

## ГИПОТИРЕОЗ В ИСХОДЕ КРАНИАЛЬНОГО И КРАНИОСПИНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*Боброва Е.И.<sup>1</sup>, Павлова М.Г.<sup>1</sup>, Сотников В.М.<sup>2</sup>, Пархоменко Р.А.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”

<sup>2</sup> ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Министерства здравоохранения России

Боброва Е.И. — аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Павлова М.Г. — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Сотников В.М. — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ РНЦРР МЗ РФ; Пархоменко Р.А. — доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской рентгенорадиологии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ; Фадеев В.В. — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ.

### **Hypothyroidism due to Cranial and Craniospinal Irradiation**

*Bobrova E.I.<sup>1</sup>, Pavlova M.G.<sup>1</sup>, Sotnikov V.M.<sup>2</sup>, Parchomenko R.A.<sup>1</sup>, Fadeyev V.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgenradiology

Благодаря успехам современной онкологии общая пятилетняя выживаемость при онкологических заболеваниях у детей и подростков составляет в целом 75% [4]. Большой вклад в эти достижения привнесло применение лучевой терапии (ЛТ) в составе комплексного лечения таких заболеваний как медуллобластомы (краниоспинальное облучение (КСО)), лимфома Ходжкина (локальное облучение). Следует отметить, что применение комплексного подхода позволило значительно улучшить выживаемость и прогноз у этих больных, однако столь агрессивная тактика ведет впоследствии к развитию серьезных хронических заболеваний. Более 62% пациентов, получавших в детстве лечение по поводу злокачественного новообразования, имеют какие-либо хронические заболевания, причем эндокринные нарушения являются одними из наиболее часто выявляемых проблем (от 20 до 50%) [9].

Нарушения функции и структуры щитовидной железы (ЩЖ), такие как гипотиреоз, тиреотоксикоз, узловые образования и рак, выявляются у пациентов после облучения области шеи значительно чаще, чем в общей популяции. Наиболее распространенным и изученным осложнением является гипотиреоз, распространенность которого колеблется от 19 до 66% [15, 25, 20].

Попытка разобраться в природе происходящих изменений, разработать эффективные методы профилактики привела к появлению ряда работ по более углубленному изучению патогенеза повреждающего воздействия ионизирующего облучения на ЩЖ. Однако до сих пор эта проблема остается плохо изученной, большинство заключений сделано на основании клинических наблюдений и лишь малая доля — на основании исследований на экспериментальных животных.

### **Поражение ЩЖ при прямом воздействии ионизирующего излучения**

В работе М. Michaelson и соавт. [17] исследовались изменения в ЩЖ при прямом облучении области ЩЖ. Собакам была облучена верхняя половина туловища в суммарной очаговой дозе (СОД) 1200–2400 Рад (12–24 Гр), что привело к развитию гипотиреоза у животных через 2–4 года после облучения. В течение последующих двух лет на фоне выраженного склерозирования стромы, дистрофии и атрофии железистой ткани нарастала гипофункция железы. При контрольном исследовании на четвертый год после облучения отмечался низкий или минимальный захват йода при сцинтиграфии, отсутствии стимуляции на введение тиреотропного гормона (ТТГ). При секционном исследовании через 4 года

железы были значительно уменьшены в размере, твердые, содержали большое количество узлов. Гистологическое исследование показало различную степень атрофии и дегенерации фолликулов (лишь небольшое число содержало коллоид), истончение базальной мембраны, десквамацию эпителия, интерстициальный и периваскулярный фиброз. В эксперименте на крысах [1] после однократного гамма-облучения щитовидной железы в дозах 0,5–20 Гр наблюдались дозозависимые морфологические изменения — усиление полиморфизма фолликулов, нарушение их гетероморфности, уменьшение количества фолликулов.

Весь процесс морфологической перестройки щитовидной железы под влиянием облучения делят на 5 стадий [2]:

- повреждение клеточных компонентов стенок сосудов и тромбоз;
- дистрофия и некроз с разрушением фолликулов;
- острые и хронические воспалительные изменения;
- фиброз железы;
- эпителиальная регенерация.

Изменения, возникающие на первой стадии (в течение первых 24 ч после облучения), характеризуются развитием острых сосудистых реакций: отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны с дальнейшим запуском механизма их апоптоза, нарушением проницаемости капилляров с развитием отека и лимфоцитарной инфильтрации стромы щитовидной железы, запуском каскада провоспалительных цитокинов. Как было показано в ряде работ [14], апоптоз эндотелиальных клеток является ДНК-независимым и развивается вследствие повреждения мембран клеток как непосредственно ионизирующим излучением, так и через активацию сфингомиелиназ и продукцию керамида. Вышеуказанные молекулы путем активации соответствующих патологических путей и приводят к повреждению ДНК [5, 2]. Эти процессы приводят к облитерации мелких сосудов с последующим некрозом облученной ткани.

Ранее считалось, что массивные повреждения ДНК происходят лишь на ранней стадии лучевого поражения [22] вследствие образования под действием ионизирующего облучения короткоживущих активных свободных радикалов. Однако более поздние [28] исследования на крысах показали, что процесс повреждения ДНК продолжается спустя 14–24 нед после облучения. Исследователи обнаружили наличие микроядер в фибробластах кожи и легких крыс, полученных из облученных и соседних с ними регионов, что свидетельствует о повреждении ДНК в этих клетках. Крысам из экспериментальной группы до

облучения и в течение 14 дней после вводился радиопротективный препарат (миметик каталазы-супероксиддисмутазы), на фоне чего образование микроядер значительно снизилось по сравнению с контрольной группой. Однако через 14 дней после отмены препарата вышеуказанной разницы между группами отмечено не было. На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что поздние повреждения ДНК в клетках облученного региона связаны с образованием свободных радикалов в самих тканях, вследствие запуска каскада провоспалительных реакций, индуцируемых облучением.

Поздние сосудистые изменения происходят через месяцы после радиационного воздействия и включают в себя: коллапс капилляров, истончение базальной мембраны, порозность стенок капилляров, развитие телеангиоэктазий, увеличение активности фибробластов, развитие процессов склероза [22].

### **Поражения, возникающие при воздействии краниоспинального облучения**

Механизмы развития нарушений функции ЩЖ различаются у лиц, получивших локальное и краниоспинальное облучение. Если в первом случае мы говорим о непосредственном поражении ЩЖ, попадающей в зону прямого воздействия ионизирующего излучения, то при КСО страдает как гипоталамо-гипофизарная система, так и щитовидная железа, которая получает значительную часть спинальной дозы облучения. Радиационное воздействие на область головного мозга может как индуцировать немедленный апоптоз клеток, так и привести к сублетальным повреждениям клеток здоровых тканей. Гипоталамо-гипофизарная система представлена медленно обновляемыми тканями, поэтому, получив сублетальную дозу облучения, клетки гипофиза погибают не сразу, а лишь вступив в фазу митоза [8].

Кроме того, ионизирующее облучение приводит к повреждению клеток глии, что ведет к снижению ее трофического воздействия на нейроны гипоталамуса и других отделов центральной нервной системы и запускает процесс их демиелинизации [5, 26].

Еще одним важным компонентом патофизиологических изменений после лучевой терапии является развитие дегенеративных изменений в сосудах облученной области: гибель эндотелия, увеличение проницаемости и истончение базальной мембраны сосудов с последующим усилением активности фибробластов и постепенным развитием фиброза [22, 26].

Вышеуказанные патофизиологические пути приводят к вторичной атрофии клеток гипофиза в результате недостатка гипоталамических рилизинг-гормонов и/или трофических факторов, особенно после

интенсивного облучения, что в дальнейшем приводит к развитию гипопитуитаризма.

Несмотря на то что на область задней черепной ямки в процессе лучевой терапии приходится гораздо большая доза облучения (СОД 50–55 Гр), данные клинических исследований [21] убедительно свидетельствуют о том, что в структуре патологии ЩЖ у данной группы пациентов преобладает именно первичный гипотиреоз (распространенность, по данным различных авторов, от 30–50%), в то время как вторичный гипотиреоз выявляется относительно редко – в 3–9% случаев. Ось гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, судя по всему, является наименее чувствительной к воздействию ионизирующего облучения. Как правило, ТТГ-дефицит развивается при облучении в дозах более 40 Гр [25].

Однако согласно данным другого исследования [23], столь низкая распространенность центрального гипотиреоза обусловлена недостаточной чувствительностью стандартных тиреоидных тестов (ТТГ, св.Т<sub>4</sub>). Сама постановка диагноза вторичного гипотиреоза у пациентов, пролеченных по поводу опухолей мозга, представляет определенные трудности. Большинство клиницистов опираются на данные исследования уровней ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, критерием диагностики является низкий или низконормальный уровень св.Т<sub>4</sub>, продолжающийся снижаться с течением времени, при низком или нормальном уровне ТТГ. Клинические симптомы гипотиреоза при этом могут быть стерты или вообще отсутствовать. Как и для оценки надпочечниковой функции, для диагностики вторичного гипотиреоза помимо базальных уровней св.Т<sub>4</sub> и ТТГ используются другие показатели – в основном тест с тиреолиберинем (тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ)) и суточный ритм ТТГ – показатели, считающиеся более чувствительными индикаторами центрального гипотиреоза.

По данным S. Rose и соавт. [23], обследовавших 208 пациентов, получавших ЛТ на область головы/шеи (из них 110 с опухолями мозга), субклинический (“скрытый”) центральный гипотиреоз в целом выявляется у трети больных и более чем в 2/3 случаев выявляется при уровне св.Т<sub>4</sub>, находящегося в пределах нижней трети нормативных значений. Критерием диагностики центрального гипотиреоза в этом исследовании было присутствие хотя бы одного из следующих признаков:

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

Критерием диагностики первичного гипотиреоза являлось сочетание:

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

В случаях умеренного повышения базального ТТГ и/или при повышении пика ТТГ на фоне теста с тиреолиберинем у пациентов с центральным гипотиреозом авторы использовали термин “смешанный гипотиреоз”. Этот термин не встречался прежде в литературе. По мнению исследователей, он отражает комбинированное радиационное поражение как щитовидной железы, так и гипоталамуса. Еще одним возможным патофизиологическим механизмом, объясняющим суть происходящих при “смешанном” гипотиреозе изменений, является синтез молекулы ТТГ со сниженной биологической активностью у пациентов с центральным гипотиреозом. Эта гипотеза находит подтверждение в работах K. Lee и соавт. (1995) и A. Ogilvy-Stuart и соавт. (1991) [13, 20], обследовавших пациентов, перенесших краниальное облучение. Согласно данным авторов, ЛТ на область гипофиза может приводить к снижению биологической активности синтезируемой молекулы ТТГ путем ее гликозилирования.

S. Rose и соавт. [23] утверждают, что суточный ритм является более значимым при диагностике центрального гипотиреоза, чем тест с тиреолиберинем. При центральном гипотиреозе выброс ТТГ на фоне теста с тиреолиберинем может быть сниженным, отсроченным или вообще отсутствовать. Но даже нормальный выброс ТТГ на фоне теста с тиреолиберинем не исключает наличия скрытого центрального гипотиреоза [11], он может быть обусловлен нарушением суточного ритма ТРГ и ТТГ с отсутствием ноктуральных выбросов ТТГ.

Гипоталамическое повреждение не обязательно проявляется в уменьшении высвобождения либеринов, однако может привести к уменьшению гипоталамического резерва и снижению адекватной стимуляции в ответ на дефицит гормонов аденогипофиза [18]. Нейроэндокринные механизмы, контролирующие циркадные ритмы секреции ТТГ, пока не ясны, но существует связь между ними и циклом сна и биологическими часами [11]. Недостатком данного исследования [23] можно считать тот факт, что в него включались пациенты с супраселлярными опухолями (12,5%), которые могут иметь нарушения в ритме секреции ТТГ, не связанные с облучением. Кроме того, по результатам работы центральный гипотиреоз выявлен у 36% пациентов, однако 20% детей с признаками ТТГ-дефицита не получали краниального облучения,

а 16% среди них получали только химиотерапию. Эти данные заставляют сомневаться в специфичности теста с тиреолиберином и отсутствии суточного ритма ТТГ для диагностики центрального гипотиреоза.

Работа S. Rose и соавт. [23] вызвала большой научный интерес, и K. Darsy и соавт. [7] обследовали 37 пациентов с эутиреозом, получавших краниальное или краниоспинальное облучение (острый лимфобластный лейкоз или опухоли мозга вне гипоталамо-гипофизарной локализации) и столько же здоровых людей, идентичных по полу и возрасту. Исследовались данные теста с тиреолиберином, а также суточный ритм ТТГ у пациентов по сравнению с контрольной группой.

Авторы не выявили существенных различий в показателях суточного профиля ТТГ и теста с тиреолиберином у пациентов с уровнем св.Т<sub>4</sub> в нижней трети нормы и остальных. Отсутствие ночных выбросов ТТГ было выявлено у 24% в контрольной группе и у 16% пациентов. Однако ритм секреции ТТГ у этих пациентов сохранялся, просто был сдвинут во времени по сравнению с рекомендуемым временем забора. Также у больных с отсутствием ночных выбросов ТТГ уровень св.Т<sub>4</sub> не отличался от такового в контрольной группе и у пациентов с сохраненным суточным ритмом ТТГ.

Отсутствие и снижение выбросов ТТГ в течение суток достоверно коррелировало с недостаточностью гормона роста (ГР), что указывает на общий этиологический фактор (облучение), который вызывает оба нарушения. Повышение ТТГ (в пределах нормальных значений) у облученных больных по сравнению с контрольной группой, по мнению авторов, может быть связано со снижением тонуса соматостатина и допамина на фоне недостаточности ГР, что вызывает повышение базальной и стимулированной секреции ТТГ [6], а также секрецией ТТГ со сниженной биологической активностью.

У здоровых людей прием ГР ведет к легкому снижению концентрации св.Т<sub>4</sub>, увеличению уровня св.Т<sub>3</sub> и значительному снижению концентрации ТТГ в плазме крови, в то время как концентрация реверсивного Т<sub>3</sub> не изменяется [24]. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что дефицит соматотропного гормона (СТГ) маскирует центральный гипотиреоз, который проявляется после назначения заместительной терапии гормоном роста. Значительное снижение уровня св.Т<sub>4</sub> без соответствующего увеличения уровня ТТГ после начала терапии ГР зарегистрировано у 36% эутиреодных взрослых с СТГ-дефицитом, которым в дальнейшем потребовалась заместительная терапия L-Т<sub>4</sub>, а также у 16% пациентов с СТГ-дефицитом, которые ранее получали терапию L-Т<sub>4</sub>, потребовалось увеличение дозы препарата.

По данным исследователей [7, 21], у больных, находящихся в эутиреодном состоянии после краниального облучения, по сравнению со здоровыми повышен базальный и стимулированный уровень ТТГ. Авторы связывают это с “суббиохимическим” первичным гипотиреозом, когда в начале заболевания ТТГ еще не выходит за рамки нормативных значений, но происходящие процессы делают гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось более чувствительной к воздействию стимулирующей ТРГ. Это несколько компенсирует снижение амплитуды и максимума ритма ТТГ.

Отсутствие ночного подъема ТТГ у 20% из 37 эутиреодных взрослых после краниального и краниоспинального облучения на самом деле не является истинной потерей ритма ТТГ, а просто является следствием физиологического сдвига времени пика (акрофазы) и/или надира в периоды с 22.00 до 4.00 и с 14.00 до 18.00 соответственно. Авторы [7] полагают, что это является нормальной адаптацией к различным факторам окружающей среды. Поэтому, по их мнению, термин “скрытый гипотиреоз” является ошибочным.

Гипоталамический вариант ответа на стимуляционный тест с тиреолиберином (отсроченный пик и увеличенное время снижения ТТГ) наблюдается у 90% пациентов, получивших интенсивное облучение по поводу назофарингеальных опухолей, уже в первые 12 мес после облучения, однако прогрессирование до манифестного вторичного гипотиреоза после периода наблюдения более 5 лет происходит лишь у 13–15% пациентов [27].

Таким образом, нормальный уровень св.Т<sub>4</sub> у пациентов с патологическим ответом на стимуляционный тест и отсутствием ночных выбросов ТТГ, а также существенная разница между высокой распространенностью нарушений секреции ТТГ (30–60%) и низкой частотой манифестного вторичного гипотиреоза (3–9%) после продолжительного периода наблюдения позволяют предположить, что большинство этих нарушений носит функциональный, приспособительный характер, а не являются истинной патологией, способной прогрессировать со временем [7].

Как правило, для диагностики центрального гипотиреоза у пациентов, получивших краниальное облучение, с уровнем св.Т<sub>4</sub> в пределах нижней границы нормы принято проводить тест с ТРГ. Однако большинство авторов [7, 21, 25] последних исследований считают это лишним и предлагают при решении вопроса о назначении терапии ориентироваться на клиническую картину и динамику уровня св.Т<sub>4</sub>.

Вопрос о назначении заместительной терапии у таких пациентов по-прежнему остается открытым.

Часть исследователей считают, что назначение L-T<sub>4</sub> у детей со “скрытым” центральным гипотиреозом, получивших краниальное облучение, может улучшить ростовой прогноз [23]. Однако данных проспективных рандомизированных исследований в этой области в представленной литературе мы не обнаружили.

### Список литературы

1. Должанов АЯ, Тимофеева ЗА, Ушаков ИБ. Процессы морфогенеза щитовидной железы в условиях лучевого поражения. Морфология. 1993;105(9-10):73.
2. Чебан АК. Нестохастические тиреоидные эффекты Чернобыльской катастрофы (научные труды ассоциации “Врачи Чернобыля”).
3. Alterio D et al. Thyroid disorders in head-and-neck cancer patients treated with RT. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2007;67(1):144-150.
4. Bhatia S. Cancer survivorship-pediatric issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;507-515.
5. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation-induced CNS toxicity – molecular and cellular mechanisms. Br J Cancer. 2001;85(9):1233-1239.
6. Constine LS, Woolf PD, Cann D et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med. 1993;328:87-94.
7. Darzy KH, Shalet SM. Circadian and stimulated TSH secretion in cranially irradiated adult cancer survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6490-6497.
8. Dewey WC, Bedford JS. Radiobiologic principles. In: Textbook of Radiation Oncology. Leibel SA, Phillips TL, eds. Philadelphia: WB Saunders & Company, 1998:3-25.
9. Diller L, Chow EJ, Gurney GJ et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: a review of published findings. J Clin Oncol. 2009;27:2339-2355.
10. Eşmekaya MA, Seyhan N, Ömeroglu S. Pulse modulated 900 MHz radiation induces hypothyroidism and apoptosis in thyroid cells: A light, electron microscopy and immunohistochemical study. Int J Radiat Biol. 2010;86(12):1106-1116.
11. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK et al. A thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. Horm Res. 2004;61:53-57.
12. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. J Clin Oncol. 2008;26(7):1112-1118.
13. Lee KO, Persani L, Tan M et al. Thyrotropin with decreased biological activity, a delayed consequence of cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. J Endocrinol Invest. 1995;18:800-805.
14. Li YQ, Chen P, Haimovitz-Friedman A et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruptions after ionizing radiation. Cancer Res. 2003;63:5950-5956.
15. Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. Br J Cancer. 1990;61:622-625.
16. Livesey EA, Brook CGD. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumors. Arch Dis Child. 1989;64:593-595.
17. Michaelson M, Quinlan WJr, Casarett GW, Mason WB. Radiation-induced thyroid dysfunction in the dog. Radiation Research. 1967;30(1):38-47.
18. Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Hirano A. Histological changes in the hypofunctional pituitary gland following conventional radiotherapy for adenoma. Histopathology. 2001;38:561-566.
19. Oberfield SE, Sklar C, Allen J et al. Thyroid and gonadal function and growth of long-term survivors of medulloblastoma/PNET. In: Green DM, Dangio GJ, eds. Late effects of treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss, 1992:55-62.
20. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. J Pediatr. 1991;119:733-737.
21. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK et al. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:136-140.
22. Roedmann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. Semin Radiat Oncol. 2007;17:81-88.
23. Rose SR, Lustig RH, Pitukchewanont P et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4472-4479.
24. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. Pediatr Clin North Am. 1997;44:4.
25. Sklar C, Chemaitilly W. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocrine-Related Cancer. 2010;17:R141-R159.
26. Fernandez A, Brada M et al. Radiation-induced hypopituitarism. Endocrine-Related Cancer. 2010;16(3):733-772. DOI: 10.1677/ERC-08-0231.
27. Lam KS, Tse VK, Wang C et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function: a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med. 1991;78:165-176.
28. Richard PH, Asif Z, Javed M, Salomeh J. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. Radiotherapy and Oncology. 2011;101:73-79.