсказывался высокий риск послелучевого гипотиреоза. При P менее 0,272 прогнозировался низкий риск послелучевого гипотиреоза. Чувствительность разработанной модели (3) составила 86,7% (13 верных прогнозов из 15 случаев развития послелучевого гипотиреоза), специфичность – 79,2% (19 верных прогноза из 24 случаев отсутствия послелучевого гипотиреоза). Диагностическая эффективность модели составила 82,1%.

Прогностические значения были рассчитаны для всей исследуемой выборки пациентов, после чего проведено сопоставление результатов моделирования с фактическими клиническими данными. Полученные данные позволили интерпретировать значения функции P как индивидуальную вероятность развития послелучевого гипотиреоза, на основании чего была сформирована таблица соответствия прогноза и наблюдаемого исхода, которая приведена ниже (Таблица 43).

Таблица 43 – Перевод величины прогноза в вероятность развития послелучевого гипотиреоза

Прогноз гипотиреоза	**Гипотиреоз**		**Доля**
	нет	**Есть**	
≤0,0221	10	0	0%
0,0222-0,199	8	2	20%
0,200-0,792	6	4	40%
>0,792	0	9	100%

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Гипотиреоз и тиреотоксикоз в отдалённом периоде после краниоспинального облучения по поводу первичных опухолей центральной нервной системы и после лучевой терапии на шейно-надключичную область по поводу лимфом

Полученные результаты показывают высокую распространённость гипотиреоза среди пациентов, перенёсших ЛТ на область головы и шеи ($p<0,001$). В настоящем исследовании гипотиреоз был выявлен у 73% пациентов после КСО по поводу ПО ЦНС и у 36% пациентов после ЛТ шейно-надключичной области по поводу лимфом [128]. Согласно публикациям различных авторов, частота гипотиреоза после КСО варьирует от 34,7 до 74,2%, а после облучения шейно-надключичной области при лимфомах составляет от 6,6% через 6,5 года наблюдения и до 30% спустя 40 лет после лечения [62, 74, 120, 129].

Проведённый анализ показал, что ЛТ является значимым фактором риска развития гипотиреоза. В исследуемой когорте вероятность возникновения данного осложнения у облучённых пациентов была более чем в 11 раз выше по сравнению с группой контроля (ОШ=11,23; 95% ДИ: 4,14–30,47). В публикациях других исследователей так же отмечено значительное влияние КСО и ЛТ на область шеи на развитие гипотиреоза [57, 74, 120].

Особенности структуры гипотиреоза зависели от варианта проведённого лечения. После КСО наиболее распространённым оказался смешанный вариант гипотиреоза, являющийся сочетанием первичной и вторичной формы гипотиреоза (45,7% всех случаев гипотиреоза). Реже встречались вторичный гипотиреоз (21,7%), субклинический гипотиреоз (19,6%) и манифестный гипотиреоз (13%). Следует отметить, что сведения о смешанном варианте гипотиреоза после ЛТ в доступной литературе практически отсутствуют. В большинстве опубликованных работ рассматриваются лишь первичный и вторичный варианты заболевания. При этом данные различных авторов существенно различаются: одни исследователи сообщают о преобладании вторичного гипотиреоза, доля которого достигает 91% всех случаев недостаточности функции ЩЖ после КСО [61], тогда как другие указывают на более высокую частоту первичного гипотиреоза, составляющую 62,0–90,9% [37, 58]. Имеются также сообщения о преобладании субклинического гипотиреоза [62]. Одной из возможных причин подобных расхождений может быть отсутствие выделения смешанного варианта гипотиреоза в качестве самостоятельной нозологической формы.

У пациентов, получавших ЛТ по поводу лимфом, преобладал субклинический гипотиреоз, который был диагностирован в 61,1% случаев, тогда как манифестная форма встречалась в 38,9% наблюдений. Аналогичные результаты представлены и в других исследованиях, хотя отдельные

авторы сообщают о сопоставимой частоте субклинического и манифестного гипотиреоза [62, 120].

Важным фактором, влияющим на риск развития гипотиреоза, оказался возраст на момент проведения ЛТ. В нашем исследовании гипотиреоз статистически значимо чаще выявлялся у пациентов, получивших лечение до достижения 18-летнего возраста ($p<0,001$). При этом вероятность его развития в данной группе возрастала почти в десять раз (ОШ=9,89; 95% ДИ: 4,152–23,156). Другие авторы также рассматривают детский возраст как независимый фактор риска лучевого поражения ЩЖ. В качестве пороговых значений различными авторами предлагаются возраст менее 5, 6 или 10 лет на момент облучения [59, 61, 62, 130].

Статистически значимой связи между полом пациентов и развитием гипотиреоза выявлено не было. Вместе с тем среди пациентов с недостаточностью функции ЩЖ преобладали женщины, что также отмечалось в ряде ранее опубликованных работ [59, 130].

Вопрос о влиянии дозы облучения на риск гипотиреоза остаётся предметом дискуссий. Ряд исследователей продемонстрировал увеличение частоты гипотиреоза при повышении дозовой нагрузки на ЩЖ, в том числе при СОД свыше 20–25 Гр [61, 62]. В последние годы особое внимание уделяется дозо-объёмным характеристикам облучения. Так, L. Cella и соавт. (2012) определили показатель V30 как независимый предиктор радиоиндуцированного гипотиреоза [73], а C.C. Pinnix и соавт. (2018) установили значимую связь между риском гипотиреоза и объёмом ЩЖ, получившим дозу 25 Гр и более (V25) [9]. В настоящем исследовании детальный анализ дозиметрических параметров не проводился. При сравнении пациентов, получивших суммарную очаговую дозу более и менее 25 Гр, статистически значимых различий в распространённости гипотиреоза выявлено не было: гипотиреоз развивался у 59% при превышении СОД при КСО или дозы на шейно-надключичные лимфоузлы при лимфомах более 25 Гр, в то время как среди тех, кто получил менее 25 Гр, – только у 52,2%. При этом после КСО частота гипотиреоза оставалась высокой независимо от величины суммарной дозы, тогда как у пациентов с лимфомами отмечалась тенденция к увеличению распространённости гипотиреоза при более высоких дозах облучения – при КСО в СОД 25 Гр и более гипотиреоз развился у 71,7%, а среди КСО в СОД менее 25 Гр – у 80%; после ЛТ при лимфоме в СОД более 25 Гр гипотиреоз развивался в 36,7%, а при СОД менее 25 Гр – в 30,8%.

Все случаи тиреотоксикоза в исследовании были зарегистрированы исключительно среди пациентов, подвергшихся лучевому воздействию, тогда как в контрольных группах данное осложнение не встречалось. Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с небольшим количеством наблюдений. Во всех случаях тиреотоксикоз был обусловлен БГ, что позволяет предположить участие аутоиммунных механизмов в реализации лучевого повреждения ЩЖ, сопровождающегося развитием её повышенной функции. Ранее связь

гипертиреоза с облучением области шеи была продемонстрирована в крупных когортных исследованиях. Так, C. Sklar и соавт. (2000) показали, что у пациентов после лечения ЛХ риск развития гипертиреоза был в восемь раз выше по сравнению с контрольной группой, а лучевая нагрузка в дозе 35 Гр и более являлась независимым фактором риска его развития [17]. В то же время сведения о тиреотоксикозе после КСО остаются крайне ограниченными и представлены лишь единичными наблюдениями [131].

4.2. Узловые образования щитовидной железы в отдалённом периоде после краниоспинального облучения и облучения шейно-надключичной области

Проведённое исследование показало, что ЛТ оказывает существенное влияние на состояние ЩЖ и ассоциирована с повышением частоты её структурных изменений. У пациентов, перенёсших лучевое воздействие на область головы и шеи, риск формирования узловых образований, включая как доброкачественные, так и злокачественные новообразования, был значительно выше по сравнению с лицами без облучения в анамнезе [132]. Возможность развития узлов после радиационного воздействия на ЩЖ неоднократно обсуждалась в литературе [66, 69, 119].

Согласно результатам нашего исследования, через 11 [6;16] лет после КСО или ЛТ на область шеи узловые образования ЩЖ были выявлены у 36% обследованных. Данный показатель в два раза превышал распространённость аналогичной патологии в контрольной группе. Полученные результаты отражают долгосрочный характер структурных изменений ЩЖ после радиационного воздействия. По данным опубликованных исследований, частота выявления узлов после лечения ЗНО варьирует от 8,1% через 5 лет до 26,6% через 13,5 года наблюдения [62, 65, 67, 68, 120, 133, 134]. Высокая восприимчивость ткани ЩЖ к ионизирующему излучению, особенно в детском возрасте, вероятно, связана с высокой пролиферативной активностью тиреоцитов [71, 120].

Особый интерес представляют результаты оценки ультразвуковых (УЗ) характеристик узлов по шкале EU-TIRADS. Как после КСО, так и после ЛТ по поводу лимфом статистически значимо чаще выявлялись узлы категории EU-TIRADS 4 по сравнению с пациентами, не подвергавшимися лучевому воздействию. При этом различий между пациентами, получившими лечение до и после 18-летнего возраста, обнаружено не было. Следует отметить, что сведения о распределении радиоиндуцированных узлов по категориям TIRADS в доступной литературе практически отсутствуют, что подчёркивает ценность полученных результатов.

Важным наблюдением стала выявленная связь между женским полом и вероятностью формирования узлового зоба, прежде всего узлов категорий EU-TIRADS 3 и EU-TIRADS 4. У

мужчин, напротив, значительно чаще сохранялась нормальная УЗ структура ЩЖ (EU-TIRADS 1). Более высокая распространённость узловой патологии среди женщин отмечалась как в общей популяции, так и среди лиц, подвергшихся лучевому воздействию [69, 119, 120].

Облучение шеи при лимфомах сопровождалось более высокой частотой узлового зоба по сравнению с КСО (47,1% и 27% соответственно). Наиболее выраженные различия касались распространённости узлов EU-TIRADS 3, тогда как структурно неизменённая ЩЖ после лечения лимфом встречалась реже. Эти данные позволяют предположить, что более выраженное влияние на процессы формирования узлов в ЩЖ оказывает облучение шейной области при лимфомах, чем КСО. Похожие данные представлены и другими авторами [67].

Анализ вторичных ЗНО ЩЖ после облучения показал сопоставимую частоту рака ЩЖ в группах пациентов после КСО и ЛТ по поводу лимфом. Несмотря на различия, описанные в ряде исследований [65], в исследуемой выборке тип проведённого облучения (КСО против облучения при лимфоме) не оказал заметного влияния на риск возникновения карцином. В морфологической структуре опухолей преобладал папиллярный рак ЩЖ, тогда как фолликулярная карцинома была диагностирована лишь в одном наблюдении [135]. Таким образом, папиллярный рак являлся основной формой радиоиндуцированных ЗНО ЩЖ, что соответствует современным представлениям о структуре данной патологии [65, 75, 76]. Однако опубликованы единичные исследования, которые демонстрируют несколько большую частоту фолликулярных карцином в структуре радиоиндуцированного рака ЩЖ. Так в работах S. Acharya и соавт. (2003) и С.В. Шахтариной и соавт. (2014), фолликулярный рак составлял 15–20% всех случаев радиоиндуцированного рака ЩЖ [75, 76].

Заслуживает внимания высокая доля ЗНО среди всех выявленных узлов ЩЖ у пациентов с ЛТ в анамнезе. Этот факт подчёркивает необходимость повышенной онкологической настороженности при выявлении любых очаговых изменений ЩЖ у данной категории больных. Для сравнения, в общей популяции частота ЗНО среди всех узлов ЩЖ обычно не превышает 1,1–15% [136, 137].

Рак ЩЖ был диагностирован у 7 пациентов, причём большинство из них получили ЛТ в детском возрасте. Хотя статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было, частота рака после облучения до 11 лет оказалась почти в два раза выше по сравнению с пациентами, подвергшимися лучевому воздействию в более старшем возрасте (10,0% против 5,3%, $p = 0,604$, точный критерий Фишера). Учитывая ограниченное число наблюдений, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Вместе с тем выявленная тенденция указывает на возможное влияние возраста на момент облучения на риск последующего канцерогенеза, что обосновано высокой радиочувствительностью ткани ЩЖ в детском и пубертатном периодах [69, 71, 119, 120].

Интересной оказалась зависимость частоты рака ЩЖ от суммарной дозы облучения. При дозе менее 25 Гр ЗНО ЩЖ выявлялись чаще, чем при дозе 25 Гр и более (13,0% против 4,8%, p = 0,172, точный критерий Фишера). Несмотря на отсутствие статистической значимости, данная закономерность заслуживает внимания, поскольку в литературе описан феномен снижения риска радиоиндуцированного рака при высоких дозах облучения вследствие выраженного цитотоксического эффекта и гибели тиреоцитов. Предполагается, что при дозах свыше 20–30 Гр число клеток, способных к злокачественной трансформации, существенно уменьшается, что может приводить к снижению риска формирования радиоиндуцированных опухолей [69, 119, 120].

Ещё одной особенностью исследования стал длительный латентный период развития рака ЩЖ. Медиана времени от завершения ЛТ до постановки диагноза составила 13 лет. Полученные данные свидетельствуют о сохранении риска развития ЗНО на протяжении многих лет после завершения лечения. По данным литературы, радиоиндуцированный рак ЩЖ наиболее часто диагностируется через 10–20 лет после облучения, однако возможны и более поздние сроки его возникновения [65, 74].

В одном наблюдении папиллярный рак ЩЖ был диагностирован одновременно с лимфомой. Хотя имеющихся данных недостаточно для анализа причин подобного сочетания, нельзя исключить существование общих молекулярно-генетических механизмов, участвующих в развитии обоих заболеваний.

В большинстве случаев выявленные ЗНО характеризовались небольшими размерами и относительно благоприятным течением. Вместе с тем метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было диагностировано у двух пациенток, включая случай очага рака небольшого размера, всего 2 мм. Данное наблюдение свидетельствует о том, что даже минимальные по размеру опухоли могут обладать потенциалом к регионарному метастазированию. Полученные результаты подчёркивают необходимость длительного динамического наблюдения пациентов с ЛТ в анамнезе.

В последние годы всё больше исследований указывает на отсутствие принципиальных различий в клиническом течении радиоиндуцированного и спорадического высокодифференцированного рака ЩЖ [76, 138]. Вместе с тем в литературе встречаются сообщения о случаях более агрессивного течения радиоиндуцированных опухолей с множественными метастазами в лимфатические узлы шеи, поражением лёгких и крупными размерами первичного очага [71, 98, 99, 100]. Данные публикации относятся к более ранним годам, что не исключает, связь подобных различий в течении радиоиндуцированного рака ЩЖ с эволюцией технологий ЛТ и совершенствованием методов УЗ диагностики, позволяющих в настоящее время выявлять опухоли на более ранних стадиях.

Помимо рака, у трёх пациенток были диагностированы доброкачественные опухоли и новообразования низкого риска злокачественности. В двух случаях они развились после КСО, выполненного до достижения 18-летнего возраста, ещё в одном — после ЛТ шейной области во взрослом возрасте. Морфологически данные образования были представлены двумя фолликулярными аденомами и одной неинвазивной фолликулярной опухолью с ядрами папиллярного типа (NIFTP). Возможность формирования подобных новообразований после радиационного воздействия также описана в литературе [68, 75, 76].

Более высокая частота аденом и опухолей низкого риска наблюдалась среди пациентов, получивших лучевую терапию до 11-летнего возраста (5,0% против 2,1%), однако статистической значимости эти различия не достигли (p = 0,443, точный критерий Фишера). Аналогичная ситуация отмечена и при анализе влияния дозы облучения. При суммарной дозе менее 25 Гр данные новообразования встречались несколько чаще, чем при дозе 25 Гр и более (4,3% против 2,4%, p = 0,524, точный критерий Фишера), что может отражать те же закономерности радиационного канцерогенеза, которые были выявлены при анализе радиоиндуцированных злокачественных опухолей ЩЖ.

Для доброкачественных опухолей ЩЖ также был характерен длительный латентный период. Медиана времени от лучевого воздействия до их выявления составила 19 лет. Такой интервал подчёркивает необходимость многолетнего наблюдения пациентов после завершения ЛТ независимо от характера выявляемых структурных изменений. Длительный латентный период рассматривается как одна из характерных особенностей радиоиндуцированных неоплазий ЩЖ [76, 120].

4.3. Состояние щитовидной железы в раннем периоде после завершения лучевой терапии на область шеи/надключичных лимфоузлов при раке головы и шеи, раке молочной железы и лимфомах

ЛТ, как с ПХТ, так и без нее существенно влияет на состояние ЩЖ уже в раннем периоде после завершения лечения [139]. Сразу после завершения ЛТ мы выявили случаи развития тиреотоксикоза, в некоторых случаях манифестного, обусловленного тиреотоксической фазой деструктивного тиреоидита. Также зарегистрированы случаи гипотиреоидной фазы деструктивного тиреоидита [140].

В настоящем исследовании распространённость узловых образований ЩЖ до начала ЛТ была наибольшей у пациенток с РМЖ (43,1%), однако различия оказались статистически незначимыми (p=0,074). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении узлов более 1 см. Такие результаты согласуются с данными других авторов, описывающих более высокую

распространённость узловых образований ЩЖ у пациенток с РМЖ в анамнезе (до 51%). [141, 142]. При этом риск развития РМЖ у пациенток с узловыми образованиями ЩЖ в анамнезе выше, чем в популяции без РМЖ [143]. При сопоставлении групп, проведённом с учётом различий по полу и возрасту, выраженной неоднородности по частоте узловых образований ЩЖ выявлено не было. В большинстве исследуемых групп доля пациентов с узловыми образованиями находилась на уровне около 30%, тогда как среди больных с лимфомами этот показатель был несколько ниже и составил 16,7%. При этом статистически значимых различий между группами не установлено (p=0,922). Одним из возможных факторов, способных объяснить данную тенденцию, является возрастной состав группы: пациентки с лимфомами были моложе, чем обследованные в других группах.

Отдельного внимания заслуживает возможная взаимосвязь между функциональным состоянием ЩЖ и риском развития РМЖ. В современной литературе обсуждается гипотеза о том, что тиреоидные гормоны могут участвовать в регуляции пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Предполагается, что такое влияние частично связано с эстрогеноподобными эффектами тиреоидных гормонов и их способностью воздействовать на пролиферацию клеток молочной железы [144]. При этом потенциальное значение может иметь не только выраженные функциональные нарушения ЩЖ: результаты проспективных исследований указывают на возможную ассоциацию между концентрациями св. Т3 (свободного трийодтиронина) и св. Т4 и последующим риском развития опухоли даже в тех случаях, когда значения гормонов остаются в пределах референсного интервала [145].

В контексте этих данных представляют интерес результаты, полученные в настоящем исследовании. Несмотря на отсутствие указаний на явное нарушение функции ЩЖ, у пациентов с онкологическими заболеваниями прослеживалась тенденция к более высоким значениям св. Т4, остававшимся в референсном диапазоне. Аналогичная особенность отмечалась и у пациенток с РМЖ. Таким образом, более высокие уровни св. Т4 у пациенток с РМЖ по сравнению с группой контроля могут рассматриваться в качестве наблюдения, согласующегося с существующими представлениями о потенциальной роли гормонов ЩЖ в регуляции пролиферативной активности ткани молочной железы. При этом для определения клинического значения данного феномена необходимы дальнейшие исследования с учётом исходного уровня гормонов ЩЖ, возраста, сопутствующих факторов и особенностей противоопухолевого лечения.

Некоторые авторы приводят данные о более высокой частоте тиреотоксикоза у пациенток с РМЖ. Так в ряде работ сообщается об увеличении вероятности РМЖ у женщин с БГ и тиреотоксичесим зобом, причём наиболее выраженная ассоциация описана для пациенток в постменопаузе [143, 144, 146]. Вместе с тем результаты различных исследований неоднородны. В отдельных публикациях не обнаружено существенных различий по частоте функциональных

нарушений ЩЖ между пациентками с РМЖ и женщинами без онкологических заболеваний [147]. Также имеются сообщения о значительной распространённости гипотиреоза, развившегося на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита, среди пациенток с РМЖ [148]. Однако совокупность опубликованных данных в целом не позволяет однозначно рассматривать гипотиреоз как фактор, повышающий риск возникновения РМЖ: большинство исследований не выявляет достоверной ассоциации между этими состояниями [143, 144]. Интерпретация подобных взаимосвязей в рамках настоящего исследования имеет определённые ограничения. Поскольку манифестный гипотиреоз был предусмотрен как критерий исключения, оценить распространённость аутоиммунного тиреоидита непосредственно в когорте пациенток с РМЖ не представлялось возможным.

Другим потенциально значимым фактором является предшествующая ПХТ, способная оказывать влияние на последующее функциональное состояние ЩЖ. В настоящем исследовании выявлена статистически значимая связь между ранее проведённой ХТ и наличием субклинического тиреотоксикоза ($p=0,041$). У пациентов, получавших ПХТ, одновременно отмечалась тенденция к более высоким концентрациям св. Т4. Подобные изменения представляют определённый интерес с учётом опубликованных ранее данных о повышении уровня св. Т4 у пациенток с РМЖ после ХТ [149].

При анализе концентрации ТТГ также наблюдалась определённая направленность изменений: после ПХТ его уровень был ниже, чем у пациентов, не получавших ПХТ. Данное наблюдение отличается от результатов некоторых ранее опубликованных исследований, в которых, напротив, сообщалось о повышении концентрации ТТГ после ПХТ, тогда как более низкие значения регистрировались у лиц без онкологического заболевания [149, 150]. Вместе с тем выявленная в настоящей работе разница по уровню ТТГ не достигала статистической значимости. Поэтому обнаруженную тенденцию следует рассматривать с осторожностью; её достоверная оценка требует увеличения объёма исследуемой выборки и последующего анализа с учётом вида и режима проведённой ПХТ, сроков её завершения и других факторов, потенциально влияющих на функцию ЩЖ.

Ранние изменения функционального состояния ЩЖ после завершения ЛТ, вероятно, имеют многофакторную природу. Их выраженность может зависеть не только от величины лучевой нагрузки на ЩЖ, но и от исходного функционального состояния ЩЖ, а также от ХТ, сопутствующей лучевой терапии. В настоящем исследовании наиболее заметные изменения были зарегистрированы у пациентов с РГШ, что представляется закономерным с учётом непосредственного расположения ЩЖ в зоне облучения и, соответственно, большей степенью лучевой нагрузки.

Одним из наиболее ранних функциональных проявлений после ЛТ в нашей выборке стало снижение концентрации ТТГ, сопровождавшееся появлением случаев преимущественно субклинического тиреотоксикоза. Подобная динамика может рассматриваться как один из возможных ранних вариантов реакции ткани ЩЖ на ионизирующее излучение. Е.И. Боброва и соавт. (2015), C.C. Mireștean и соавт. (2021), R. Zhai и соавт. (2022) и M. Koc и соавт. (2003) описывают снижение ТТГ и изменения концентраций гормонов ЩЖ уже к моменту окончания ЛТ, что указывает на возможность формирования функциональных нарушений ещё на ранних этапах после воздействия [18, 80, 151, 152].

Одним из возможных механизмов такого ответа является непосредственное лучевое повреждение фолликулярных клеток ЩЖ. Разрушение фолликулярных клеток может сопровождаться выходом предварительно синтезированных тиреоидных гормонов в системный кровоток и, как следствие, транзиторным снижением секреции ТТГ. В пользу такого механизма в настоящем исследовании свидетельствуют результаты сцинтиграфии, позволившие подтвердить деструктивный тиреоидит у двух пациентов. Вместе с тем распространение данной интерпретации на остальные случаи субклинического тиреотоксикоза представляется необоснованным, поскольку его непосредственная этиология не была установлена.

Альтернативное объяснение выявленного снижения ТТГ в рамках субклинического тиреотоксикоза может быть связано с развитием синдрома эутиреоидной патологии. Данное состояние способно сопровождаться изменениями уровней гормонов ЩЖ, включая снижение ТТГ и свободного Т4, и нередко возникает в условиях тяжёлого соматического заболевания, выраженного метаболического стресса или существенной потери массы тела [153]. Изменения тиреотропной регуляции также описаны при длительном ограничении питания и хронических заболеваниях, когда организму невыгодно с помощью активации ТТГ «разгонять» метаболизм и сжигать энергию [154, 155].

Полученные нами данные позволяют предположить, что метаболические изменения в раннем послелучевом периоде действительно могли вносить определённый вклад в динамику ТТГ. Была установлена статистически значимая, хотя и слабая, прямая корреляция между снижением массы тела после ЛТ и уменьшением уровня ТТГ непосредственно после завершения лечения (ρ Спирмена=0,245; p=0,048). Таким образом, раннее снижение ТТГ в исследуемой когорте, вероятно, нельзя рассматривать исключительно как проявление лучевого повреждения ЩЖ. Наряду с непосредственным воздействием ЛТ на ткань ЩЖ, определённое значение могли иметь системная реакция на основное заболевание, изменения питания и массы тела, а также другие факторы, сопровождающие период противоопухолевого лечения.

Уменьшение объёма ЩЖ к концу ЛТ у пациентов с РГШ в настоящем исследовании стало ещё одним проявлением воздействия ЛТ (p=0,002). Сходная направленность изменений была

продемонстрирована Lin и соавт. (2018) при наблюдении пациентов с НФК: после ЛТ объём ЩЖ последовательно уменьшался на протяжении 48 месяцев наблюдения [156]. При этом авторами была установлена зависимость выраженности атрофических изменений от полученной дозы облучения, а уменьшение объёма ЩЖ сопровождалось снижением её функции.

В нашей работе аналогичной динамики у пациентов с РМЖ и лимфомами выявлено не было. Вероятным объяснением может быть различие в величине лучевой нагрузки на ЩЖ. При лечении РГШ ЩЖ непосредственно располагается в области воздействия высоких доз, тогда как при облучении лимфатических узлов при РМЖ и лимфомах ткань ЩЖ получает меньшую дозу. Такие различия согласуются с представлениями о дозозависимом характере повреждения ЩЖ [157].

При оценке функциональных последствий ЛТ существенное значение имели и отдельные дозо-объёмные характеристики. В настоящем исследовании развитие тиреотоксикоза было связано с такими дозиметрическими параметрами, как V25, VS15 и VS25, а также с СОД. Полученные результаты указывают на то, что риск функциональных нарушений может определяться не только величиной максимальной или суммарной дозы, но и тем, какая доля ткани ЩЖ подвергается воздействию определённого уровня ионизирующего облучения. Подобная зависимость имеет принципиальное значение при оценке радиационно-индуцированного повреждения ЩЖ и соответствует современным представлениям о прогностической роли дозо-объёмных параметров [157].

Таким образом, анализ дозиметрических характеристик позволяет перейти от простой оценки факта облучения ЩЖ к более детальной количественной характеристике полученной лучевой нагрузки. Выявленные взаимосвязи обосновывают необходимость включения дозо-объёмных показателей в оценку индивидуального риска последующей дисфункции ЩЖ. Их использование потенциально может повысить точность прогнозирования и способствовать более рациональному формированию групп пациентов, нуждающихся в длительном наблюдении за состоянием ЩЖ.

Наряду с непосредственным воздействием радиации определённую роль в формировании ранних функциональных изменений ЩЖ может играть сопутствующая ХТ. В исследуемой когорте более выраженные изменения уровней ТТГ наблюдались у пациентов, получавших ХЛТ, преимущественно по схемам с использованием препаратов платины и 5-фторурацила. В частности, была выявлена связь между проведением ХЛТ и снижением уровня ТТГ после завершения ЛТ. Это позволяет предположить, что комбинированное противоопухолевое лечение способно усиливать ранние функциональные последствия воздействия радиации на ЩЖ.

Возможный дополнительный вклад ХТ в развитие нарушений ЩЖ описан и в исследовании S. R. Indrasari и соавт. (2024), где у пациентов с НФК после комбинированной ХЛТ

отмечалась более высокая частота нарушений функции ЩЖ [158]. Таким образом, полученные нами и другими исследователями результаты свидетельствуют о более выраженном снижении уровня ТТГ после ЛТ.

Перспективным направлением представляется оценка возможностей профилактики функциональных и структурных изменений ЩЖ при ЛТ. В настоящем исследовании различия между пациентами, получавшими йодид калия во время ЛТ, и группами сравнения по частоте субклинического тиреотоксикоза непосредственно после завершения лечения были минимальными. Его частота составила 16,7% при использовании йодида калия и 19,1% в группах сравнения. При этом динамика относительно исходного состояния имела несколько иную направленность: увеличение частоты субклинического тиреотоксикоза составило 16,7% в группах йодной профилактики и 12,7% в группах сравнения. Таким образом, по данному показателю убедительного профилактического эффекта йодида калия в раннем послелучевом периоде продемонстрировать не удалось.

Более интересные различия были выявлены при анализе динамики объёма ЩЖ. У пациентов с РГШ, получавших йодид калия, уменьшение объёма ЩЖ после ЛТ было менее выраженным, чем в группе сравнения пациентов с РГШ. В то же время в группах РМЖ и лимфом на фоне приёма препаратов йода отмечалась небольшая тенденция к увеличению объёма ЩЖ.

Направленность изменений объёма ЩЖ на фоне приёма йодила калия отличается от результатов большинства опубликованных исследований, в которых приём препаратов йода, в том числе в физиологических дозировках, преимущественно сопровождался уменьшением объёма ЩЖ [159]. Увеличение её объёма описывается значительно реже [160].

Одним из предполагаемых механизмов увеличения объёма ЩЖ или менее интенсивное его снижение при применении препаратов йода является повышение концентрации ТТГ, способное стимулировать гиперплазию тиреоцитов [160]. Однако данное объяснение не в полной мере применимо к результатам настоящего исследования, поскольку после назначения йодида калия повышения уровня ТТГ у обследованных пациентов не наблюдалось. Более того, классическим механизмом уменьшения объёма ЩЖ при достаточном обеспечении организма йодом считается влияние йодлактонов, на пролиферативную активность тироцитов [161, 162, 163].

Теоретически определённое значение может иметь и эффект Вольфа–Чайкова, при котором избыток поступающего йода временно подавляет синтез и высвобождение гормонов ЩЖ [164]. Однако вероятность того, что именно этот механизм определял наблюдаемую динамику в нашем исследовании, представляется невысокой, поскольку пациентам назначались физиологические дозы йодида калия, а выраженная блокада органификации йода обычно связана с его избыточным поступлением.

Дополнительные сведения о характере воздействия препаратов йода были получены при анализе уровней ТГ. Наиболее существенное снижение его концентрации наблюдалось у пациентов, получавших левотироксин. При использовании йодида калия уменьшение уровня ТГ также было более выраженным, чем в соответствующих группах сравнения. Исключением стала группа сравнения пациентов с РГШ, в которой к моменту окончания ЛТ концентрация ТГ не снизилась, а, напротив, увеличилась. Учитывая, что именно при РГШ ЩЖ подвергалась воздействию наиболее высоких доз радиации, подобная динамика может быть связана с повреждением и деструкцией фолликулярных клеток с последующим высвобождением ТГ в кровоток.

Напротив, снижение концентрации ТГ в остальных группах может отражать менее выраженное повреждение ткани ЩЖ. С физиологической точки зрения уменьшение доступности ТГ для протеолитического расщепления потенциально способно сопровождаться снижением образования и последующего высвобождения св. Т4 и св. Т3 [165].

4.4. Состояние щитовидной железы в отдалённом периоде после облучения шеи и надключичной области по поводу рака головы и шеи, рака молочной железы и лимфом

В течение первого года после ЛТ во всех исследуемых группах отмечалось постепенное повышение уровня ТТГ [166]. Несмотря на то, что в большинстве случаев показатели оставались в пределах референсных значений, выявленная тенденция может рассматриваться как одно из ранних проявлений нарушения функционального состояния ЩЖ после лучевого воздействия. Аналогичная динамика описана у пациенток с РМЖ после облучения надключичной области, где достоверное увеличение уровня ТТГ регистрировалось уже через 6 месяцев после завершения лечения [167, 168]. Сходные изменения отмечены у пациентов с НФК после ХЛТ [158], а также после ЛТ по поводу ЛХ [18]. Совокупность этих данных позволяет рассматривать повышение уровня ТТГ как один из наиболее ранних маркеров лучевого повреждения ткани ЩЖ.

Особый интерес представляет оценка возможных подходов к профилактике лучевого повреждения ЩЖ. Теоретически снижение функциональной активности тиреоцитов может уменьшать их чувствительность к воздействию ионизирующего излучения и ограничивать развитие поздних лучевых изменений. Однако в настоящем исследовании достижение супрессивных значений ТТГ на фоне приёма левотироксина оказалось возможным не у всех пациентов. Основными причинами являлись сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, ограничивавшие возможность назначения высоких доз препарата, применением кардиотоксических химиотерапевтимческих препаратов, а также недостаточная продолжительность периода между началом терапии левотироксином и проведением ЛТ. В этой

связи применение йодида калия представляется более простым и потенциально безопасным вариантом возможной профилактики послелучевых изменений ЩЖ.

Одним из наиболее значимых поздних осложнений ЛТ в исследуемой когорте оказался гипотиреоз. Частота данного нарушения увеличивалась по мере удлинения сроков наблюдения после завершения лечения.

У пациентов с РГШ гипотиреоз через 6 месяцев после ЛТ был выявлен у 13% обследованных, а через 12 месяцев его распространённость достигла 25%. Таким образом, уже в течение первого года после лечения наблюдалось практически двукратное увеличение числа случаев гипотиреоза. В опубликованных исследованиях частота данного осложнения через 6 месяцев после лечения составляет 6,8–14%, через год возрастает до 10,7–33%, а спустя 3 года может достигать 56,6% [169, 170, 171]. Среди различных локализаций опухолей головы и шеи наиболее высокая частота гипотиреоза описана после лечения рака ротоглотки [172, 173], хотя существуют данные о преобладании риска у пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки [174]. Учитывая преобладание пациентов с раком ротоглотки в исследуемой выборке, выявленная динамика представляется закономерной и подчёркивает необходимость длительного мониторировании функции ЩЖ у данной категории пациентов.

У пациенток с РМЖ гипотиреоз через 6 месяцев после ЛТ был зарегистрирован у 24% обследованных. Через 12 месяцев распространённость гипотиреоза оставалась на сопоставимом уровне. Следует учитывать, что большинство пациенток в исследовании получали облучение не только области молочной железы, но и регионарных зон лимфооттока, включая надключичную область. Именно такой объём лучевого воздействия рассматривается как основной фактор риска развития гипотиреоза при РМЖ. В различных исследованиях частота гипотиреоза в данной группе пациентов варьирует от 6 до 45% в зависимости от методики лечения и продолжительности наблюдения [103, 104, 105, 106, 122]. В своей работе X.R. Zhao и соавт. (2023) отмечают развитие гипотиреоза у 31,5% пациенток в течение первых двух лет после ЛТ в случае облучения регионарных лимфатических узлов, в то время как при облучении только передней грудной стенки – лишь 11,4% [107].

Следует отметить, что в нашем исследовании в структуре выявленных нарушений преобладал субклинический вариант гипотиреоза. Манифестный гипотиреоз был зарегистрирован лишь у трёх пациентов. Преобладание субклинического гипотиреоза после ЛТ также отмечается в ряде исследований [103, 172].

В группе пациентов с лимфомами статистически значимого увеличения частоты снижения функции ЩЖ зарегистрировано не было. Вероятно, данный результат объясняется относительно небольшим числом наблюдений и непродолжительным периодом наблюдения. Известно, что после лечения лимфом недостаточность функции ЩЖ развивается позднее и обычно

характеризуется меньшей распространённостью по сравнению с пациентами, получающими ЛТ по поводу РГШ, что во многом связано с меньшей лучевой нагрузкой на ткань ЩЖ [9, 73, 74].

Проведённый анализ позволил выделить ряд клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с риском развития послелучевого гипотиреоза. Наиболее значимыми оказались проведение ПХТ до начала ЛТ, в особенности использование таксанов и препаратов платины, а также исходные уровни ТТГ и АТ-ТПО. По данным ROC-анализа вероятность гипотиреоза возрастала при уровне ТТГ более 1,19 мкМЕ/мл и концентрации АТ-ТПО свыше 12,2 МЕ/мл. В ранее опубликованных исследованиях также обсуждается прогностическая роль исходного уровня ТТГ, однако предлагаемые пороговые значения несколько выше и составляют 1,42 мкМЕ/мл при РМЖ [105] и 1,55 мкМЕ/мл при РГШ [175].

Важным фактором риска традиционно считается исходный объём ЩЖ. В ряде исследований предлагаются пороговые значения менее 8,0–10,6 см³. При объёме ЩЖ менее указанных значений существенно повышается вероятность развития гипотиреоза [103, 176]. В настоящем исследовании статистически значимой связи между объёмом ЩЖ и развитием гипотиреоза выявлено не было. Тем не менее при объёме ЩЖ менее 7 см³ гипотиреоз развивался у 71,4% пациентов, в то время как при объёме ЩЖ более 7 $см^3$ гипотиреоз наблюдался только у 29,5% пациентов (p=0,082, точный критерий Фишера). Такие данные позволяют рассматривать меньший объём ЩЖ как потенциально значимый фактор риска.

Особое место в оценке риска развития послелучевого гипотиреоза занимают дозиметрические характеристики ЛТ. В нашем исследовании выявлена взаимосвязь между уровнем ТТГ через 12 месяцев после лечения и средней дозой на ЩЖ (Dmean), минимальной дозой на ЩЖ (Dmin), а также объёмом ЩЖ, получившим 15 и более Гр, 20 и более Гр и 25 и более Гр (V15, V20, V25). В то же время установлена обратная связь с объёмом ЩЖ, получившим дозы менее 15, 20 и 25 Гр (VS15, VS20, VS25). Таким образом, увеличение доли ткани ЩЖ, которая подвергается воздействию высоких доз излучения, сопровождалось более высоким риском развития гипотиреоза.

Полученные данные подчёркивают значение не только средней дозы облучения, но и объёма сохранённой функционально интактной ткани ЩЖ. В последние годы именно объёмные дозиметрические показатели рассматриваются как наиболее перспективные параметры прогнозирования риска гипотиреоза. Согласно систематическому обзору J. C. H. Chow и соавт. (2022), при опухолях головы и шеи наибольшей воспроизводимостью обладают показатели Dmean и V30–V50 [177]. Более чем у 80% пациентов с послелучевым гипотиреозом средняя доза на ЩЖ превышала 43 Гр [156], тогда как в отдельных работах критическим значением считается уровень более 57 Гр [178].

Существенное прогностическое значение имеют и показатели V30 и V50. При V30 ≥42,1% гипотиреоз развивается более чем в два раза чаще, чем при меньших значениях данного параметра [179]. Для показателя V50 в различных исследованиях предложены пороговые значения от 35 до 60% [177, 180, 181, 182]. Одновременно возрастает интерес к оценке объёма ткани ЩЖ, не попавшей в зону облучения. Так, для показателя VS45 (т.е. объём ЩЖ, получивший дозу менее 45 Гр) критическим считается значение 5 см³ [(80)], а для VS60 — 8,4 см³ [176].

У пациенток с РМЖ также продемонстрирована тесная связь между дозой ЛТ на ЩЖ и риском гипотиреоза. Наиболее информативными параметрами оказались Dmax, Dmean, Dmin и V20 [106, 122]. В то же время для пациентов с лимфомами количество подобных исследований остаётся ограниченным. В этой группе независимыми предикторами гипотиреоза рассматриваются показатели V30, V25 и VS25 [9, 73].

Разработанная нами методом бинарной логистической регрессии прогностическая модель дополнительно продемонстрировала многофакторный характер послелучевого гипотиреоза. Наибольший вклад в формирование риска вносили наличие АТ к структурам ЩЖ, объём поражения регионарных лимфоузлов (стадия N) и увеличение объёма ЩЖ, получившего дозу не менее 5 Гр. Больший исходный объём ЩЖ, наоборот, ассоциировался со снижением вероятности развития гипотиреоза.

Отдельного внимания заслуживает анализ профилактических подходов. Через год после завершения лучевой терапии частота гипотиреоза в группах левотироксина и йодида калия составила по 29%, тогда как в группе сравнения — 24%. Таким образом, предложенные нами способы возможной профилактики отдалённых последствий ЛТ на ЩЖ с помощью препаратов йодида калия и супрессивных доз левотироксина не пролемонстрировали эффективность. Однако указанный срок наблюдения представляется недостаточным для окончательной оценки эффективности профилактических мероприятий. С учётом прогрессирующего характера лучевого повреждения ЩЖ окончательные выводы о потенциальном протективном эффекте левотироксина и йодида калия, вероятно, могут быть сделаны при более длительном наблюдении. Возможно, различия между группами могут проявиться спустя несколько лет после завершения лечения, когда отдалённые эффекты лучевого воздействия начнут реализовываться более активно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия ЛТ со стороны ЩЖ встречаются нередко. В течение первых недель после завершения ЛТ в некоторых случаях развивается тиретоксикоз, как правило, субклинический, который разрешается самостоятельно и не проявляется клиническими симптомами.

В течение первых трёх месяцев после завершения ЛТ в ряде случаев развивается деструктивный тиреодит, который может манифестировать как тиреотоксической фазой, так и гипотиреоидной. Тиреотоксическая фаза проявляется симптомами тиреотоксикоза и требует назначения терапии бета-адреноблокаторами. Гипотиреоидная фаза, как правило, не сопровождается клиническими симптомами, но требует назначения заместительной терапии левотироксином на период, пока не восстановится эутиреоз. В некоторых ситуациях левотироксин требуется пожизненно в случае, если эутиреоз не восстанавливается.

Гипотиреооз является одним из наиболее частых отдалённых последствий ЛТ, он может развиваться уже в течение первых 6 мес. после завершения ЛТ. Нами подтверждено, что возраст менее 18 лет на момент проведения ЛТ ассоциирован с увеличением риска развития гипотиреоза в 9 раз. К другим факторам, увеличивающим вероятность послелучевого гипотиреоза, относятся стадия N (поражение регионарных лимфоузлов – для РГШ и РМЖ), меньший объём ЩЖ до начала ЛТ, высокий уровень АТ к структурам ЩЖ перед ЛТ и показатель V5.

Узлы ЩЖ – другое частое осложнение ЛТ на область шеи. Некоторые узлы, появляющиеся после ЛТ, оказываются ЗНО. Мы продемонстрировали, что женский пол ассоциирован с увеличением риска узлов ЩЖ в 4 раза.

Насколько нам известно, мы провели первое в РФ многоцентровое исследование, оценивающее возможности профилактики последствий ЛТ на ЩЖ с помощью супрессивных доз левотироксина и препаратов йодида калия. Однако нам не удалось продемонстрировать протективный эффект этих вариантов профилактики в течение первого года после ЛТ. Кроме того, данные изменения не достигли статистической значимости. Не исключено, что протективный эффект данных препаратов, в т.ч. в отношении развития гипотиреоза, узловых образований и рака ЩЖ, следует ожидать при увеличении длительности периода наблюдения и на большей выборке пациентов.

Ограничения исследования включают неполную информацию о дозиметрических показателях (в некоторых случаях отсутствовала возможность получить данные по пациентам), необходимость повышения диагностической эффективности полученных прогностических моделей, небольшую выборку пациентов, особенно тех, кому назначалась супрессивная терапия левотироксином на время ЛТ, а также непродолжительный период наблюдения за пациентами проспективной части.

ВЫВОДЫ

1. Гипотиреоз после КСО по поводу ПО ЦНС встречается чаще, чем после ЛТ на область шеи по поводу лимфом. Среди облучавшихся до 18 лет частота гипотиреоза значимо выше, чем среди тех, кто лечился после 18 лет (p <0,001). К факторам риска развития послелучевого гипотиреоза в отдалённом периоде относятся более молодой возраст облучения, женский пол и СОД более 25 Грей.

2. При облучении шейно-надключичной области по поводу лимфом шансы развития узловых образований ЩЖ в 2,4 раза выше, чем при проведении КСО. Среди пациентов после облучения шеи при лимфомах узловые образования ЩЖ чаще развиваются при лечении до 18 лет, по сравнению с теми, кто лечился после 18 лет. После КСО узловые образования ЩЖ, напротив, чаще выявляются у пациентов, прошедших облучение после 18 лет. При этом у женщин риск развития узловых образований выше в 4 раза, чем у мужчин (p=0,001). Рак ЩЖ выявляется в 6,1% случаев, доброкачественные образования и образования низкого риска – в 2,6%.

3. У 30,8% пациентов с РГШ, РМЖ и лимфомами в течение первых недель после ЛТ на шейно-надключичную область развивается тиреотоксикоз. При этом чаще тиреотоксикоз отмечается после РГШ, а реже всего после лимфом (после РГШ – 33,3%, после РМЖ – 16,1%; после лимфом – 9,1%). Часть случаев тиреотоксикоза связана с развитием деструктивного тиреоидита. Факторы риска развития послелучевого тиреотоксикоза в течение первых недель после облучения – большая средняя доза (Dmean) на ЩЖ, меньшая максимальная доза на ЩЖ (Dmax), меньший уровень ТТГ до начала ЛТ, курение в анамнезе и больший объём ЩЖ до начала ЛТ

4. После облучения шейно-надключичной области по поводу РГШ, РМЖ и лимфом гипотиреоз через 6 мес. регистрируется в 18,6% случаев, а через 12 мес. – в 25% случаев. При этом через 12 мес. наибольшая частота снижения функции ЩЖ отмечалась в группе лимфом (после РГШ – 25%, после РМЖ – 24%, после лимфом – 28,6%). К факторам высокого риска развития послелучевого гипотиреоза в течение первого года после облучения относились высокий титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), стадия N (поражение регионарных лимфоузлов), меньший объём ЩЖ до начала ЛТ, больший объём щитовидной железы, получивший более 5 Гр (V5).

5. Частота развития тиреотоксикоза у пациентов с РГШ, РМЖ и лимфомами после приёма йодида калия во время ЛТ меньше чем в группе пациентов, не получавших йодид калия. Наибольшая частота гипотиреоза через 12 мес. отмечена в группе пациентов, получавших супрессивные дозы левотироксина, наименьшая – в группе сравнения (супрессивные дозы

левотироксина – 29% пациентов, после приёма препаратов йода – 28,6%, в группе сравнения – 24%). Таким образом, препараты левотироксина в супрессивных дозах (2 мкг/кг до достижения уровня ТТГ <0,1 мкМЕ/мл) к первому дню ЛТ и йодида калия 200 мкг/сутки во время ЛТ не продемонстрировали значимого эффекта в отношении профилактики осложнений со стороны ЩЖ в течение первого года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В раннем периоде после облучения шейно-надключичной области по поводу РГШ, РМЖ и лимфом все пациенты должны проходить регулярный осмотр эндокринолога, включающий исследование уровней ТТГ и св. Т4 уже в течение первых недель после завершения ЛТ в связи с риском развития послелучевого тиреотоксикоза и деструктивного тиреоидита. Чаще всего данные изменения носят транзиторный характер и купируются самостоятельно, однако в ряде случаев необходима терапия для купирования симптомов (бета-блокаторы) в тиреотоксическую фазу и заместительная терапия препаратами левотироксина в гипотиреодную фазу.

2. Всем пациентам, получившим КСО по поводу ПО ЦНС и облучение шейно-надключичной области по поводу лимфом, должно регулярно проводиться УЗИ ЩЖ в связи с риском развития узловых образований ЩЖ. При выявлении узловых образований необходимо проведение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, в том числе в сомнительных случаях (3 категория и более по EU-TIRADS) с последующим цитологическим исследованием в виду высокого риска радиоиндуцированного рака ЩЖ.

3. В отдалённом периоде после КСО и ЛТ на шейно-надключичную область повышен риск развития гипотиреоза. Самые ранние случаи развития гипотиреоза регистрируются через несколько месяцев после завершения ЛТ. В связи с этим необходим регулярный контроль ТТГ и св. Т4 не реже 1 раза в 6 мес. При стойком повышении ТТГ при субклиническом гипотиреозе и при выявлении манифестного гипотиреоза показано назначение заместительной терапии препаратами левотироксина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3D-CRT – Three-dimensional conformal radiation therapy (трёхмерная конформная лучевая терапия)

Dtmax – maximum dose for the thyroid (максимальная доза на щитовидную железу)

Dtmean – mean dose for the thyroid (средняя доза на щитовидную железу)

Dtmin – minimum dose for the thyroid (минимальная доза на щитовидную железу)

EU-TIRADS – European Thyroid Imaging and Reporting Data System

IGRT – Image-guided radiation therapy (лучевая терапия с визуальным контролем)

IMRT – Intensity-modulated radiation therapy (лучевая терапия с модуляцией интенсивности

NIFTP – Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного тира)

PD-1 – programmed cell death-1 receptor

PD-L1 – programmed death-ligand 1

SBRT – Stereotactic body radiotherapy (стереотаксическая лучевая терапия)

TIRADS – Thyroid Imaging and Reporting Data System

V5 – thyroid volume receiving ≥5 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥5 Гр, в %)

V10 – thyroid volume receiving ≥10 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥10 Гр, в %)

V15 – thyroid volume receiving ≥15 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥15 Гр, в %)

V20 – thyroid volume receiving ≥20 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥20 Гр, в %)

V25 – thyroid volume receiving ≥25 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥25 Гр, в %)

V30 – thyroid volume receiving ≥30 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥30 Гр, в %)

V35 – thyroid volume receiving ≥35 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥35 Гр, в %)

V40 – thyroid volume receiving ≥40 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥40 Гр, в %)

V45 – thyroid volume receiving ≥45 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥45 Гр, в %)

V50 – thyroid volume receiving ≥50 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥50 Гр, в %)

V55 – thyroid volume receiving ≥55 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥55 Гр, в %)

V60 – thyroid volume receiving ≥60 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥50 Гр, в %)

V65 – thyroid volume receiving ≥65 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший ≥65 Гр, в %)

VS5 – volume of thyroid gland spared from 5 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 5 Гр, в %)

VS10 – volume of thyroid gland spared from 10 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 10 Гр, в %)

VS15 – volume of thyroid gland spared from 15 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 15 Гр, в %)

VS20 – volume of thyroid gland spared from 20 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 20 Гр, в %)

VS25 – volume of thyroid gland spared from 25 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 25 Гр, в %)

VS30 – volume of thyroid gland spared from 30 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 30 Гр, в %)

VS35 – volume of thyroid gland spared from 35 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 35 Гр, в %)

VS40 – volume of thyroid gland spared from 40 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 40 Гр, в %)

VS45 – volume of thyroid gland spared from 45 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 45 Гр, в %)

VS50 – volume of thyroid gland spared from 50 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 50 Гр, в %)

VS55 – volume of thyroid gland spared from 55 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 55 Гр, в %)

VS60 – volume of thyroid gland spared from 60 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 60 Гр, в %)

VS65 – volume of thyroid gland spared from 65 Gy, % (объём щитовидной железы, получивший менее 65 Гр, в %)

АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

БГ – болезнь Грейвса

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественные новообразования

ИМТ – индекс массы тела

КСО – краниоспинальное облучение

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

НФК – назофарингеальная карцинома

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ПО ЦНС – первичные опухоли центральной нервной системы

ПХТ – полихимиотерапия

РГШ – рак головы и шеи

РМЖ – рак молочной железы

ТАПБ – тонкоигольная аспирацмонная пункционная биопсия

св. Т3 – свободный трийодтиронин

св. Т4 – свободный тироксин

СОД – суммарная очаговая доза

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЩЖ – щитовидная железа

ЭОП – эндокринная орбитопатия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings / L. Diller, E. J. Chow, J. G. Gurney, [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – № 14. – P. 2339–2355.

2. Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text / S. C. Werner, S. H. Ingbar, L. E. Braverman, [et al.] ; editors. – Philadelphia, Pa. : Lippincott-Raven, 2000. – 1081 p. – Текст : непосредственный.

3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации / Е. А. Демина, Г. С. Тумян, Т. Н. Моисеева [и др.] // Клиническая онкология. – 2020. – Т. 22. – № 2. – Р. 6–33.

4. Нодальные Т-клеточные лимфомы : клинические рекомендации / Г. С. Тумян, Е. А. Османов, Л. Г. Горенкова [и др.]. – Москва, 2020. – 68 с.

5. Рак полости носа и придаточных пазух : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Ассоциация онкологов России ; Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. — Москва, 2020. — 60 с.

6. Рак гортаноглотки : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России ; Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. — Москва, 2020. — 36 с.

7. Рак ротоглотки : клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. — Москва, 2020. — 61 с.

8. Рак гортани : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. — Москва, 2020. — 52 с.

9. Predictors of Hypothyroidism in Hodgkin Lymphoma Survivors After Intensity Modulated Versus 3-Dimensional Radiation Therapy / C. C. Pinnix, L. Cella, T. Y. Andraos, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2018. – Vol. 101. – № 3. – P. 530–540/

10. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review / M. J. Boomsma, H. P. Bijl, J. A. Langendijk // Radiotherapy and Oncology. – 2011. – Vol. 99. – № 1. – P. 1–5.

11. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma / K. Smolarz, G. Malke, E. Voth, [et al.] // Thyroid. – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 425–429.

12. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer / R. J. Sinard, E. J. Tobin, E. L. Mazzaferri, [et al.] // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2000. – Vol. 126. – № 5. – P. 652–657.

13. Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer: A Korean population-based study / J. Park, C. Kim, Y. Ki, [et al.] // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17. – № 6. – e0269893.

14. Thyroid Function after Postoperative Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer / E. Wolny-Rokicka, A. Tukiendorf, J. Wydmański, [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2016. – Vol. 17. – № 10. – P. 4577–4581.

15. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood / M. Vivanco, J. H. Dalle, C. Alberti, [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 167. – № 2. – P. 225–233.

16. Hancock, S. L. Thyroid Diseases after Treatment of Hodgkin's Disease / S. L. Hancock, R. S. Cox, I. R. McDougall // New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 325. – № 9. – P. 599–605.

17. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study / C. Sklar, J. Whitton, A. Mertens, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85. – № 9. – P. 3227–3232.

18. Нарушения функции щитовидной железы в остром периоде после лучевой терапии на область шеи / Е. И. Боброва, В. В. Фадеев, В. М. Сотников [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 51–54.

19. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during 131I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma / H. M. Van Santen, J. De Kraker, B. L. F. Van Eck, [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – № 7. – P. 2081–2089.

20. Thyroid and hepatic function after high-dose ^{131}I-metaiodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) therapy for neuroblastoma / A. Quach, L. Ji, V. Mishra, [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2011. – Vol. 56. – № 2. – P. 191–201.

21. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during 131I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma / S. C. Clement, R. R. van Rijn, B. L. F. van Eck-Smit, [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2015. – Vol. 42. – № 5. – P. 706–715.

22. Long-term results of suppressing thyroid-stimulating hormone during radiotherapy to prevent primary hypothyroidism in medulloblastoma/PNET and Hodgkin lymphoma: a prospective cohort study / M. Massimino, M. Podda, L. Gandola, [et al.] // Frontiers of Medicine. – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 101–107.

23. Амергулов, И. И. Способы защиты щитовидной железы при дистанционной лучевой терапии и радионуклидной терапии / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 162-166.

24. Bantle, J. P. Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction / J. P. Bantle, C. K. K. Lee, S. H. Levitt // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1985. – Vol. 11. – № 11. – P. 1999–2002.

25. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines / G. Delaney, S. Jacob, C. Featherstone, M. Barton // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – № 6. – P. 1129–1137.

26. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012 / M. B. Barton, S. Jacob, J. Shafiq, [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2014. – Vol. 112. – № 1. – P. 140–144.

27. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 202 с.

28. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions / R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, K. W. Yeoh // International Journal of Medical Sciences. – 2012. – Vol. 9. – № 3. – P. 193–199.

29. Citrin, D. E. Recent Developments in Radiotherapy / D. E. Citrin // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 11. – P. 1065–1075.

30. Kut, C. Emerging Radiotherapy Technologies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Challenges and Opportunities in the Era of Immunotherapy / C. Kut, H. Quon, X. S. Chen // Cancers. – 2024. – Vol. 16. – № 24. – P. 4150.

31. Bernier, J. Radiation oncology: a century of achievements / J. Bernier, E. J. Hall, A. Giaccia // Nature Reviews Cancer. – 2004. – Vol. 4. – № 9. – P. 737–747.

32. Bentzen, S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology / S. M. Bentzen // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6. – № 9. – P. 702–713.

33. Nguyen, T. Review: Neurological Complications From Therapies for Pediatric Brain Tumors / T. Nguyen, S. Mueller, F. Malbari // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 853034.

34. The Current State of Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors: An Overview of Post-Radiotherapy Neurocognitive Decline and Outcomes / N. Major, N. A. Patel, J. Bennett, [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – № 7. – P. 1050.

35. Qiu, B. Radiation in Combination With Targeted Agents and Immunotherapies for Pediatric Central Nervous System Tumors – Progress, Opportunities, and Challenges / B. Qiu, C. Kline, S. Mueller // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 674596.

36. Overall survival and secondary malignant neoplasms in children receiving passively scattered proton or photon craniospinal irradiation for medulloblastoma / A. C. Paulino, E. B. Ludmir, D. R. Grosshans, [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol. 127. – № 20. – P. 3865–3871.

37. Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patients / J. Maciel, D. Dias, D. Cavaco, [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – Vol. 44. – № 11. – P. 2367–2374.

38. Dunn, L. A. Head and Neck Cancer: A Review / L. A. Dunn, A. L. Ho, D. G. Pfister // JAMA. – 2026. – Vol. 335. – № 6. – P. 531–541.

39. Alfouzan, A. F. Radiation therapy in head and neck cancer / A. F. Alfouzan // Saudi Medical Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 3. – P. 247–254.

40. Head-and-neck cancer radiotherapy recommendations during the COVID-19 pandemic: Adaptations from the Indian subcontinent / S. Sinha, S. Laskar, N. Mummudi, [et al.] // Cancer Research, Statistics and Treatment. – 2020. – Vol. 3. – № 3. – P. 424.

41. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer / P. Strojan, K. A. Hutcheson, A. Eisbruch, [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2017. – Vol. 59. – P. 79–92.

42. Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки)/губы: современные терапевтические технологии / В. А. Солодкий, Г. А. Паньшин, В. Ю. Петровский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 1.

43. O Leary, B. Recent advances in the oncological management of head and neck cancer and implications for oral toxicity / B. O. Leary, A. Young, C. Nutting // British Dental Journal. – 2022. – Vol. 233. – № 9. – P. 737–743.

44. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229–263.

45. Wu, T. C. Established and new horizons in radiotherapy for breast cancer / T. C. Wu, S. A. McCloskey // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2023. – Vol. 15. – P. 17588359231161415.

46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // The Lancet. – 2023. – Vol. 402. – № 10416. – P. 1991–2003.

47. Postmastectomy Radiation Therapy: An ASTRO-ASCO-SSO Clinical Practice Guideline / R. B. Jimenez, Y. Abdou, P. Anderson, [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 30. – P. 3292–3311.

48. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline / S. F. Shaitelman, B. M. Anderson, D. W. Arthur, [et al.] // Practical Radiation Oncology. – 2024. – Vol. 14. – № 2. – P. 112–132.

49. Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Л. Г. Жукова, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина [и др.] // Современная Онкология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 5–40.

50. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E. S. Jaffe, J. R. Cook, [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140. – № 11. – P. 1229–1253.

51. Specht, L. Reappraisal of the role of radiation therapy in lymphoma treatment / L. Specht // Hematology/Oncology. – 2023. – Vol. 41. – Suppl. 1. – P. 75–81.

52. Waldstein, C. Radiotherapy update: current role of radiotherapy in the treatment of lymphomas / C. Waldstein // memo. – 2023. – Vol. 16. – № 1. – P. 62–66.

53. Imber, B. S. Radiotherapy for Non-Hodgkin Lymphomas / B. S. Imber, J. Yahalom // Cancer Journal. – 2020. – Vol. 26. – № 3. – P. 217–230.

54. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022) / J. Gumà, N. Palazón-Carrión, A. Rueda-Domínguez, [et al.] // Clinical and Translational Oncology. – 2023. – Vol. 25. – № 9. – P. 2749–2758.

55. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma: Current and future approaches / F. Ullah, D. Dima, N. Omar, [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1067289.

56. The role of radiotherapy in newly diagnosed primary CNS lymphoma: A descriptive review and a pragmatic approach to clinical practice / V. Manickam Gurusamy, S. Raveendran Divakar, S. Halsnad Chandramouli, [et al.] // Clinical and Translational Radiation Oncology. – 2023. – Vol. 39. – P. 100559

57. Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study / S. C. Clement, A. Y. N. Schouten-van Meeteren, A. M. Boot, [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 36. – P. 4362–4370.

58. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy / U. Ricardi, A. Corrias, S. Einaudi, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2001. – Vol. 50. – № 5. – P. 1287–1294.

59. Thyroid dysfunction in patients with childhood-onset medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor / S. Y. Jin, J. Y. Choi, K. D. Park, [et al.] // Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 88–93.

60. Long-Term Endocrinologic Follow-Up of Children with Brain Tumors and Comparison of Growth Hormone Therapy Outcomes: A SingleCenter Experience / Z. Yavaş Abalı, A. P. Öztürk, F. Baş, [et al.] // Turkish Archives of Pediatrics. – 2023. – Vol. 58. – № 3. – P. 308–313.

61. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors / R. E. Vatner, A. Niemierko, M. Misra, [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 28. – P. 2854–2862.

62. Thyroid Functions and Thyroid Lesions in Children with Hodgkin Lymphoma and Central Nervous System Tumors Who Received Radiotherapy to the Head and Neck Region / E. Sanrı, G. Akça, E. Sanrı, S. Emir // Turkish Journal of Pediatric Disease. – 2024. – Vol. 18. – № 4. – P. 218–223.

63. Hyperthyroïdie post-radique : une complication rare du traitement des cancers de l'enfant / M. Slacmeulder, R. Brauner, B. Guilhaume, [et al.] // Archives de Pédiatrie. – 2003. – Vol. 10. – № 1. – P. 42–44.

64. Hyperthyroidism After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study / P. D. Inskip, L. H. S. Veiga, A. V. Brenner, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2019. – Vol. 104. – № 2. – P. 415–424.

65. Predictive factors for thyroid complications after radiation therapy—data from a cohort of cancer patients closely followed since they were irradiated / V. Duarte, J. Maciel, D. Cavaco, [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2022. – Vol. 96. – № 5. – P. 728–733.

66. Radiation-induced thyroid changes: A retrospective and a prospective view / M. Massimino, L. Gandola, F. Mattavelli, [et al.] // European Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 45. – № 14. – P. 2546–2551.

67. Морфофункциональные нарушения щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний / Е. И. Боброва, В. В. Фадеев, В. М. Сотников [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 45–52.

68. OC17 - Retrospective analysis of thyroid cancer cases after radiotherapy in paediatric brain tumour survivors / C. Regala, S. Silva, L. Pinto, [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2025. – Vol. 193. – Suppl. 1. – P. lvaf168.026.

69. 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 / P. Bhatti, L. H. S. Veiga, C. M. Ronckers, [et al.] // Radiation Research. – 2010. – Vol. 174. – № 6A. – P. 741–752.

70. Radiation-Associated Thyroid Cancer Surveillance and Management in a Cohort of Late Effects Patients / E. Koo, M. A. Henderson, M. Dwyer, A. R. Skandarajah // World Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 44. – № 9. – P. 3028–3035.

71. Radiation-induced papillary thyroid carcinoma in a pediatric brain tumor survivor / W. Moussaoui, L. Rouimi, Z. El Azime, [et al.] // International Journal of Advanced Research. – 2025. – Vol. 13. – № 11. – P. 178–182.

72. Papillary carcinoma thyroid as a second malignant neoplasm following radiotherapy for medulloblastoma in childhood: A rare case report / G. Chauhan, K. Saggar, K. Gupta, [et al.] // Journal of Radiation and Cancer Research. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 27.

73. Thyroid V30 Predicts Radiation-Induced Hypothyroidism in Patients Treated With Sequential Chemo-Radiotherapy for Hodgkin's Lymphoma / L. Cella, M. Conson, M. Caterino, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2012. – Vol. 82. – № 5. – P. 1802–1808

74. Risk of thyroid disorders in adult and childhood Hodgkin lymphoma survivors 40 years after treatment / A. Macklin-Doherty, M. Jones, P. Coulson, [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 562–572.

75. Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения / С. В. Шахтарина, А. А. Даниленко, В. В. Павлов [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 533–539.

76. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence / S. Acharya, K. Sarafoglou, M. LaQuaglia, [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – № 10. – P. 2397–2403.

77. Hypothyroidism in Carcinoma of the Tongue with Adjuvant Treatment / S. Kumari, J. Gondi, H. Nemade, [et al.] // Rambam Maimonides Medical Journal. – 2017. – Vol. 8. – № 3. – P. e0031.

78. Dosimetric predictors of hypothyroidism in oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy / A. Chyan, J. Chen, E. Shugard, [et al.] // Radiation Oncology. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 269.

79. Predicting risk factors for hypothyroidism after definitive radiotherapy for early glottic carcinomas / M. Okubo, T. Itonaga, T. Saito, [et al.] // Oncology Letters. – 2022. – Vol. 25. – № 1. – P. 17.

80. Predictors of radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma survivors after intensity-modulated radiotherapy / R. Zhai, Y. Lyu, M. Ni, [et al.] // Radiation Oncology. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 57.

81. Постлучевые изменения функции щитовидной железы при лечении опухолей головы и шеи: современное состояние проблемы / С. А. Забровская, А. Р. Геворков, Н. А. Зайцева [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2025. – Т. 15. – № 2. – С. 92–98.

82. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer / R. Tell, G. Lundell, B. Nilsson, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2004. – Vol. 60. – № 2. – P. 395–400.

83. Koc, M. Thyroid Dysfunction in Patients Treated With Radiotherapy for Neck / M. Koc, I. Capoglu // American Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 32. – № 2. – P. 150–153.

84. Feen Rønjom, M. Radiation-induced hypothyroidism after treatment of head and neck cancer / M. Feen Rønjom // Danish Medical Journal. – 2016. – Vol. 63. – № 3. – P. B5213.

85. Radiotherapy-induced thyroid disorders / B. A. Jereczek-Fossa, D. Alterio, J. Jassem, [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 369–384.

86. Early Thyrotoxic Thyroiditis After Radiotherapy for Tonsillar Carcinoma / M. Bryer-Ash, W. Lodhi, K. T. Robbins, R. Morrison // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2001. – Vol. 127. – № 2. – P. 209.

87. Evaluation of Thyroid Disorders During Head-and-Neck Radiotherapy by Using Functional Analysis and Ultrasonography / M. Bakhshandeh, B. Hashemi, S. R. Mahdavi, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2012. – Vol. 83. – № 1. – P. 198–203.

88. Late Sequelae of Childhood and Adolescent Nasopharyngeal Carcinoma Survivors After Radiation Therapy / S. Lu, J. Wei, F. Sun, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2019. – Vol. 103. – № 1. – P. 45–51.

89. Grave's disease induced by radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A case report and review of the literature / J. A. Ma, X. Li, W. Zou, Y. Zhou // Oncology Letters. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 144–146.

90. Ho, W. L. C. Thyroid carcinoma in children, adolescents and adults, both spontaneous and after childhood radiation exposure / W. L. C. Ho, M. R. Zacharin // European Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 175. – № 5. – P. 677–683.

91. Ghaznavi, H. Evaluation of Thyroid Cancer Risk After Laryngeal and Nasopharyngeal Radiotherapy / H. Ghaznavi // Reports of Radiotherapy and Oncology. – 2021. – Vol. 7. – № 1.

92. Elsheikh, E. Simultaneous laryngeal squamous cell carcinoma and thyroid carcinoma in the contralateral lobe of a nonsmoker woman / E. Elsheikh, M. W. Elanwar, H. R. Abdel-aziz // Egyptian Journal of Otolaryngology. – 2013. – Vol. 29. – № 3. – P. 207–208.

93. Jaafari Ashkavandi, Z. Papillary Thyroid Carcinoma Coexistent with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Review of Literature / Z. Jaafari Ashkavandi, H. Keshvari, H. Danesteh // Journal of Dentistry. – 2019. – Vol. 20. – № 3.

94. Kim, T. H. Spindle cell carcinoma of the tongue combined with double primary cancer of the thyroid gland: a case report / T. H. Kim, C. H. Kim // Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2016. – Vol. 42. – № 4. – P. 221.

95. Papillary thyroid carcinoma and laryngeal squamous cell carcinoma manifesting as a collision tumor of the neck: A case report / X. Wang, X. Y. Cui, N. Fang, [et al.] // Oncology Letters. – 2013. – Vol. 6. – № 6. – P. 1616–1618.

96. A rare laryngeal tumor in a patient with thyroid papillary cancer: granular cell tumor / S. Y. Cheng, L. H. Cheng, Y. S. Liao, W. S. Lai // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 84. – № 4. – P. 519–522.

97. Gilbert, M. R. Incidental Thyroid Cancer Found during Surgery for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / M. R. Gilbert, S. Kim // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2012. – Vol. 147. – № 4. – P. 647–653.

98. Gétaz, E. P. Anaplastic carcinoma of the thyroid following external irradiation / E. P. Gétaz, K. Shimaoka, U. Rao // Cancer. – 1979. – Vol. 43. – № 6. – P. 2248–2253.

99. Moroff, S. V. Thyroid cancer following radiotherapy for hodgkin's disease: A case report and review of the literature / S. V. Moroff, J. Z. Fuks // Medical and Pediatric Oncology. – 1986. – Vol. 14. – № 4. – P. 216–220.

100. Seaberg, R. M. Influence of Previous Radiation Exposure on Pathologic Features and Clinical Outcome in Patients With Thyroid Cancer / R. M. Seaberg, S. Eski, J. L. Freeman // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2009. – Vol. 135. – № 4. – P. 355.

101. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A. T. C. Chan, V. Grégoire, J. L. Lefebvre, [et al.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21. – Suppl. 5. – P. v187–v189.

102. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J. P. Machiels, C. R. Leemans, W. Golusinski, [et al.] // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31. – № 11. – P. 1462–1475.

103. Prevalence of hypothyroidism among patients with breast cancer treated with radiation to the supraclavicular field: a single-centre survey / Y. Kikawa, Y. Kosaka, K. Hashimoto, [et al.] // ESMO Open. – 2017. – Vol. 2. – № 1. – e000161.

104. Assessment of radiation-induced thyroid gland damage in breast cancer patients: A systematic review / M. Dayani, K. Veisi, T. Almasi, [et al.] // Iranian Journal of Nuclear Medicine. – 2025. – Vol. 33. – № 2. – P. 141-154.

105. Incidence and predictive factors of radiation-induced hypothyroidism in breast cancer patients who receive supraclavicular lymph nodes irradiation: A prospective study / M. Youssef, C. Elmaraghi, T. Kamel, [et al.] // Precision Radiation Oncology. – 2022. – Vol. 6. – № 4. – P. 298–305.

106. Association Between Thyroid Radiation Dose and Hypothyroidism in Breast Cancer Patients Undergoing Volumetric Modulated Arc Therapy for Regional Nodal Irradiation / H. K. Koh, Y. Park, T. Koo, [et al.] // In Vivo. – 2023. – Vol. 37. – № 5. – P. 2340–2346.

107. Radiation-Induced Hypothyroidism in Patients With Breast Cancer After Hypofractionated Radiation Therapy: A Prospective Cohort Study / X. R. Zhao, H. Fang, H. Jing, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2023. – Vol. 115. – № 1. – P. 83–92.

108. Case of painless thyroiditis that developed during adjuvant chemotherapy for breast cancer / A. Iesato, T. Oba, K. Ono, [et al.] // International Cancer Conference Journal. – 2017. – Vol. 6. – № 4. – P. 184–187.

109. Case Report of Graves' Disease in a 45-Year-Old Woman Secondary to Herceptin Treatment for Breast Cancer / C. U. Achonu, O. B. Olopade, B. O. Yusuf, [et al.] // Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy. – 2023. – Vol. 42. – № 6. – P. 194–202.

110. Pembrolizumab-Induced Thyroid Storm in a Patient With Triple-Negative Breast Cancer / S. S. Mohammed, E. Y. Park, R. Asad, [et al.] // AACE Endocrinology and Diabetes. – 2025. – Vol. 12. – № 2. – P. 107–111.

111. Risk factors and outcomes of thyroid immune-related adverse events following PD-1/PD-L1 inhibitors treatment in a large tertiary Chinese center / W. Gong, E. Zheng, M. Liu, [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 171.

112. Иммуноопосредованные тиреопатии и выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: многоцентровое проспективное когортное исследование / К. Ю. Жеребчикова, Е. В. Поддубская, А. П. Бондаренко, [и др.] // Сеченовский вестник. – 2026. – Т. 17. – № 1. – С. 18–29.

113. Clinicopathological features, survival and risk in breast cancer survivors with thyroid cancer: an analysis of the SEER database / S. Li, J. Yang, Y. Shen, [et al.] // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1592.

114. Risk factors for secondary thyroid cancer in patients with breast cancer: a propensity-matched SEER analysis / Y. Diao, R. Wang, J. Cui, [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 12679.

115. Association between breast cancer and thyroid cancer: a descriptive study / F. Yu, J. Ma, K. Huo, [et al.] // Translational Cancer Research. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 393–401.

116. Comparison of Incidental Thyroid Nodules Between Early Breast Cancer Patients and Healthy Controls: Higher Incidence and Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) Score of Patients with Cancer / M. Raoufi, R. Anbiaee, Z. Soltani, [et al.] // International Journal of Cancer Management. – 2021. – Vol. 14. – № 9.

117. Hancock, S. L. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation / I. R. McDougall, L. S. Constine // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1995. – Vol. 31. – № 5. – P. 1165–1170.

118. Pacini, F. Radiation-induced thyroid disease / F. Pacini, R. Elisei, A. Pinchera // Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. – Oxford : Oxford University Press, 2011. – P. 408–416. – Текст : непосредственный.

119. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study / A. J. Sigurdson, C. M. Ronckers, A. C. Mertens, [et al.] // The Lancet. – 2005. – Vol. 365. – № 9476. – P. 2014–2023.

120. Thyroid abnormalities in patients with Hodgkin lymphoma: The importance of close surveillance / C. Garcés-Visier, P. Conejero-Gonzalez, M. Andión-Catalán, [et al.] // Anales de Pediatría (English Edition). – 2024. – Vol. 100. – № 5. – P. 325–332.

121. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues / S. M. Bentzen, L. S. Constine, J. O. Deasy, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2010. – Vol. 76. – № 3 Suppl. – P. S3–S9.

122. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases / G. Kanyilmaz, M. Aktan, M. Koc, [et al.] // Medical Dosimetry. – 2017. – Vol. 42. – № 3. – P. 190–196.

123. 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.

124. RO-11—Decreased incidence of hypothyroidism after craniospinal irradiation (CSI) with proton therapy (PRT) in patients with medulloblastoma / K. Bielamowicz, M. F. Okcu, R. Sonabend, [et al.] // Neuro-Oncology. – 2016. – Vol. 18. – Suppl. 3. – P. iii161.2–iii161.

125. Clinical Hypothyroidism After Proton Versus Photon Regional Nodal Irradiation: A Prospective Correlative Study Within the RADCOMP Randomized Trial / S. S. Neibart, M. Taylor, N. Depauw, [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2026.

126. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов / Е. Л. Чойнзонов, И. В. Решетов, С. А. Иванов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 5–29.

127. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management / C. Durante, L. Hegedüs, A. Czarniecka, [et al.] // European Thyroid Journal. – 2023. – Vol. 12. – № 5. – e230067.

128. Функциональные нарушения щитовидной железы, вызванные лучевой терапией на область головы и шеи / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч, [и др.] // Фарматека. – 2026. – Т. 33. – № 2. – С. 90–98.

129. Hypothyroidism after craniospinal irradiation with proton or photon therapy in patients with medulloblastoma / K. Bielamowicz, M. F. Okcu, R. Sonabend, [et al.] // Pediatric Hematology and Oncology. – 2018. – Vol. 35. – № 4. – P. 257–267.

130. Paulino, A. C. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy / A. C. Paulino // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2002. – Vol. 53. – № 3. – P. 543–547.

131. Ogilvy-Stuart, A. L. Thyroid function after treatment of brain tumors in children / A. L. Ogilvy-Stuart, S. M. Shalet, H. R. Gattamaneni // The Journal of Pediatrics. – 1991. – Vol. 119. – № 5. – P. 733–737

132. Узловые образования щитовидной железы после облучения головы и шеи / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч [и др.] // Медицинский совет. – 2026. – Т. 20. – № 7. – С. 288–297.

133. Prevalence of thyroid malignancy and hormonal dysfunction following radiation exposure in childhood / Y. S. Tiong, E. Y. H. Tong, C. C. Lee, [et al.] // Annals of the Academy of Medicine, Singapore. – 2021. – Vol. 50. – № 5. – P. 402–410.

134. Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина / Е. Ф. Халиль, В. М. Сотников, Г. А. Паньшин, [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2010. – № 10.

135. Множественная карцинома щитовидной железы и другие отдаленные последствия химиолучевой терапии медуллобластомы: клинический случай / Ю. И. Хрулева, И. И. Амергулов, Н. В. Лиходей и др. // Фарматека. 2022. – Т. 29. – № 7. – С. 95-99.

136. Bernet, V.J. Update on the Evaluation of Thyroid Nodules / V. J. Bernet, A. M. Chindris // Journal of Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 62. – Suppl. 2. – P. 13S–19S.

137. Grussendorf, M. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients / M. Grussendorf, I. Ruschenburg, G. Brabant // European Thyroid Journal. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – e220027.

138. Characteristics and Outcomes of Second Malignant Neoplasms after Childhood Cancer Treatment: Multi-Center Retrospective Survey / K. N. Koh, K. H. Yoo, H. J. Im, [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2016. – Vol. 31. – № 8. – P. 1254.

139. Состояние щитовидной железы до и в течение первых недель после лучевой терапии на шейно-надключичную область / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч [и др.] // Ось эндокринологии. – 2026. – № 2. – С. 11–22.

140. Структурные и функциональные изменения щитовидной железы в раннем и отдаленном периоде после лучевой терапии / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч [и др.] // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 2. – С. 98–108.

141. Turan, E. Relation between Thyroid Disease and Breast Cancer / E. Turan // International Journal of Cancer and Clinical Research. – 2016. – Vol. 3. – № 2.

142. Batta, A. Breast Cancer in Association with Thyroid Disorders / A. Batta // SIJB. – 2019. – Vol. 2. – № 11. – P. 262–267.

143. Park, B. Association between Benign Thyroid Disorders and Breast Cancer Risk in Korean Women / B. Park, T. X. M. Tran // Cancer Research and Treatment. – 2026. – Vol. 58. – № 1. – P. 141–150.

144. The effect of thyroid dysfunction on breast cancer risk: an updated meta-analysis / T. V. T. Tran, C. M. Kitahara, L. Leenhardt, [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2023. – Vol. 30. – № 1. – e220155

145. Prospective evaluation of circulating plasma thyroid hormones concentrations and breast cancer risk in the EPIC cohort / M. His, A. Fournier, T. Truong, [et al.] // eBioMedicine. – 2025. – Vol. 121. – P. 106011.

146. Thyroid disease is associated with an increased risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Chen, F. Wu, R. Hai, [et al.] // Gland Surgery. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 336–346.

147. Relationship between breast cancer and thyroid disorders / P. Fadavi, F. Jafari, M. Najafi, [et al.] // Oncology and Radiotherapy. – 2020. – Vol. 1. – № 50. – P. 005–008.

148. Association of thyroid disorders and breast cancer: a retrospective case-control study / N. Noubani, M. Esani, D. F. M. Gonzalez, [et al.] // Laboratory Medicine. – 2025. – Vol. 56. – № 6. – P. 657–662.

149. Thyroid-stimulating Hormone and Thyroid Hormones in Women with Breast Cancer. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy and Menopausal Status / M. J. Ramírez-Expósito, M. P. Carrera-González, C. Cueto-Ureña, [et al.] // Oncology Advances. – 2025. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–21.

150. Chemotherapy for post-menopausal women with early breast cancer seems not to result in clinically significant changes in thyroid function / D. Marina, K. Buch-Larsen, L. Gillberg, [et al.] // Cancer Medicine. – 2024. – Vol. 13. – № 15. – e70015.

151. A prospective evaluation of early thyroid dysfunction on completion of neck radiotherapy / M. Koc, N. Unuvar, R. C. Sen, [et al.] // Oral Oncology. – 2003. – Vol. 39. – № 6. – P. 597–600.

152. Mireștean, C. C. An Underestimated Toxicity Radiation-Induced Hypothyroidism in Patients Multimodally Treated for Breast Cancer / C. C. Mireștean, R. I. Iancu, D. P. T. Iancu // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 23. – P. 5503.

153. Трошина, Е. А. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – № 6. – С. 34–36.

154. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / G. Van den Berghe // Thyroid. – 2014. – Vol. 24. – № 10. – P. 1456–1465.

155. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition / E. Danforth, E. S. Horton, M. O'Connell, [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1979. – Vol. 64. – № 5. – P. 1336–1347.

156. Pattern of radiation-induced thyroid gland changes in nasopharyngeal carcinoma patients in 48 months after radiotherapy / Z. Lin, Z. Yang, B. He, [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 7. – e0200310.

157. Thyroid volume changes following adjuvant radiation therapy for breast cancer / J. Roberson, H. Huang, C. Noldner, [et al.] // Clinical and Translational Radiation Oncology. – 2023. – Vol. 39. – P. 100566.

158. Radiation Induced Thyroid Gland Changes in Nasopharyngeal Carcinoma Patient after Chemoradiotherapy in DR Sardjito Public Hospital / S. R. Indrasari, J. Solikin, J. N. A. Van Diessen, [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Care. – 2024. – Vol. 9. – № 4. – P. 667–672.

159. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients / M. M. Wilders-Truschnig, H. Warnkross, G. Leb, [et al.] // Clinical Endocrinology. – 1993. – Vol. 39. – № 3. – P. 281–286.

160. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide / H. Namba, S. Yamashita, H. Kimura, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1993. – Vol. 76. – № 3. – P. 605–608.

161. Evidence that an Iodolactone Mediates the Inhibitory Effect of Iodide on Thyroid Cell Proliferation but not on Adenosine 3′,5′-Monophosphate Formation / A. Dugrillon, G. Bechtner, W. M. Uedelhoven, [et al.] // Endocrinology. – 1990. – Vol. 127. – № 1. – P. 337–343.

162. Gärtner, R. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid / R. Gärtner, A. Dugrillon, G. Bechtner // Acta Medica Austriaca. – 1996. – Vol. 23. – № 1–2. – P. 47–51.

163. Gärtner, R. The role of iodine and δ-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial cells and breast cancer cells / R. Gärtner, P. Rank, B. Ander // Hormones. – 2010. – Vol. 9. – № 1. – P. 60–66.

164. Iodine-Induced Hypothyroidism After Chemoembolization With Ethiodized Oil: A Case of Failure to Escape From Wolff-Chaikoff Effect (WCE) / A. de C. Campos, I. Cruz Carvalho, S. Sarmento, [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – № 5. – e39352.

165. Essentiality, relevance, and efficacy of adjuvant/combinational therapy in the management of thyroid dysfunctions / D. Das, A. Banerjee, A. B. Jena, [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 146. – P. 112613.

166. Гипотиреоз в течение первого года после лучевой терапии на шейно-надключичную область / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч, [и др.] // Ось эндокринологии. – 2026. – № 2. – С. 23–32.

167. Thyroid function following radiation therapy in breast cancer patients: risk of radiation-induced hypothyroidism / N. Farshchian, N. Amirifard, M. H. Saiedian Azar, [et al.] // Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. – 2022. – Vol. 27. – № 4. – P. 691-698.

168. Akyurek, S. Thyroid Dysfunction Following Supraclavicular Irradiation in The Management of Carcinoma of the Breast / S. Akyurek // Universal Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 1–6.

169. Risk Factors Causing Hypothyroidism in Patients With Head and Neck Cancer After Radiotherapy Using SIB–VMAT / N. Yoshimura, M. Fujiwara, M. Igeta, [et al.] // Anticancer Research. – 2024. – Vol. 44. – № 1. – P. 323–329.

170. Research progress of radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer / L. Zhou, J. Chen, C. J. Tao, [et al.] // Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 12. – № 2. – P. 451–459.

171. A prospective clinical study to assess primary hypothyroidism in head and neck cancer patients treated with external beam radiotherapy / B. K. Shewalkar, R. Balachandran, P. Pant, [et al.] // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2023. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. S530–S535.

172. Hypothyroidism following Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Systematic Review of the Literature and Opportunities to Improve the Therapeutic Ratio / M. K. Rooney, L. M. Andring, K. L. Corrigan, [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 17. – P. 4321.

173. Clinical and Dosimetric Predictors of Early Onset Postradiation Hypothyroidism in Patients with Head and Neck Malignancies: A Logistic Regression Analysis / A. Ameri, Z. Azma, K. Fattah, [et al.] // Oncology and Therapy. – 2025. – Vol. 13. – № 2. – P. 447–463.

174. Risk of post-radiation hypothyroidism among different head and neck cancer subsites and radiation therapy techniques / S. C. Lin, B. S. Huang, J. T. C. Chang, [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2026.

175. Validation of previously reported predictors for radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy, a post hoc analysis from a Phase III randomized trial / C. Lertbutsayanukul, S. Kitpanit, A. Prayongrat, [et al.] // Journal of Radiation Research. – 2018. – Vol. 59. – № 4. – P. 446–455.

176. Analysis of correlative risk factors for radiation-induced hypothyroidism in head and neck tumors / C. Wang, Y. Hou, L. Wang, [et al.] // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 5.

177. Dose-volume predictors of post-radiation primary hypothyroidism in head and neck cancer: A systematic review / J. C. H. Chow, K. M. Cheung, G. T. C. Cheung, [et al.] // Clinical and Translational Radiation Oncology. – 2022. – Vol. 33. – P. 83–92.

178. Thyroid Dosimetry and Its Association With Radiation-Induced Hypothyroidism in Head and Neck Cancer Patients Treated With Conformal Radiotherapy: An Observational Study / K. Sen, T. Maji, D. Lahiri, [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – № 7. – e78220.

179. Radiotherapeutic factors affecting the incidence of developing hypothyroidism after radiotherapy for head and neck squamous cell cancer / M. El-Shebiney, N. El-Mashad, W. El-Mashad, [et al.] // Journal of the Egyptian National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 30. – № 1. – P. 33–38.

180. Thyroid V50 Highly Predictive of Hypothyroidism in Head-and-Neck Cancer Patients Treated With Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT) / S. Sachdev, T. Refaat, I. D. Bacchus, [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 40. – № 4. – P. 413–417.

181. A dosimetric study on radiation-induced hypothyroidism following intensity-modulated radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma / Y. Xu, Z. Shao, T. Tang, [et al.] // Oncology Letters. – 2018. – Vol. 16. – № 5. – P. 6126–6132.

182. Radiation-induced hypothyroidism after IMRT for nasopharyngeal carcinoma: Clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study / R. P. Zhai, F. F. Kong, C. R. Du, [et al.] // Oral Oncology. – 2017. – Vol. 68. – P. 44–49.