

УДК 616-053.2:616.1/611.441

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслowa✉, Л. О. Ляшенко, Н. М. Цветкова, С. Г. Галкіна, Ж. С. Ярошенко, Л. О. Гончар, О. Я. Боярська, В. Ф. Кузьменко, І. В. Трихліб, Н. В. Кавардакова

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, Київ, 04050, Україна

## ХВОРОБИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІМІО-ТА ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ, У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Мета:** оцінити патологію щитоподібної залози у дітей, які отримували хіміо- та променевоу терапію з приводу гострої лімфобластної лейкемії, у віддаленому періоді спостереження з урахуванням статі, вікової періодизації та варіантів хвороби.

**Матеріали і методи.** У 92 дітей з гострою лімфобластною лейкемією, які знаходяться в ремісії від 6 до 25 років, вивчали частоту та характер патології щитоподібної залози (гіпотиреоз, тиреоїдит, рак). Розподіл хворих за варіантами лейкемії був такий: «загальний» тип – 67,4 %, пре-В – 23,9 %, про-В та Т-клітинний по 4,3 %. Діти отримували хіміо- та променевоу терапію згідно з протоколом. Щодо віку хворих на час встановлення діагнозу гострої лімфобластної лейкемії, то враховували препубертатний, пубертатний та після пубертатний періоди. Оцінювали ендокринні хвороби в родоводі, масу тіла при народженні дитини, вміст вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу, кортизолу, заліза та феритину і антитіла до тиреопероксидази в сироватці крові.

**Результати.** Патологія щитоподібної залози у дітей виникала в перші 2–3 роки після курсу терапії і становила 22,8 % (гіпотиреоз – 14,1 %, аутоімунний тиреоїдит – 7,6 %, папілярний рак – 1,1 %). Семеро дітей цієї групи пройшли променевоу терапію в дозах 12–18 Гр на центральну нервову систему. Не було встановлено кореляційного зв'язку між фактом опромінення, дозою променевого навантаження на центральну нервову систему і патологією щитоподібної залози у віддалений період спостереження. Рак щитоподібної залози розвився у дитини через 11 років після хіміо- та променевої терапії. Гіпотиреоз частіше діагностувався у хворих препубертатного віку ( $r_s = 0,49$ ). У половини дітей в родоводі була ендокринна патологія, що вірогідно вище, ніж у загальній вибірці ( $p < 0,05$ ). Маса тіла при народженні дитини, у якої в подальшому розвинувся гіпотиреоз була меншою, ніж у дітей з тиреоїдитами ( $r_s = 0,57$ ).

**Висновки.** Зміни в ендокринній регуляції організму, зокрема щитоподібній залозі, можуть впливати на прогноз перебігу злоякісних захворювань системи крові у дітей, особливо препубертатного віку, у віддаленому періоді спостереження, що потребує систематичного нагляду лікаря гематолога та ендокринолога.

**Ключові слова:** діти, гостра лімфобластна лейкемія, хіміотерапія, променева терапія, рак щитоподібної залози, гіпотиреоз, тиреоїдит, віддалений період.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 309–318. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-309-318*

✉ Бруслowa Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, L. O. Lyashenko, N. M. Tsvietkova, S. G. Galkina,  
Zh. S. Yaroshenko, L. O. Gonchar, O. Y. Boyarska, V. F. Kuzmenko, I. V. Trykhlіb, N. V. Kavardakova

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurіia Illіenka Str., Kyiv, 04050, Ukraine

## THYROID DISEASE IN THE LATE OBSERVATION PERIOD UPON CHEMO- AND RADIOTHERAPY IN CHILDREN-SURVIVORS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

**Objective:** to assess the thyroid disease in the late observation period in children who had received chemo- and radiotherapy for the acute lymphoblastic leukemia (ALL) taking into account gender, age period and disease subtype.

**Materials and methods.** The incidence and nature of thyroid disease (hypothyroidism, thyroiditis, and thyroid cancer) were studied in children-survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) being in remission from 6 to 25 years. The distribution of patients by leukemia subtypes was as follows: «common» – 67.4 %, pre-B – 23.9 %, pro-B and T-cell – 4.3 %. Children had been receiving chemo- and radiotherapy according to the protocol. Regarding the age of patients at the time of ALL diagnosis the prepubertal, pubertal and postpubertal periods were taken into account. The endocrine diseases in family history, body weight at birth, serum content of free thyroxine, pituitary thyroid-stimulating hormone, cortisol, iron, ferritin and thyroperoxidase antibodies were evaluated and assayed.

**Results.** Thyroid disease in children was emerging in the first 2–3 years after the ALL treatment with an incidence of 22.8 % (hypothyroidism – 14.1 %, autoimmune thyroiditis – 7.6 %, papillary cancer – 1.1 %). Seven children in this group had received radiotherapy (12-18 Gy doses) on the central nervous system (CNS). No correlation was found between the radiation exposure event itself, radiation dose to the CNS and thyroid disease in the long-term follow-up period. Thyroid cancer had developed in a child 11 years upon chemo- and radiotherapy. Hypothyroidism was more often diagnosed in the patients of prepubertal age ( $r_s = 0.49$ ). There were endocrine diseases in the family history in about a half of children, being significantly higher than in the general sample ( $p < 0.05$ ). The body weight at birth of a child who had later developed hypothyroidism was less than in children having got thyroiditis ( $r_s = 0.57$ ).

**Conclusions.** Disorders in endocrine regulation and of thyroid in particular can affect the prognosis of blood cancer course in the long-term follow-up in children, especially in prepubertal age, which requires systematic supervision by hematologist and endocrinologist.

**Key words:** children, acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, radiotherapy, thyroid cancer, hypothyroidism, thyroiditis, late period.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:309-318. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-309-318*

### ВСТУП

В останні десятиліття збільшилась виживаність дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ). Цей прогрес став можливий завдяки використанню сучасних програм хіміо- та променевої терапії. Довготривала виживаність дітей з ГЛЛ призвела до необхідності моніторингу захворювань, що пов'язані з проведеним лікуванням. У пацієнтів з ГЛЛ, які перебували в стадії ремісії щонайменше 2 роки, були описані такі ендокринні ускладнення: дефіцит вітаміну D (46,6 %), ожиріння (33,3 %) та дисліпідемія (23,3 %). У 5 % дітей спостерігались порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ). Авторами не було встанов-

### INTRODUCTION

Survival of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has increased in recent decades. This progress was possible due to the use of contemporary chemotherapy and radiotherapy programs. Long-term survival of children with ALL has led to a need to monitor the treatment-related diseases. Such endocrine complications as vitamin D deficiency (46.6 %), obesity (33.3 %) and dyslipidemia (23.3 %) were reported in ALL patients who had been in remission for at least 2 years. Thyroid dysfunction was observed in 5 % of children. Authors had found no correlation between

✉ Katerina M. Bruslova, e-mail: katerina142@ukr.net

лено кореляційних зв'язків між цими ускладненнями, віком, статтю та променевою терапією, за винятком дефіциту вітаміну D, який був значно частішим у тих, хто захворів у пубертатному віці, порівняно з тими, що захворіли в період препубертату (57,5 % та 25 %, відповідно) [1].

Описані ускладнення з боку ЩЗ залози у дітей з гострими лейкеміями, які перенесли хіміотерапію та трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або опромінення центральної нервової системи (ЦНС). Спостереження за цими хворими тривало до 12 років і гіпотиреоз у них діагностувався в 17,3 %. Причому пацієнти, які отримали променеви терапію або ТГСК у більш старшому віці (за 10 років), мали нижчий ризик розвитку патології ЩЗ [2].

Є роботи, які свідчать про прояви гіпотиреозу у багатьох хворих на гострі мієлобластні лейкемії (ГМЛ) після алогенної ТГСК. Доведено, що частота розвитку гіпотиреозу була обернено пропорційна віку дитини [3]. Прояви субклінічного гіпотиреозу у дітей з ГЛЛ або ГМЛ після ТГСК спостерігались через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців. Показники стандартного відхилення для зросту, маси тіла продовжували знижуватися протягом першого року після ТГСК [4].

У 35,7 % реципієнтів виникали дисфункції ЩЗ після трансплантації аутологічних та алогенних гемопоетичних стовбурових клітин, лише при проведенні хіміотерапії без загального опромінення тіла. Причому титри антитіл до мієлопероксидази в сироватці крові у хворих після аутологічної трансплантації були вищими порівняно з алогенною трансплантацією [5].

Відомо, що пероксидаза ЩЗ, залізовмісний фермент, каталізує біосинтез її гормонів. Антитіла до пероксидази ЩЗ та антитіла до рецептора тиреотропного гормону гіпофізу характерні для аутоімунних тиреодитів. Продукування цих антитіл можуть індукувати чинники навколишнього середовища, характер харчування, імунні розлади та генетичні фактори [6].

Надмірна активність пероксидази пов'язана з окислювальним пошкодженням клітин, що, в свою чергу, потенціює широкий спектр захворювань [7]. Аутоантитіла до ЩЗ можуть виявлятися і при позатиреодних хворобах. Титри антитиреодних антитіл залежать від внутрішньоклітинного та позаклітинного розташування антигенів, циркулюючих антитіл та імунних розладів [8].

Роботами останніх років показано вплив іонізуючого випромінювання на дисфункцію ЩЗ і виникнення раку при дії високих доз. Дослідження антитіл до пероксидази ЩЗ у медперсоналу відділення рентгенології в лікарні Мансури показали, що їх титр ко-

these complications, age, gender, and radiation therapy, except for vitamin D deficiency, which was significantly more common in subjects who had been taken ill during puberty than those who were diagnosed ALL during prepuberty (57.5 % and 25 %, respectively) [1].

Thyroid complications have been described in children with acute leukemia who had received chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or radiotherapy on the central nervous system (CNS). Surveillance of these patients lasted up to 12 years and hypothyroidism was diagnosed in 17.3 % of cases. Notably, there was a lower risk of thyroid disease in the patients who had received radiotherapy or THSC in an older age (10 years) [2].

Manifestations of hypothyroidism are known in many patients with acute myeloblastic leukemia (AML) after the allogeneic HSCT. Hypothyroidism incidence is inversely proportional to the age of child [3]. Manifestations of subclinical hypothyroidism in children with ALL or AML upon THSC were observed in 1, 3, 6, 9 and 12 months. The standard deviation values for growth and body weight continued to decline within first year upon the HSCT [4].

Thyroid dysfunction emerged in 35.7 % of the autologous and allogeneic HSCT recipients only upon chemotherapy administration with no total body irradiation. Moreover, the serum titers of antibodies to myeloperoxidase after autologous transplantation were higher compared to allogeneic one [5].

It is known that thyroid peroxidase, an iron-containing enzyme, catalyzes the thyroid hormone biosynthesis. Thyroid peroxidase antibodies and antibodies to pituitary thyroid hormone receptors are characteristic of autoimmune thyroiditis. Production of these antibodies can be induced by environmental factors, nutrition style, immune disorders and genetic factors [6].

Excessive peroxidase activity is associated with oxidative cell damage, which in turn potentiates a wide range of disease [7]. Thyroid autoantibodies can be detected in extrathyroid diseases. The antithyroid antibody titers depend on intracellular and extracellular arrangement of antigens, circulating antibodies and immune disorders [8].

Recent studies have shown the effect of ionizing radiation on thyroid dysfunction and occurrence of thyroid cancer at high doses. Studies of thyroid peroxidase antibodies in the staff of Mansoura Specialized Medical Hospital Radiology Department

релював з віком, рівнем тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) та тривалістю роботи. Персонал із позитивними антитілами та рівнем ТТГ в сироватці крові більшим за 1,69 мОд/л мав симптоми гіпотиреозу [9].

У дорослих пацієнтів із диференційованими формами раку ЩЗ, які отримували радіоактивний йод, встановлений підвищений ризик розвитку ГМЛ з поганим прогнозом, що свідчить про необхідність обмеженого використання радіоактивного йоду у цих хворих [10].

Як показав аналіз джерел літератури, у дітей і дорослих, які мали зл�якісні захворювання різної локалізації та отримували хіміо- та променеу терапію, ЩЗ є органом-мішенню до дії токсичних агентів. Однак, немає переконливих даних щодо частоти й виду патології ЩЗ залежно від віку дітей на час встановлення діагнозу ГЛЛ, строків виникнення хвороби та характеру лікування основного процесу. Важливим є також питання щодо зв'язку захворювань у родоводі з прогнозом виникнення патології ЩЗ у дітей після закінчення стандартного протоколу.

## МЕТА

Оцінити патологію щитоподібної залози у дітей, які отримували хіміо- та променеу терапію з приводу гострої лімфобластної лейкемії, у віддаленому періоді спостереження з урахуванням статі, вікової періодизації та варіантів хвороби.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами оцінювалась частота та патологія ЩЗ у 92 дітей, які лікувались з приводу гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) і знаходяться по теперішній час в клініко-гематологічній ремісії, що триває від 6 до 25 років (середня виживаність дорівнює  $(15,5 \pm 0,4)$  років). У вибірці було 62 хлопчики та 30 дівчат. Вік дітей враховували на час встановлення діагнозу. Всі хворі отримали стандартну хімотерапію за адаптованими протоколами Берлін-Франкфурт-Мюнстер групи (BFM) з урахуванням критеріїв стратифікації. Дослідження проводили у відділі клінічної імунології ІКР (завідувач відділу, акад. НАМН України Д. А. Базика). Розподіл хворих здійснювали за імунофенотиповими варіантами ГЛЛ: «загальний» тип ( $n = 62$ ), пре-В-ГЛЛ ( $n = 22$ ), про-В-ГЛЛ ( $n = 4$ ) та Т-ГЛЛ ( $n = 4$ ).

Наша увага була зосереджена на довгостроковому стані здоров'я пацієнтів, зокрема симптомах,

showed the correlation of their titer with age, pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and duration of work. There were symptoms of hypothyroidism in personnel with positive antibodies and serum TSH levels greater than 1.69 U/l [9].

There is an increased risk of AML with a poor prognosis in the adult patients with differentiated thyroid cancer who had received the radioactive iodine treatment, which indicates the need for a limited administration of radioactive iodine in these patients [10].

According to analysis of literature sources the thyroid is a target organ for the action of toxic agents in children and adults who have had malignant diseases of different localization and had received chemo- and radiotherapy. However, there are no convincing data on the incidence and type of thyroid disease depending on the age of children at the time of ALL diagnosis, timing of disease onset, and nature of treatment of the main process. Relationship between the diseases in family history and prognosis of thyroid disease is another important issue in children after the completion of standard protocol.

## OBJECTIVE

Assessment of thyroid disease in the late observation period in children who had received chemo- and radiotherapy for the acute lymphoblastic leukemia taking into account gender, age period and disease subtype.

## MATERIALS AND METHODS

Incidence and type of thyroid disease were evaluated in children ( $n = 92$ ) been treated for ALL and currently staying in clinical and hematological remission lasting from 6 to 25 years with average survival of  $(15.5 \pm 0.4)$  years. There were 62 boys and 30 girls in the sample. Age of the children was taken into account at the time of diagnosis. All patients had received a standard chemotherapy according to the adapted protocols of the Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM) taking into account the stratification criteria. Studies were conducted at the Clinical Radiology Institute Clinical Immunology Department (Head Department, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine D. A. Bazyka). Patients were distributed according to the ALL immunophenotypic variants, i.e. «general» subtype ( $n = 62$ ), pre-B-ALL ( $n = 22$ ), pro-B-ALL ( $n = 4$ ) and T-ALL subtypes ( $n = 4$ ).

Our attention was fixed on the long-term health state of patients, including symptoms of thyroid dis-



які притаманні хворобам ЩЗ. Загалом серед усіх пацієнтів оцінювали функцію ЩЗ до початку стандартного протоколу, після відміни хіміотерапії та в наступні роки. Хвороби ЩЗ враховували залежно від вікової періодизації дітей. Вікова періодизація відповідала таким періодам: препубертатний (дівчата до 8 років, хлопчики до 9 років), пубертатний (дівчата з 8 до 13 років, хлопчики з 9 до 14 років), післяпубертатний (дівчата з 13 років, хлопчики з 14 років) [11, 12].

У 21 дитини після закінчення протоколу хіміотерапії виявлялась патологія ЩЗ (гіпотиреоз, тиреоїдит, рак). Семеро дітей цієї групи для профілактики нейрорлейкемії отримали променеви терапію в дозах 12–18 Грей на ЦНС згідно з протоколом.

Ми брали до уваги масу тіла при народженні дитини, оцінювали ендокринні хвороби в родоводі. Вивчали вміст вільного тироксину (FT<sub>4</sub>), ТТГ, кортизолу, заліза (СЗ), феритину (СФ) в сироватці крові. Кількісні показники крові досліджували на автоматичному гемоманалізаторі MicroCC-18 (США). Вміст заліза визначали на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Германія). Рівні гормонів та феритину в сироватці крові вивчали за допомогою радіоімунного методу (RIA-Kits).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, U-тесту, методу інтервального оцінювання (міо), (<https://www.psychol-ok.ru/statistics/>).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 92 дитини з ГЛЛ у різні строки спостереження з урахуванням вікових періодів (табл. 1).

Найбільше хворих було із «загальним» типом ГЛЛ (67,4 %). З пре-В-ГЛЛ було 23,9 %. Найменша кількість хворих була з про-В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ – 4,3 %. Превалювали хлопчики незалежно від

ease. In general the thyroid function was assessed in all patients before the initiation of standard protocol, upon discontinuation of chemotherapy, and in subsequent years. Thyroid disease was taken into account depending on the age periodization of children. The latter corresponded to the following periods: prepubertal (girls under 8 years, boys under 9 years), pubertal (girls from 8 to 13 years, boys from 9 to 14 years), and postpubertal (girls from 13 years, boys from 14 years) [11, 12].

Thyroid diseases (hypothyroidism, thyroiditis, and thyroid cancer) were detected in the 21 children upon completion of chemotherapy protocol. Seven children in this group had received radiation therapy at 12–18 Gy doses on the CNS according to the protocol to prevent neuroleukemia.

Body weight at birth was taken into account and endocrine diseases were assessed in the family history. Serum content of the free thyroxine (FT<sub>4</sub>), TSH, cortisol, iron (SI), and ferritin (SF) was assayed. Quantitative blood parameters were examined on the MicroCC-18 Automated Hematology Analyzer (USA). Iron content was assayed on the Humostar-600 (Germany) Biochemical Analyzer. Serum hormone and ferritin levels were studied by the radioimmunoassay technology (RIA-Kits).

Statistical processing of the obtained data was performed through the correlation analysis featuring Spearman's and Student's correlation coefficients, U-test, and interval estimation method (IEM) (<https://www.psychol-ok.ru/statistics/>).

## RESULTS AND DISCUSSION

Children having ALL (n = 92) were examined at different observation times taking into account the age periods (Table 1).

Most patients have had a «common» type of ALL (67.4 %). There were 23.9 % cases of pre-B-ALL and the fewest patients with pro-B-ALL and T-ALL

### Таблиця 1

Розподіл хворих за віковою періодизацією, статтю та варіантами ГЛЛ (співвідношення хлопчики/дівчата)

Table 1

Age periodization, gender and ALL subtypes of the patients (male/female ratio)

| Вікові періоди<br>Age periods   | Варіанти ГЛЛ / ALL subtypes |               |                                  |               |               |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|---------------|
|                                 | всього / total              | про-В / pro-B | «загальний» тип<br>«common» type | пре-В / pre-B | Т-ГЛЛ / T-ALL |
| Препубертатний / Prepubertal    | 35/19                       | 0/1           | 26/16                            | 8/2           | 1/0           |
| Пубертатний / Pubertal          | 17/3                        | 1/0           | 12/3                             | 3/0           | 1/0           |
| Післяпубертатний / Postpubertal | 10/8                        | 2/0           | 3/2                              | 3/6           | 2/0           |
| Всього / All patients           | 62/30                       | 3/1           | 41/21                            | 14/8          | 4/0           |

варіантів ГЛЛ. Співвідношення хлопчики/дівчата становило 2,1 : 1,0.

Сукупна частота патології ЩЗ у дітей становила 22,8 % (21 хворий). У двох дітей, які захворіли на ГЛЛ в 14 та 17 років, в ініціальний період хвороби до початку хіміотерапії рівень ТТГ в сироватці крові був підвищений і становив ( $6,0 \pm 0,3$ ) мОд/л. В перші два-три роки після закінчення курсу хіміотерапії гіпотиреоз діагностували у 13 дітей (14,1 %), аутоімунний тиреоїдит – у 7 (7,6 %). Папілярний рак ЩЗ було діагностовано у однієї дитини (1,1 %) через 11 років після хіміо- та променевої терапії. Щодо розподілу хворих за варіантами ГЛЛ, то 17 осіб мали «загальний» тип ГЛЛ і 4 дитини – пре-В-ГЛЛ, що відповідало розподілу пацієнтів в загальній вибірці. Гіпотиреоз частіше діагностували у хворих препубертатного віку (у 8 з 13) ( $r_s = 0,49$ ). Розподіл дітей з патологією ЩЗ за статтю був майже порівну. Співвідношення хлопчики/дівчата було 1 : 1,3 (табл. 2). Водночас, тиреоїдити діагностували у 5 дівчат і 2 хлопчиків. Однак робити остаточні висновки на малій вибірці, на нашу думку, некоректно.

Семеро пацієнтів, у яких в подальшому виявили патологію ЩЗ, пройшли профілактичний курс променевої терапії на ЦНС. Гіпотиреоз розвинувся у трьох хлопчиків, які захворіли в періоді препубертату, та ще двох хлопчиків, яким було встановлено діагноз ГЛЛ в пубертатному віці. У двох дівчат препубертатного віку було діагностовано тиреоїдит та рак ЩЗ.

Нами не встановлено кореляційного зв'язку між фактом (наявністю) опромінення, дозою променевого навантаження та патологією ЩЗ, яка виявилась у хворих у віддалений період спостереження.

Ендокринна патологія в родоводі хворих загальної вибірки (цукровий діабет, ожиріння, аутоімун-

(4.3 %). Boys prevailed in the number regardless of ALL variants. The boys/girls ratio was 2.1/1.0.

The overall incidence of thyroid disease in children was 22.8 % ( $n = 21$ ). Serum TSH was elevated to ( $6.0 \pm 0.3$ ) U/l in the initial period of ALL before chemotherapy administration in two children who had developed the disease in 14 and 17 years of age. Hypothyroidism was diagnosed in 13 children (14.1 %) and autoimmune thyroiditis – in 7 of them (7.6 %) in the first two or three years after the completed chemotherapy. Papillary thyroid cancer was diagnosed in one child (1.1 %) 11 years after the received chemo- and radiotherapy. Regarding the distribution of patients by ALL variants the 17 persons had «common» type of ALL and 4 children – pre-B-ALL, which corresponded to distribution of patients in the general sample. Hypothyroidism was more often diagnosed in the patients of prepubertal age (8 out of 13) ( $r_s = 0.49$ ). Distribution of children with thyroid disease by gender was almost equal with the boys/girls ratio 1/1.3 (Table 2). At the same time, thyroiditis was diagnosed in 5 girls and 2 boys. However, it would be incorrect to draw any final conclusions from a small study sample here.

Seven patients who were subsequently diagnosed with thyroid disease had received a preventive course of radiotherapy to the central nervous system. Hypothyroidism emerged in three boys who had developed ALL during prepuberty and two other boys who were diagnosed with ALL in pubertal period. Two prepubertal girls were diagnosed with thyroiditis and thyroid cancer.

No correlation was established between the fact of radiation exposure, radiation dose and thyroid disease diagnosed within a long-term observation period.

Endocrine disease (diabetes mellitus, obesity, and autoimmune thyroiditis) in the family history of patients in the general sample was 13.0 % (12 out of

**Таблиця 2**

**Розподіл хворих на ГЛЛ за віковою періодизацією та патологією щитоподібної залози (співвідношення хлопчики/дівчата)**

**Table 2**

**Distribution of ALL patients by age periodization and thyroid disease (boys/girls ratio)**

| Вікові періоди<br>Age periods    | Хвороби щитоподібної залози / Thyroid disease |                          |               | всього<br>total |
|----------------------------------|---|--------------------------|---------------|-----------------|
|                                  | гіпотиреоз<br>hypothyroidism                  | тиреоїдит<br>thyroiditis | рак<br>cancer |                 |
| Препубертатний / Prepubertal     | 4/4*  | 0/2                      | 0/1           | 4/7*            |
| Пубертатний / Pubertal           | 3/0   | 2/2                      | -             | 5/2             |
| Після пубертатний / Postpubertal | 0/2   | 0/1                      | -             | 0/3             |
| Всього / All patients            | 7/6   | 2/5                      | 0/1           | 9/12            |

Примітка. \*Різниця між показниками порівняно з препубертатним та післяпубертатним періодами в межах однієї патології ( $p < 0,05$ ).  
Note. \*Difference between parameters vs. prepubertal and postpubertal periods within each one disease ( $p < 0.05$ ).

ний тиреоїдит) становила 13,0 % (у 12 з 92). Водночас, у 9 сім'ях дітей із захворюваннями ЩЗ були ендокринні хвороби, що вірогідно вище, ніж у решти (міо. 1-ша градація: 0,91–0,88–0,83; 2-га градація: 0,79–0,70–0,58) ( $p < 0,05$ ).

Нами була проаналізована маса тіла при народженні дітей, які в подальшому захворіли на ГЛЛ та мали патологію ЩЗ. Показано, що у хворих на гіпотиреоз маса тіла при народженні була меншою, ніж у дітей з тиреоїдитами і дорівнювала ( $2,91 \pm 0,10$ ) кг проти ( $3,50 \pm 0,09$ ) кг ( $r_s = 0,57$ ) ( $p < 0,05$ ). Причому діти з тиреоїдитами часто хворіли на гострі респіраторні інфекції та мали прояви конституційного лімфатизму. Тобто, діти з більш низькою масою тіла при народженні схильні в подальшому до проявів гіпофункції ЩЗ, а діти з проявами лімфатизму – до тиреоїдиту.

Рівні FT<sub>4</sub> в сироватці крові у дітей не відрізнялись залежно від вікового періоду і патології ЩЗ та становили: в препубертатному віці ( $14,6 \pm 2,8$ ) пмоль/л, пубертатному – ( $15,3 \pm 3,1$ ) пмоль/л та післяпубертатному – ( $14,1 \pm 2,9$ ) пмоль/л (середні величини ( $14,7 \pm 2,6$ ) пмоль/л). В табл. 3 представлено значення рівнів ТТГ, кортизолу, СЗ та СФ і антитіл до мієлопероксидази в сироватці крові у дітей залежно від патології ЩЗ. Максимальні величини рівнів ТТГ в сироватці крові спостерігали у дітей з гіпофункцією ЩЗ, що є характерним діагностичним критерієм. Для хворих на тиреоїдит характерним був підвищений титр антитіл до мієлопероксидази, який втричі перевищував нормативний.

Привертає увагу підвищений рівень СЗ та СФ у дівчинки, хворої на рак ЩЗ. Слід зауважити, що зміни в обміні заліза у цієї дитини спостерігались в ініціальний період ГЛЛ, і це супроводжувалось нормоцитарною анемією. При проведенні програмної хіміотерапії багаторазово переливались концентрати еритроцитів із замісною ціллю, що сприяло надлишку заліза в організмі.

92). At the same time, there were endocrine diseases in the 9 families of children with thyroid disease, which is significantly higher than in the rest ones (MIO 1<sup>st</sup> gradation was 0.91–0.88–0.83, 2<sup>nd</sup> gradation was 0.79–0.70–0.58,  $p < 0.05$ ).

The body weight at birth was analyzed in children who later had developed ALL and had thyroid disease. It was shown that the body weight at birth in patients with hypothyroidism ( $2.91 \pm 0.10$ ) kg was less than in children with thyroiditis ( $3.50 \pm 0.09$ ) kg ( $r_s = 0.57$ ,  $p < 0.05$ ). Moreover, children with thyroiditis often suffered from the acute respiratory infections and had manifestations of constitutional lymphatism. That is, children with lower birth weight are prone to manifestations of hypothyroidism, while children with manifestations of lymphatism are predisposed to thyroiditis in the future.

Serum FT<sub>4</sub> levels were not different depending either on age or on thyroid disease being in prepubertal age ( $14.6 \pm 2.8$ ) pmol/l, in pubertal age – ( $15.3 \pm 3.1$ ) pmol/l and in postpubertal age – ( $14.1 \pm 2.9$ ) pmol/l with average values of ( $14.7 \pm 2.6$ ) pmol/l. Values of the serum TSH, cortisol, SI and SF content both with antibodies to myeloperoxidase levels depending on the thyroid disease are shown in Table 3. Maximum serum TSH levels were observed in children with thyroid hypofunction, which was a characteristic diagnostic criterion. Patients with thyroiditis were characterized by an increased titer of antibodies to myeloperoxidase, which was threefold higher than normal value.

The increased levels of SI and SF were noteworthy in a girl with thyroid cancer. It should be noted that changes in iron metabolism in this child were observed in the initial period of ALL, and this was accompanied by normocytic anemia. During the program chemotherapy course the erythrocyte concentrates were repeatedly transfused with a replacement purpose, which contributed to iron excess in the body.

### Таблиця 3

Середні значення показників у дітей з ГЛЛ залежно від патології щитоподібної залози (M ± m)

Table 3

Average values of serum parameters depending on thyroid disease in children with ALL (M ± m)

| Хвороби ЩЗ<br>Thyroid disease | ТТГ, мОд/л<br>TSH, U/l | АТМП, МО/мл<br>MPAb, U/ml | Кортизол, нмоль/л<br>Cortisol, nmol/l | СЗ, кмоль/л<br>SI, μmol/l | СФ, нг/мл<br>SF, ng/ml |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Гіпотиреоз / Hypothyroidism   | $5,46 \pm 0,71^*$      | $23,2 \pm 1,4$            | $309,4 \pm 27,0$                      | $18,39 \pm 1,6$           | $127,9 \pm 8,6$        |
| Тиреоїдит / Thyroiditis       | $2,22 \pm 0,31$        | $111,0 \pm 8,7^*$         | $419,3 \pm 36,5^*$                    | $19,91 \pm 2,1$           | $86,1 \pm 9,7$         |
| Рак / Thyroid cancer          | $3,41 \pm 0,4$         | $28,5 \pm 3,4$            | $258,0 \pm 14,5$                      | $27,5 \pm 3,4^*$          | $404,0 \pm 8,2^*$      |

Примітка. \*Максимальне число в ряду ( $p < 0,05$ ).

Note. \*Maximum value in a row ( $p < 0.05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Частота патології щитоподібної залози у дітей, які лікувались з приводу ГЛЛ і знаходяться в ремісії, яка триває від 6 до 25 років становила 22,8 %: гіпотиреоз – 14,1 %, аутоімунний тиреоїдит – 7,6 %, папілярний рак – 1,1 %. Співвідношення хлопчики/дівчата становило 1 : 1,3. Гіпотиреоз частіше діагностувався у хворих препубертатного віку порівняно з іншими віковими групами ( $r_s = 0,49$ ). Розподіл дітей з хворобами щитоподібної залози та варіантами лейкемії відповідав загальній вибірці.
2. Не було встановлено кореляційного зв'язку між фактом опромінення, дозою променевого навантаження на ЦНС, що проводилось з профілактичною метою (12 Гр, 18 Гр), та патологією ЩЗ, яка виявилась у хворого у віддалений період спостереження.
3. Ендокринна патологія у родоводі хворих загальної вибірки (цукровий діабет, ожиріння, аутоімунний тиреоїдит) становила 13,0 %. Водночас, в дев'яти сім'ях дітей із захворюваннями щитоподібної залози, які виникли в перші два-три роки після лікування ГЛЛ, мали місце ендокринні хвороби, що вірогідно вище, ніж в інших вікових групах ( $p < 0,05$ ).
4. Маса тіла при народженні дитини, у якої в подальшому розвинувся гіпотиреоз була меншою, ніж у дітей з тиреоїдитами, і дорівнювала ( $2,91 \pm 0,10$ ) кг проти ( $3,50 \pm 0,09$ ) кг ( $r_s = 0,57$ ). Діти з тиреоїдитами належали до часто хворюючих і мали прояви конституційного лімфатизму.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A report of a single-center experience and review of the literature / C. Bayram, N. Yaral, A. Fettah et al. *J. Haematol.* 2017. Vol. 34, no. 1. P. 40–45. doi: 10.4274/tjh.2015.0332.
2. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study / C. Oudin, P. Auquier, Y. Bertrand et al. *Haematologica.* 2016. Vol. 101, no. 6. P. 747–756. doi: 10.3324/haematol.2015.140053
3. Hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia / M. Medinger, D. Zeiter, D. Heim et al. *Leuk. Res.* 2017. Vol. 58. P. 43–47. doi: 10.1016/j.leukres.2017.04.003.
4. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation / Y. Lee, H. Lee, M. Ahn et al. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 31, no. 11. P. 1241–1247. doi: 10.1515/jpem-2018-0162.
5. Long-term thyroid disorders in pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation after chemotherapy-only conditioning / L. N. Cima, S. C. Martin, et al. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 31, no. 8. P. 869–878. doi: 10.1515/jpem-2018-0020.

## CONCLUSIONS

1. Incidence of thyroid disease in children who had been treated for ALL being thereupon in remission which lasted from 6 to 25 years was 22.8 % with the incidence of hypothyroidism 14.1 %, of autoimmune thyroiditis 7.6 %, and of papillary cancer 1.1 %. The boys/girls ratio was 1/1.3. Hypothyroidism was more often diagnosed in the patients of prepubertal age compared to other age groups ( $r_s = 0.49$ ). Distribution of children with thyroid disease and leukemia variants corresponded to the general sample.
2. There was no correlation between the event of radiation exposure, dose of radiotherapy to the central nervous system administered for prophylactic purposes (12 Gy, 18 Gy), and thyroid disease diagnosed in the long-term observation period.
3. Endocrine disease (diabetes, obesity, autoimmune thyroiditis) incidence in the family history of patients in the general sample was 13.0 %. At the same time there were endocrine diseases in nine families of children with thyroid disease that developed in the first two to three years upon ALL treatment, which is significantly higher than in other age groups ( $p < 0.05$ ).
4. The body weight at birth of a child who subsequently developed hypothyroidism ( $2.91 \pm 0.10$ ) kg was less than in children with thyroiditis ( $3.50 \pm 0.09$ ) kg ( $r_s = 0.57$ ). Children with thyroiditis were attributed to the frequently ill ones having manifestations of a constitutional lymphatism.

## REFERENCES

1. Bayram C, Yaral N, Fettah A, Demirel F, Tavil B, Kara A, Tunz B. Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A report of a single-center experience and review of the literature. *J Haematol.* 2017;34(1):40-45. doi: 10.4274/tjh.2015.0332.
2. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poiree M. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. *Haematologica.* 2016;101(6): 747-756. doi: 10.3324/haematol.2015.140053.
3. Medinger M, Zeiter D, Heim D, Halter J, Gerull S, Tichelli A, et al. Hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2017;58:43-47. doi: 10.1016/j.leukres.2017.04.003.
4. Lee Y, Lee H, Ahn M, Kim S, Cho W, Lee J, et al. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 31(11):1241-1247. doi: 10.1515/jpem-2018-0162.
5. Cima LN, Martin SC, Lambrescu IM, Stejereanu L, Zaharia C, Colita A, Fica S. Long-term thyroid disorders in pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation after chemotherapy-only



6. Rayman M. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. Vol. 78, no. 1. P. 34–44. doi: 10.1017/S0029665118001192.
7. Vlasova I. I. Peroxidase activity of human hemoproteins: Keeping the fire under control. *Molecules.* 2018. Vol. 23, no. 10. P. 2561. doi: 10.3390/molecules23102561.
8. Frohlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
9. Albehairy A., Fathy S., Bahriz R. Thyroid peroxidase antibody as a predictor of radiation induced thyroid dysfunction among nurses and technicians working in Mansoura Specialized Medical Hospital: cross sectional study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020. Vol. 20, no. 2. P. 288–294. doi: 10.2174/1871530319666190626143301
10. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer / R. J. Molenaar, S. Sidana, T. Radivoyevitch et al. *Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36, no. 18. P. 1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232. Epub 2017 Dec 18.
11. Breehl L. Caban O. Physiology, puberty. 2021 Apr 21. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30521248. (last accessed : April 21, 2021).
12. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. 2020 Dec 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29262142. (last accessed : April 21, 2021).
- conditioning. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(8):869-878. doi: 10.1515/jpem-2018-0020.
6. Rayman M. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):34-44. doi: 10.1017/S0029665118001192.
7. Vlasova I. Peroxidase activity of human hemoproteins: keeping the fire under control. *Molecules.* 2018;23(10):2561. doi: 10.3390/molecules23102561.
8. Frohlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
9. Albehairy A, Fathy S, Bahriz R. Thyroid peroxidase antibody as a predictor of radiation induced thyroid dysfunction among nurses and technicians working in Mansoura Specialized Medical Hospital: cross sectional study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(2):288-294. doi: 10.2174/1871530319666190626143301.
10. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, Advani AS, Gerds AT, Carraway HE. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol.* 2018;36(18):1831-1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232.
11. Breehl L. Caban O. Physiology, puberty. 2021 Apr 21. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. (last accessed : April 21, 2021).
12. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. 2020 Dec 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. (last accessed : April 21, 2021).

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Бебешко Володимир Григорович**, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, радник при Генеральному директорові ННЦРМ, м. Київ

**Бруслова Катерина Михайлівна**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0003-4976-0396

**Ляшенко Людмила Олександрівна**, кандидат біологічних наук, ННЦРМ, м. Київ

**Цветкова Наталія Михайлівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

**Галкіна Світлана Григорівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, учений секретар ННЦРМ, м. Київ

**Ярошенко Жанна Степанівна**, головний лікар клініки ННЦРМ, м. Київ

**Гончар Лариса Олексіївна**, лікар гематолог, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки, ННЦРМ, м. Київ.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Volodymyr G. Bebeshko**, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Counselor of the general director NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Katerina M. Bruslova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-4976-0396

**Lyudmila O. Lyashenko**, Candidate of Biological Sciences, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Nataliia M. Tsvietkova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Svitlana G. Galkina**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Chief Scientific Secretary of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Zhanna S. Yaroshenko**, Head Physician of the Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Larisa O. Gonchar**, Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Боярська Ольга Яківна**, кандидат медичних наук, лікар ендокринолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки, ННЦРМ, м. Київ

**Кузьменко Володимир Федорович**, кандидат медичних наук, лікар реаніматолог, завідувач відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки, ННЦРМ, м. Київ

**Трихліб Ірина Всеволодівна**, молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

**Кавардакова Наталія Володимирівна**, лікар гематолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки, ННЦРМ, м. Київ

**Olga Y. Boyarska**, Candidate of Medical Sciences, Doctor Endocrinologist, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Volodymyr F. Kuzmenko**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of reanimation and intensive therapy, Clinic, NSCRM, Kyiv, Ukraine

**Iryna V. Trykhlіb**, Junior Research, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Natalia V. Kavardakova**, Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 17.06.2021*

*Received: 17.06.2021*