

## ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, ДО И ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Франциянц Е.М., <sup>1</sup>Бандовкина В.А., <sup>1</sup>Джавадов Д.А., <sup>1</sup>Козель Ю.Ю., <sup>1</sup>Димитриади С.Н.,  
<sup>1</sup>Черярина Н.Д., <sup>1</sup>Козюк О.В., <sup>1</sup>Дмитриева В.В., <sup>2</sup>Асланян К.С.

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@ya.ru;

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

**Цель работы:** исследование тиреоидного статуса у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после проведенного противоопухолевого лечения. В исследование были включены дети обоего пола (15 мальчиков и 15 девочек) с морфологически подтвержденным диагнозом «лимфома Ходжкина III и IV стадии» пубертатного возраста. В сыворотке крови у больных лимфомой Ходжкина до и после курсов химиотерапии с помощью стандартных радиоиммунологических и иммуноферментных наборов определяли уровень тиреотропного гормона, тиреотропного рилизинг-гормона, общих форм тироксина и трийодтиронина и свободной формы тироксина. В качестве показателей нормы использовали результаты исследования 20 условно здоровых мальчиков и девочек без онкологической патологии. У мальчиков с лимфомой Ходжкина до лечения выявлено только снижение в крови уровня гипоталамического тиреотропин-релизинг-гормона в 1,6 раза по сравнению с нормой, тогда как у девочек снижение соотношения трийодтиронина/тироксина – в 1,6 раза. После противоопухолевого лечения у мальчиков значительно снизился уровень тироксина, свободной формы тироксина и тиреотропного гормона – в 1,4 раза, в 1,3 раза, и в 1,8 раза соответственно – на фоне нормализации уровня тиреотропин-релизинг-гормона. У девочек после противоопухолевого лечения оставалось сниженным соотношение трийодтиронина/тироксина в 1,4 раза на фоне снижения тиреотропин-релизинг-гормона в 2,2 раза. В клинике и эксперименте показано влияние тиреоидных гормонов на исходы злокачественного процесса. Для детей с лимфомой Ходжкина характерен синдром эутиреоидного расстройства, который на ранних сроках после проведения противоопухолевого лечения сохраняется.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон, тиреотропный рилизинг-гормон.

## THYROID STATUS IN ADOLESCENT PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA BEFORE AND AFTER ANTITUMOR TREATMENT

<sup>1</sup>Frantsiants E.M., <sup>1</sup>Bandovkina V.A., <sup>1</sup>Dzhavadov D.A., <sup>1</sup>Kozel Y.Y., <sup>1</sup>Dimitriadi S.N.,  
<sup>1</sup>Cheryarina N.D., <sup>1</sup>Kozyk O.V., <sup>1</sup>Dmitrieva V.V., <sup>2</sup>Aslanian K.S.

<sup>1</sup>FSBI «National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@ya.ru;

<sup>2</sup>State Budgetary Institution "Regional Children's Clinical Hospital", Rostov-on-Don

**The aim is to study the thyroid status in puberty children with Hodgkin's lymphoma before and after antitumor treatment. Children of both sexes (15 boys and 15 girls) were included in the study with a morphologically confirmed diagnosis of Hodgkin's lymphoma of the III and IV stages of puberty. The serum levels of thyroid-stimulating hormone, thyroid-stimulating releasing hormone, common forms of thyroxine and triiodothyronine and free form of thyroxine were determined in patients with Hodgkin's lymphoma before and after chemotherapy using standard radioimmunological and enzyme immunoassay kits. The results of a study of 20 conditionally healthy boys and girls without oncological pathology were used as indicators of the norm. In boys with Hodgkin's lymphoma, before treatment, only a 1.6-fold decrease in the blood level of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone was detected, compared with the norm, whereas in girls the ratio of triiodothyronine/thyroxine decreased by 1.6 times. After antitumor treatment, the level of thyroxine, free form thyroxine and thyroid-stimulating hormone significantly decreased in boys by 1.4 times, 1.3 times, and 1.8 times, respectively, against the background of normalization of thyrotropin-releasing hormone levels. In girls, after antitumor treatment, the ratio of triiodothyronine/thyroxine remained reduced by 1.4 times, against the background of a decrease in thyrotropin-releasing hormone by 2.2 times. The clinic and experiment have shown the effect of thyroid hormones on the outcomes of the malignant process. Children with Hodgkin's lymphoma are characterized by euthyroid disorder syndrome, which persists in the early stages after antitumor treatment.**

Keywords: Hodgkin lymphoma, children, thyroid hormones, thyroid hormone, thyroid releasing hormone.

## Введение

Рак среди детей и подростков является важной проблемой для системы здравоохранения во всем мире, причем его распространенность растет. Лейкозы и лимфомы Ходжкина представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией клеток преимущественно миелоидного и лимфоидного клонов в кроветворной и лимфоидной тканях, и являются одним из наиболее распространенных типов опухолей у детей во всем мире, составляя более трети всех типов злокачественных новообразований у детей [1, 2].

Патогенез лимфомы Ходжкина включает в себя сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью, иммунными нарушениями и воздействием окружающей среды. Так, аномальный иммунный ответ на инфекционные агенты может запускать онкогенные процессы, вызывающие лимфому Ходжкина [3].

Многие физиологические процессы, включая клеточный рост, эмбриональное развитие, дифференцировку, метаболизм и пролиферацию, модулируются геномными и негеномными действиями гормонов щитовидной железы (ТГ) [4, 5].

Система гормонов щитовидной железы начинается в гипоталамусе, где тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) синтезируется и высвобождается из перивентрикулярного ядра. Связывание ТРГ со своим рецептором в передней доле гипофиза стимулирует пролиферацию, синтез и секрецию тиреотропного гормона (ТТГ). Впоследствии ТТГ взаимодействует со специфическим рецептором (TSHR) на отдельных фолликулярных клетках щитовидной железы, стимулируя синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы L-тироксина (Т4) и 3,3,5-трийод-L-тиронина (Т3), которые и оказывают биологические эффекты на различные органы и ткани [4]. Тироксин является основной формой, вырабатываемой щитовидной железой, но он минимально активен. ТГ осуществляют свое биологическое действие главным образом посредством связывания 3,5,3'-трийод-1-тиронина (Т3) с его ядерным рецептором, который впоследствии гомодимеризуется и/или гетеродимеризуется с ретиноидным рецептором для регулирования транскрипции генов-мишеней [6]. Уровни циркулирующих гормонов щитовидной железы в значительной степени стабильны: у людей примерно 80% сывороточного Т3 происходит из Т4 с помощью йодтирониндейодиназ, которые экспрессируются тканеспецифическим образом у плода и во взрослой жизни. Механизмы, опосредованные дейодиназой, внутри клеток-мишеней могут модулировать передачу сигналов ТГ [7].

Кроме геномного воздействия, известно, что и Т3, и Т4 способны активировать мембраносвязанные рецепторы, такие как интегрин  $\alpha\beta_3$ , запуская различные сигнальные пути [8]. В последние десятилетия научные исследования подтвердили связь между ТГ и

патофизиологией различных типов рака [9]. Аномальные уровни ТГ, вызванные дисфункцией щитовидной железы, нарушением работы дейодиназ и активностью ядерных или мембранных рецепторов ТГ, могут влиять на поведение опухоли. Прямое воздействие ТГ на раковые клетки посредством геномных и негеномных путей может регулировать пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, инвазивность и ангиогенез злокачественных опухолей при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях [10, 11, 12]. В эксперименте показаны половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста злокачественных опухолей [13]. Есть клинические данные о том, что развитие злокачественных опухолей даже на ранних стадиях заболевания оказывает существенное влияние на ГТТ ось, в результате чего у онкологических больных формируется синдром эутиреоидного расстройства, который может быть различным по своей направленности и интенсивности, в зависимости от локализации опухоли и распространенности процесса [14]. В клинике показано, что нарушение регуляции статуса щитовидной железы влияет на развитие, прогрессирование и исходы у онкологических больных [15, 16].

Известно, что гормоны щитовидной железы регулируют сигнальные пути, связанные с пролиферацией и выживанием ряда гематологических клеток, в частности при Т-клеточных лимфомах, стимулируя выработку ангиогенных факторов в клетках Т-лимфомы посредством их взаимодействия с интегрином  $\alpha\nu\beta 3$  [17].

Хотя достижения в методах диагностики и вариантах лечения привели к увеличению выживаемости среди детей, изменяющие жизнь побочные эффекты лечения рака часто распространяются на гормональный фон, особенно на основные регуляторные оси – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, надпочечниковую и гонадную [18]. Кроме того, следует помнить, что злокачественные опухоли – это хроническое заболевание, которое может вызвать длительные последствия после окончания лечения.

**Цель исследования** – исследовать тиреоидный статус у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после проведенного противоопухолевого лечения.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены дети обоего пола (15 мальчиков и 15 девочек) с морфологически подтвержденным диагнозом «лимфома Ходжкина III и IV стадии» пубертатного возраста, проходящие лечение в «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в отделении детской онкологии № 1 и в отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «ОДКБ» с 2023 по 2024 гг. Родителями или законными представителями было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста составила 13,85 года (от 11 лет до 17 лет). Среднее время от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составляло 33 дня. По морфологической классификации пациенты с

лимфомой Ходжкина разделились следующий образом: нодулярный склероз – 53,4% (n=16), смешанно-клеточный – 20% (n=6), лимфоидное преобладание – 13,3% (n=4), лимфоидное истощение – 13,3% (n=4). «В»-симптомы имелись у 20 больных, отсутствовали у 10 больных. По группам риска больные разделились следующим образом: терапевтическая группа 2 – (n=10), терапевтическая группа 3 – (n=20). Лечение проводилось по протоколу Euro-Net PHL. Полный метаболический опухолевый ответ после инициального курса ОЕРА № 2 был достигнут у 33,4% (n=10) пациентов. К концу всей терапии ремиссия была достигнута у 66,6% (n=20) пациентов.

В сыворотке крови у больных лимфомой Ходжкина до и после курсов химиотерапии с помощью стандартных радиоиммунологических (РИА) и иммуноферментных (ИФА) наборов определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тиреотропного рилизинг-гормона (ТРГ), общих форм тироксина и трийодтиронина (Т4 и Т3) и свободной формы тироксина (FT4). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови у детей, больных лимфомами, до и после противоопухолевой химиотерапии представлены в таблице. Следует отметить, что средние показатели **нормы у здоровых мальчиков** имели значимые отличия от нормы у здоровых девочек в содержании FT4 и ТТГ, которые у девочек были в среднем в 1,3 раза ниже ( $p < 0,05$ ).

Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в крови у детей пубертатного периода с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии ( $M \pm m$ )

| Группы                       | Т3<br>нмоль/л           | Т4<br>нмоль/л | FT4<br>пмоль/л           | Т3/Т4*100<br>У.е.       | ТТГ<br>мМЕ/л            | ТРГ<br>пг/мл                           |
|------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| Здоровые мальчики            | 2,39±0,19               | 82,34±6,34    | 16,6±1,49<br>$p^3=0381$  | 3,0±0,16                | 1,95±0,14<br>$p^3=0271$ | 125,3±10,3                             |
| Мальчики с лимфомой Ходжкина |                         |               |                          |                         |                         |  |
| До лечения                   | 2,72±0,21<br>$p^3=0024$ | 83,64±5,21    | 21,45±1,87<br>$p^3=0007$ | 3,21±0,09<br>$p^3=0000$ | 1,97±0,15               | 79,25±5,65<br>$p^1=0005$<br>$p^3=0001$ |

|   |                                   |  |   |                                   |  |  |
|---|-----------------------------------|--|---|-----------------------------------|--|--|
| После<br>лечения  | 1,95±0,14<br>p <sup>2</sup> =0053 | 58,1±4,9<br>p <sup>1</sup> =0052<br>p <sup>2</sup> =0013<br>p <sup>3</sup> =0008 | 12,4±0,98<br>p <sup>1</sup> =0256<br>p <sup>2</sup> =0002 | 3,41±0,09<br>p <sup>3</sup> =0000 | 1,10±0,1<br>p <sup>1</sup> =0000<br>p <sup>2</sup> =0000 | 102,5±6,93<br>p <sup>2</sup> =0147                         |
| Здоровые девочки  |                                   |  |   |                                   |  |  |
| 2,39±0,18    73,8±5,03    12,9±0,87    3,22±0,06    1,51±0,12    123,5±9,66 |                                   |  |   |                                   |  |  |
| Девочки с лимфомой Ходжкина   |                                   |  |   |                                   |  |  |
| До лечения  | 1,92±0,11                         | 93,2±6,38  | 13,4±1,02   | 2,1±0,08<br>p <sup>1</sup> =0000  | 1,70±0,14  | 126,1±9,18   |
| После<br>лечения  | 1,97±0,13                         | 87,89±6,26   | 14,3±0,99   | 2,25±0,02<br>p <sup>1</sup> =0000 | 1,41±0,11  | 57,11±4,21<br>p <sup>1</sup> =0000<br>p <sup>2</sup> =0000 |

Примечание. Значимые отличия по сравнению с: p<sup>1</sup> – норма; p<sup>2</sup> – показателями до лечения; p<sup>3</sup> – по сравнению с девочками (p<0,05)

Оказалось, что до специального противоопухолевого лечения у детей обоего пола с лимфомами не выявлены значимые изменения уровня ТТГ, Т4, FT4 и Т3 в крови по сравнению с соответствующими нормами (для мальчиков и девочек). Только у девочек с лимфомой Ходжкина до лечения установлено снижение соотношения Т3/Т4 в 1,6 раза (p<0,05) по сравнению с показателями у здоровых девочек, что являлось проявлением синдрома эутиреоидного расстройства. У мальчиков с лимфомой Ходжкина до лечения установлено снижение в крови уровня ТРГ в 1,6 раза по сравнению с соответствующей нормой (p<0,05), тогда как у девочек до лечения данный показатель не имел значимых отличий.

После проведенной противоопухолевой химиотерапии у мальчиков выявлено снижение в среднем в 1,4 раза по сравнению с показателями до лечения содержания в крови Т3, Т4 и в 1,7 раза FT4 на фоне сниженного в 1,8 раза уровня ТТГ. При этом концентрация ТРГ повышалась в 1,3 раза (p<0,05) и не имела достоверных отличий от нормальных значений, так же как и Т3/Т4. В результате значимым по сравнению с показателями нормы оказалось снижение уровней Т4, FT4 и ТТГ: в 1,4 раза, в 1,3 раза и в 1,7 раза соответственно (p<0,05).

У девочек после проведенной химиотерапии не выявлено отличий в уровне тиреоидных гормонов и ТТГ по сравнению с показателями нормы и до лечения, однако снизилась концентрация ТРГ в 2,2 раза, а соотношение Т3/Т4 оставалось в 1,4 раза ниже (p<0,05), чем у здоровых девочек.

Не все пациенты с лимфомой Ходжкина имели одинаковую направленность изменений показателей тиреоидной оси. Следует отметить одного пациента из общей когорты

обследованных мальчиков, у которого показатели тиреоидного статуса не соответствовали общей группе больных ни до, ни после химиотерапии. Больной О. поступил в отделение с диагнозом «лимфома Ходжкина» в тяжелом состоянии, с выраженной интоксикацией, с жалобами на частый, приступообразный кашель и периодическое повышение температуры тела. До лечения у пациента в крови оказался резко, почти в 60 раз по сравнению с показателями нормы, снижен уровень Т3. При этом концентрации Т4 и FT4 оказались снижены в среднем в 1,3 раза на фоне нормального содержания ТТГ и ТРГ. Соотношение Т3/Т4 у этого больного до лечения было ниже нормы в 48 раз. Пациент получал полихимиотерапию по протоколу Euro-Net PHL. На 3-й день терапии блока (ОЕРА № 1) у пациента установлена положительная динамика, температура тела в пределах нормы, появился аппетит, улучшилось общее самочувствие. На 10-й день терапии блока (ОЕРА № 1) у мальчика развились лейкопения 3-й степени ( $1,68 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения 3-й степени ( $0,64 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия 3-й степени (77 г/л), стоматит, применялась антибактериальная, противогрибковая, стимулирующая, заместительная терапия. Состояние О. ухудшилось, но благодаря комплексной терапии удалось продолжить лечение. Последующие курсы полихимиотерапии ребенок переносил с выраженными нежелательными явлениями. По данным ПЭТ-КТ у ребенка отмечаются выраженная положительная динамика после инициального курса химиотерапии (ОЕРА № 1, 2) и полный метаболический ответ первично пораженных участков. Лечение продолжили по протоколу Euro-Net PHL (COPDAC № 2). Лучевая терапия не применялась. Несмотря на то что ребенок переносил блоки химиотерапии с выраженной гематологической, клинической токсичностью, у него был хороший ответ на проводимую терапию. После проведенного лечения содержание всех тиреоидных гормонов возросло: концентрация Т3 увеличилась в 64 раза, а Т4 и FT4 – в 1,5 раза и достигло показателей нормы. Однако у мальчика О. было выявлено резкое снижение содержания ТТГ (в 3,3 раза) по сравнению с показателями до лечения и в 3,9 раза по сравнению с нормой без изменения уровня ТРГ. Мы полагаем, что существенные нарушения показателей тиреоидных гормонов без изменений уровня ТТГ и ТРГ в крови до лечения у данного больного свидетельствуют о развитии синдрома эутиреоидного расстройства, характерного для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. В то же время восстановление тиреоидного статуса на фоне резкого снижения ТТГ, без изменения уровня ТРГ после проведенного лечения, может быть связано с развитием центрального гипотиреоза и нарушением адекватной регуляции центрального гипоталамо-гипофизарного звена. Данный ребенок находится в зоне риска развития эндокринопатии и различных осложнений, нуждается в наблюдении эндокринолога.

У больной **девочки С.** с лимфомой Ходжкина до лечения фоновые значения не имели существенных отличий от показателей остальных больных до лечения, хотя особенностью данной пациентки явилось наличие в анамнезе беременности и естественных родов в 16 лет. Больная поступила в отделение в удовлетворительном состоянии, общее состояние значительно не нарушено. Жалобы на увеличение шейно-надключичных лимфоузлов, повышение температуры тела до 38°C, снижение массы тела на 5 кг за последний месяц. Начат курс полихимиотерапии по протоколу Euro-Net PHL, блок (OEPA № 1, 2) в полной терапевтической дозе. Перенесла курсы удовлетворительно, без осложнений. В динамике отмечается частичная метаболическая ремиссия в вышеуказанных областях. Продолжила лечение по протоколу Euro-Net PHL (COPDAC № 6), перенесла удовлетворительно, достигнута полная ПЭТ-КТ ремиссия. После проведенного лечения выявлено резкое снижение содержания Т3 в 9 раз, Т4 в 2,1 раза, Т3/Т4 в 4,3 раза. В результате Т3 был ниже нормы в 12,6 раза, Т4 – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а Т3/Т4 – в 7,4 раза при нормальном содержании в крови FT4, ТТГ и ТРГ. Выявленные изменения тиреоидного статуса могут свидетельствовать об усугублении синдрома эутиреоидной дисфункции, который оставался у остальных пациенток и проявлялся снижением соотношения Т3/Т4. Несмотря на то что пациентка переносила блоки химиотерапии без осложнений, у ребенка плохой ответ на проводимую терапию, что привело к увеличению блоков химиотерапии с дальнейшим применением лучевой терапии на инициально пораженные области. На взгляд авторов статьи, эта пациентка нуждается в дополнительном наблюдении эндокринолога и находится в зоне риска развития осложнений, связанных как с рецидивированием основного заболевания, так и с различными эндокринопатиями.

В первую очередь следует отметить половые особенности изменения показателей тиреоидной оси у больных лимфомой Ходжкина до лечения: у мальчиков обнаружено нарушение связей между гипоталамусом и гипофизом на фоне небольшого повышения уровня FT4, тогда как у девочек снизился коэффициент соотношения Т3/Т4, без затрагивания центральных регуляторных структур. Авторы статьи полагают, что для подростков обоего пола было характерно развитие синдрома эутиреоидной дисфункции, но путем различных механизмов. Известно, что в основном уровни циркулирующих ТГ стабильны, а «локальные» опосредованные дейодиназой механизмы внутри клеток-мишеней модулируют передачу биологических сигналов. Дейодиназы модифицируют биологическую активность молекул гормонов щитовидной железы, то есть они могут активировать тироксин (Т4) до 3,5,3'-трийодтиронина (Т3) или инактивировать Т3 до 3,3'-дийод-L-тиронин (Т2) или Т4 для обращения трийодтиронина (rТ3) [7]. Изменение коэффициента соотношения Т3/Т4 у девочек с лимфомами Ходжкина до лечения косвенно свидетельствует о том, что одним из механизмов

является ингибирование активности дейодиназ, которое даже в условиях адекватного синтеза щитовидной железой тироксина приводит к недостаточности активного трийодтиронина. При соматических заболеваниях, по данным Кичигина и Мадянова, снижение уровня Т3 является самым распространенным типом эутиреоидного расстройства, который встречался практически у каждого пятого пациента с тяжелым соматическим заболеванием [19]. У мальчиков с лимфомой Ходжкина разбалансировка тиреоидной регуляторной оси отмечается на уровне центральных звеньев, что может быть связано с особенностями функционирования гонадной и надпочечниковой регуляторных осей в период полового созревания. Следует отметить, что при синдроме эутиреоидной дисфункции концентрации в крови тиреоидных гормонов далеко не всегда чувствительны к ТТГ и экзогенным тиреоидным гормонам, что обуславливает трудности медикаментозной коррекции [7]. Клинические наблюдения показали, что у онкологических больных с опухолями различных локализаций даже на ранних стадиях заболевания также выявляются подобные изменения, что может свидетельствовать о том, что рост злокачественной опухоли также является критическим состоянием для организма, требующим включения всех регуляторных осей для поддержания гомеостаза [5, 14].

Клиническая практика показывает, что часто пациенты, пережившие и излечившиеся от лимфомы Ходжкина, подвергаются повышенному риску развития вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемии, неходжкинские лимфомы и солидные опухоли, особенно рак молочной железы и щитовидной железы. Хотя схемы лечения онкогематологических заболеваний оптимизированы для [20] уменьшения непосредственных и поздних последствий, лица, перенесшие детский рак, в долгосрочной перспективе подвергаются риску побочных эффектов, связанных с лечением, на протяжении всей своей жизни. Многоцентровые исследования показали, что более чем 70% излечившихся детей во взрослом возрасте имеют по крайней мере 1 хроническую проблему со здоровьем в течение 30 лет после постановки диагноза, а у 42% возникают опасные для жизни состояния [21].

Результаты нашего исследования продемонстрировали влияние противоопухолевого лечения именно на центральное регуляторное звено: у мальчиков падал уровень ТТГ, несмотря на восстановление изначально сниженного ТРГ.

У девочек после противоопухолевого лечения синдром эутиреоидной дисфункции усугублялся нарушением гипоталамо-гипофизарной связи по типу центрального гипотиреоза, когда снижалась концентрация ТРГ на фоне нормального содержания ТТГ. Следовательно, химиотерапия усугубила синдром, несмотря на положительный клинический эффект, заключающийся в полной регрессии опухолевого процесса.

Кроме того, в нашем исследовании выявлены пациенты с «нетипичным» ответом гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси как на саму болезнь в фоновых показателях до лечения, так и на проводимое противоопухолевое лечение, которые, на наш взгляд, требуют более пристального внимания, так как могут входить в зону риска возникновения осложнений, связанных с основным злокачественным заболеванием, и различных эндокринопатий, способных создать угрожающие жизни ситуации.

### **Заключение**

Таким образом, изменение статуса гормонов щитовидной железы и регуляторных пептидов центрального звена тиреоидной оси свидетельствует о вовлеченности ГГТ системы в патогенез онкогематологических заболеваний у детей-подростков. Необходимы дальнейшие исследования для определения реальной частоты возникновения синдрома эутиреоидного расстройства у детей с лимфомой Ходжкина, а также влияния лекарственного противоопухолевого лечения на периферические и центральные звенья ГГТ оси. Следует разработать комплексный диагностический подход, план последующего наблюдения за детскими онкологическими больными с синдромом эутиреоидного расстройства и рекомендации по целесообразности применения заместительной гормональной терапии.

### **Список литературы**

1. Flores-Lujano J., Duarte-Rodriguez D.A., Jimenez-Hernandez E., Martin-Trejo J.A., Allende-Lopez A., Penaloza-Gonzalez J.G., Perez-Saldivar M.L., Medina-Sanson A., Torres-Nava J.R., Solis-Labastida K.A., Flores-Villegas L.V., Espinosa-Elizondo R.M., Amador-Sanchez R., Velazquez-Avina M.M., Merino-Pasaye L.E., Nunez-Villegas N.N., Gonzalez-Avila A.I., Campo-Martinez M.L.A., Alvarado-Ibarra M., Bekker-Mendez V.C., Cardenas-Cardos R., Jimenez-Morales S., Rivera-Luna R., Rosas-Vargas H., Lopez-Santiago N.C., Rangel-Lopez A., Hidalgo-Miranda A., Vega E., Mata-Rocha M., Sepulveda-Robles O.A., Arellano-Galindo J., Nunez-Enriquez J.C., Mejia-Arangure J.M. Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL // *Front Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 918921. DOI: 10.3389/fpubh.2022.918921.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018. Vol. 68. Is. 1. P. C. 7-30. . DOI: 10.3322/caac.21442.
3. Bispo J. A. B., Pinheiro P. S., Kobetz E. K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2020. Vol. 10 .Is. 6. P. a034819. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819.

4. Liu Y.C., Yeh C.T., Lin K.H. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Is. 20. P. 4986. DOI: 10.3390/ijms20204986.
5. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Аракелова А.Ю. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза // *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022. № 4. С. 26-39.
6. Cayrol F., Sterle H.A., Montesinos M.D.M. Editorial: Thyroid hormone actions in cancer // *Front Endocrinol*. 2023. Vol. 15. P. 1219871. DOI: 10.3389/fendo.2023.1219871.
7. Russo S.C., Salas-Lucia F., Bianco A.C. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action // *Endocrinology*. 2021. Vol. 162. Is. 8. P. bqab059. DOI: 10.1210/endo/bqab059.
8. Davis P.J., Mousa S.A., Lin H.Y. Nongenomic actions of thyroid hormone: the integrin component // *Physiol*. 2021. Vol. 101. Is. 1. P. 319-352. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019.
9. Krashin E., Piekiełko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies // *Front Endocrinol*. 2019. Vol. 10. P. 440635. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
10. Zhang P., Chen L., Song Y., Li X., Sun Y., Xiao Y., Yifei X. Tetraiodothyroacetic acid and transthyretin silencing inhibit pro-metastatic effect of l-thyroxin in anoikis-resistant prostate cancer cells through regulation of MAPK/ERK pathway // *Experimental cell research*. 2016. Vol. 347. Is. 2. P. 350-359. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.08.019.
11. Cohen K. Ellis M., Shinderman E., Khoury S., Davis P.J., Hercbergs, A., Ashur-Fabian O. Relevance of the thyroid hormones- $\alpha V\beta 3$  pathway in primary myeloma bone marrow cells and to bortezomib action // *Leukemia & lymphoma*. 2015. Vol. 56. Is. 4. P. 1107-1114. DOI: 10.3109/10428194.2014.947612.
12. Cayrol F., Revuelta M.V., Debernardi M., Paulazo A., Phillip J.M., Zamponi N. Inhibition of integrin  $\alpha V\beta 3$  signaling improves the antineoplastic effect of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma // *Molecular cancer therapeutics*. 2022. Vol. 21. Is. 9. P. 1485-1496. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0093.
13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей // *Российский онкологический журнал*. 2016. № 5. С. 253-258.
14. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Енгибарян М.А., Волкова В.Л., Черярина Н.Д. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации // *Исследования и практика в медицине*. 2024. № 2. С. 46-56.

15. Ma Z., Song P., J. D., Zheng M., Qiu G., Liu Z., Bin W. Thyroid hormones as biomarkers of lung cancer: a retrospective study // *Annals of Medicine*. 2023. Vol. 55. Is. 1. P. 2196088. DOI: 10.1080/07853890.2023.2196088.
16. Салатова А.М. Роль тиреоидной и глюкокортикоидной регуляторных осей в развитии злокачественного процесса (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2024. 152 с.
17. Cremaschi G.A., Cayrol F., Sterle H.A., Díaz Flaqué M.C., Barreiro Arcos M.L. Thyroid hormones and their membrane receptors as therapeutic targets for T cell lymphomas. *Pharmacological Research*. 2016. Vol. 109. P. 55-63. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.001.
18. Park S. J. Kang H.J., Lee Y.J., Lee Y.A., Han J.Y., Kim S.W., Kim H., Ku S.Y. Risk Factors for Treatment-Related Amenorrhea in Female Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: 10-Year Experiences at Oncofertility Clinic in Korean Tertiary Center // *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2024. Vol. 13. Is. 1. P. 162-169. DOI: 10.1089/jayao.2023.013.
19. Мадянов И.В., Кичигин В.А. Синдром адаптационного тиреоидного дисбаланса. Определение, классификация, распространенность при тяжелых соматических заболеваниях // *Бюллетень науки и практики*. 2020. № 11. С. 217-225.
20. Gözdaşoğlu S., Pamir A., Ünal E., Gökçora İ.H., Uluoğlu Ö., Ceyhan K., Deda H., Işıkman E., Yavuz G., Taçyıldız N., Çavdar A. Secondary neoplasms in children with Hodgkin's lymphoma receiving c-mopp and radiotherapy: presentation of four cases // *Turkish Journal of Hematology*. 2016. Vol. 33. Is. 1. P. 66. DOI: 10.4274/tjh.2015.0027.
21. İncesoy Özdemir S., Taçyıldız N., Varan A., Kebudi R., Zülfiyar O.B., Celkan T.T., Şahin G., Çorapcıoğlu F.V., Keskin Yıldırım Z., Pınarlı F.G., Olgun H.N., Sarı N., Dağdemir A., Özyörük D., Eren T., Çakır F.B., Adaklı Aksoy B., Bozkurt C., Güler E., Özgüven A.A., Erbey M.F., Berber Hamamci M., Dinçaslan H., Ünal E., Kantar M. Cross-sectional study: long term follow-up care for pediatric cancer survivors in a developing country, Turkey: current status, challenges, and future perspectives // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50. Is. 88. DOI: 10.3906/sag-1911-193.