

## Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве

Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА<sup>1\*</sup>, к.м.н. М.Г. ПАВЛОВА<sup>1</sup>, акад. РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н. Н.А. МАЗЕРКИНА<sup>2</sup>, к.м.н. Ю.П. СЫЧ<sup>1</sup>, проф. О.Г. ЖЕЛУДКОВА<sup>3</sup>, к.м.н. В.Д. ТЕНЕДИЕВА<sup>2</sup>, А.С. ПОГОРЕЛОВА<sup>1</sup>, Е.Ю. КОТЛЯРЕВСКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; <sup>2</sup>НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН; <sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава РФ, Москва

### Endocrine and reproductive abnormalities in the men treated for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in the childhood

E.E. GUBERNATOROVA<sup>1</sup>, M.G. PAVLOVA<sup>1</sup>, G.A. MELNICHENKO<sup>1</sup>, N.A. MAZERKINA<sup>2</sup>, YU.P. SYCH<sup>1</sup>, O.G. ZHELUDKOVA<sup>3</sup>, V.D. TENDIEVA<sup>2</sup>, A.S. POGORELOVA<sup>1</sup>, E.YU. KOTLYAREVSKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>3</sup>Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Russian Ministry of Health, Moscow

Лидирующее место среди злокачественных новообразований детского возраста занимают лейкозы и опухоли центральной нервной системы (ЦНС). Комбинированная терапия данных заболеваний, включающая лучевую терапию и полихимиотерапию, может негативно отразиться на функционировании мужской репродуктивной системы. Цель исследования — определить влияние терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и злокачественных опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) в детстве на мужскую эндокринную и репродуктивную системы. Обследованы 17 мужчин после терапии опухолей ЗЧЯ и 6 — после ОЛЛ. Наиболее часто встречающимся нарушением у мужчин после терапии по поводу опухолей ЗЧЯ является малый объем яичек и низкий уровень ингибина В. Терапия по поводу опухолей ЗЧЯ обладает большей гонадотоксичностью, чем терапия ОЛЛ.

**Ключевые слова:** опухоль задней черепной ямки, острый лимфобластный лейкоз, гипогонадизм, ингибин В.

Leukoses and tumours of the central nervous system (CNS) are the leading malignant neoplasms encountered in the childhood. The combined treatment of these diseases including radiotherapy and polychemotherapy may have negative consequences for the functioning of the male reproductive system. The objective of the present study was to estimate the influence of therapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and malignant tumours of the posterior cranial fossa (PCF) in the childhood on the endocrine and reproductive systems of the adult men. The study included 17 male patients who had undergone the treatment of PCF neoplasms and 6 men after therapy of ALL. The most widespread disorders in the patients of the former group were the small testicle size and the low inhibin B level. The combined treatment of PCF tumours produced a more pronounced adverse gonadotropic effect than ALL therapy.

**Key words:** tumours of the posterior cranial fossa, acute lymphoblastic leukemia, hypogonadism, inhibin B.

Лидирующее место среди злокачественных новообразований детского возраста занимают лейкозы и опухоли центральной нервной системы (ЦНС), составляющие 44,1 и 18,1% всех злокачественных образований у детей. В России в 2011 г. заболеваемость гемобластомами среди детского населения в возрасте от 0 до 15 лет составила 5,22 случая на 100 000, причем прирост заболеваемости за 10 лет (в период с 2001 по 2011 гг.) составил 16%. Стандартизованный показатель заболеваемости гемобластомами у мальчиков — 5,8 на 100 000, что несколько выше, чем у девочек — 4,7 на 100 000 [1].

Опухоли головного мозга (ОГМ) встречаются у детей немного реже — 2,4 случая на 100 000, но при

этом занимают первое место среди солидных опухолей детского возраста [1]. Ежегодно в России регистрируется около 600 новых пациентов. Преобладают астроцитомы (до 40%), медуллобластомы (МБ) (25%) и эпендимомы (10—20%). У мальчиков МБ встречается в 1,5 раза чаще, чем у девочек [2].

Начиная с 90-х годов прошлого века в составе комплексного лечения МБ применяют полихимиотерапию (ПХТ) в сочетании с краниоспинальным облучением (КСО), что позволило увеличить безрецидивную выживаемость до 65—88% [3]. В то же время такое крайне агрессивное лечение сопряжено с развитием ряда осложнений, в том числе со стороны эндокринной системы. По данным S. Shalitin [4],

57% больных, получавших лечение по поводу ОГМ, имеют те или иные эндокринные нарушения.

Цель настоящего исследования — оценка состояния репродуктивной системы взрослых мужчин, перенесших в детском возрасте комплексное лечение по поводу МБ и лейкозов.

## Материал и методы

Всего обследованы 23 мужчины. Критерием включения был продолженный рост опухоли. В основную группу вошли 17 мужчин, получавших лечение по поводу МБ, в России в период с 1996 по 2009 г. Медиана (Ме) возраста пациентов на момент обследования составляла 20 лет (от 16 до 27), а на момент лечения — 11 лет (от 3 до 15), Ме продолжительности ремиссии — 10 лет (от 7 до 15). Всем обследованным проводилась операция по удалению опухоли мозжечка; 17 пациентов получили КСО в суммарной дозе 36 Гр, с бустом на ложе опухоли 55 Гр (прицельного облучения хиазмально-селлярной области не было). Лучевая терапия (ЛТ) проведена на аппаратах, содержащих кобальтовый источник излучения. ПХТ получали все включенные в исследование мужчины: один по протоколу НИТ 91 (винкристин 45 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 560 мг/м<sup>2</sup>, ломустин 700 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 15 г/м<sup>2</sup>), 15 — по протоколу М-2000, из них 14 находились на поддерживающей терапии (винкристин 45 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 560 мг/м<sup>2</sup>, ломустин 700 мг/м<sup>2</sup>), а 2 — на цикловой (винкристин 15 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 6000 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 180 мг/м<sup>2</sup>, вепезид 900 мг/м<sup>2</sup>, ломустин 100 мг/м<sup>2</sup>). При включении в исследование у 1 пациента имелась соматотропная недостаточность, по поводу которой он в течение 3 лет получал терапию гормоном роста. У 3 пациентов был диагностирован гипотиреоз, требующий заместительной терапии препаратами левотироксина. Два пациента получали терапию по поводу вторичной надпочечниковой недостаточности. Гипогонадизм был диагностирован только у 2 молодых людей, которые на момент осмотра получали терапию препаратами тестостерона.

В группу сравнения вошли 6 молодых мужчин, получавших лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в Москве в период с 1994 по 2003 г. Ме возраста на момент лечения составила 10 лет (от 6 до 14), на момент осмотра — 22 года (от 15 до 29); Ме периода наблюдения — 10,5 года (от 9 до 14). Всем обследованным в детстве проводили краниальное облучение (КО) в дозе 12 Гр и ПХТ по протоколу ALL-BFM-90 (дексаметазон 1680 мг/м<sup>2</sup>, винкристин 6 мг/м<sup>2</sup>, даунорубин 120 мг/м<sup>2</sup>, L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м<sup>2</sup>, цитарабин 900 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>, меркаптопурин 1675 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 4000 мг/м<sup>2</sup>, тигуанин 780 мг/м<sup>2</sup>) (табл. 1).

Ни у одного мужчины из группы сравнения на момент включения в исследование не было выявлено каких-либо эндокринных нарушений.

У всех пациентов собирали анамнез, оценивали стадию и половое созревание по Tanner, проводили гормональное исследование с использованием автоматической иммунохемилюминесцентной системы Immulite, DPC и УЗИ органов мошонки с расчетом объема яичек по формуле: длина × ширина × высота × 0,52 [5]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Данные представлены в виде медианы (Ме) с указанием максимальных и минимальных значений. Для сравнения количественных параметров в независимых группах использовали тесты Манна—Уитни, Колмогорова. Сравнение качественных параметров в ходе исследования проводилось с помощью метода  $\chi^2$  (ANOVA). Достоверным считали различия при  $p \leq 0,05$ . При анализе взаимосвязи различных признаков использовали корреляционный анализ Спирмена, дискриминантный анализ и многофакторный регрессионный анализ.

## Результаты и обсуждение

Ни один из обследованных мужчин не жаловался на нарушение репродуктивной функции. Преобладали жалобы на плохое самочувствие, утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам. Из 23 пациентов только 9 вели половую жизнь: 4/17 после терапии МБ и 5/6 после терапии ОЛЛ. Все пациенты сообщали о желании в будущем иметь детей. В группе перенесших терапию МБ у 3 мужчин в возрасте 16—24 года степень андрогенизации соответствовала III стадии по Tanner, у остальных 14 — IV стадии. Стадии полового созревания (V), характерной для взрослых половозрелых мужчин, не было выявлено ни у одного из пациентов.

В группе ОЛЛ только у 1 пациента 16 лет имела место III стадия полового созревания; у остальных половое созревание соответствовало V (взрослой) стадии.

Результаты гормонального исследования представлены в табл. 2.

Статистически значимых различий между группами в уровнях гонадотропинов обнаружено не было. Обращал на себя внимание тот факт, что у 5 мужчин после терапии МБ и у 1 после ОЛЛ имело место изолированное повышение уровня ФСГ (>11,1 МЕД/л). Низкий уровень ФСГ выявлен только у 1 пациента с МБ в анамнезе. На момент обследования он получал терапию препаратами тестостерона по поводу первичного гипогонадизма. Уровень ЛГ был выше нормы (>7,6 МЕД/л) только у 1 мужчины после терапии опухолей ЗЧЯ.

По уровню тестостерона сравниваемые группы значимо друг от друга не отличались. Только у 1 па-

Таблица 1. Характеристика групп по возрасту на момент лечения, осмотра и по типу химиотерапии

| Показатель                                              | После терапии МБ (n=17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | После терапии ОЛЛ (n=6) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Возраст на момент обследования, годы Ме (min—max)       | 20 (16—27)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 22 (15—29)              |
| Возраст на момент установки диагноза, годы Ме (min—max) | 11 (3—15)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 (6—14)               |
| Облучение                                               | КСО 36 Гр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | КО 18 Гр                |
| Химиотерапия                                            | 13 — М-2000 (поддерживающая)<br>2 — М-2000 (циклическая)<br>1 — НТ 91<br>М-2000 (поддерживающая): винкристин 45 мг/м <sup>2</sup> ,<br>цисплатин 560 мг/м <sup>2</sup> , ломустин 700 мг/м <sup>2</sup><br>М-2000 (циклическая): винкристин 15 мг/м <sup>2</sup> , ци-<br>клофосфамид 6000 мг/м <sup>2</sup> , цисплатин 180 мг/м <sup>2</sup> ,<br>вепезид 900 мг/м <sup>2</sup> , ломустин 100 мг/м <sup>2</sup><br>ВФМ-90: дексаметазон 1680 мг/м <sup>2</sup> , винкристин<br>6 мг/м <sup>2</sup> , даунорубицин 120 мг/м <sup>2</sup> , L-аспаргиназа<br>120 000 ЕД/м <sup>2</sup> , цитарабин 900 мг/м <sup>2</sup> , циклофос-<br>фамид 3000 мг/м <sup>2</sup> , меркаптопурин 1675 мг/м <sup>2</sup> ,<br>метотрексат 4000 мг/м <sup>2</sup> , тигуанин 780 мг/м <sup>2</sup> | ВФМ-90                  |

Таблица 2. Уровни гонадотропинов, тестостерона, пролактина и суммарный объем яичек у пациентов после терапии МБ и ОЛЛ

| Показатель                | МБ                  | ОЛЛ                | p       |
|---------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| ЛГ, МЕД/л                 | 4,545 (0,175—9,04), | 2,86 (2,24—3,3)    | 0,063   |
| ФСГ, МЕД/л                | 11,5 (5,5—13,2)     | 4,115 (2,24—4,88)  | 0,21    |
| Тестостерон, нмоль/л      | 12,4 (10,52—5,4)    | 13,45 (12,2— 18,6) | 0,347   |
| Пролактин, МЕД/л          | 168 (138—233)       | 112,5 (90,1—151)   | 0,067   |
| Ингибин В, нг/мл          | 38 (9—168)          | 56 (20—159)        | 0,03    |
| Суммарный объем яичек, мл | 10,9 (10,2—15,5)    | 21,95 (18—24,6)    | 0,00366 |

пациента после терапии опухолей ЗЧЯ уровень тестостерона был менее 8 нмоль/л, что потребовало гормональной терапии препаратами тестостерона [6].

Медиана уровня ингибина В в группе мужчин после терапии ОЛЛ составила 56 нг/мл (20—159). Выявлена положительная корреляция между уровнем ингибина В и возрастом мужчин на момент осмотра ( $r=0,9581$ ;  $p=0,01$ ). Зависимости уровня ингибина В от возраста на момент лечения или длительности ремиссии найдено не было. В то же время Ме ингибина В в группе опухолей ЗЧЯ оказалась ниже — 38 нг/мл (9—168). Обнаружена положительная корреляция его уровня с объемом яичек ( $r=0,6846$ ;  $p=0,020$ ). При этом более низкий уровень ингибина В регистрировался у молодых людей после поддерживающей схемы ПХТ (протокол М-2000). Соотношение ФСГ/ингибин В было существенно ниже у мужчин после терапии МБ, чем у пациентов с ОЛЛ.

По данным УЗИ органов мошонки, у пациентов после терапии МБ Ме общего объема яичек составила 10,9 мл (10,2—15,5), а после терапии ОЛЛ — 21,95 мл (18—24,6). В норме суммарный объем яичек составляет 40—50 мл [7, 8]. Выявлено статистически значимое уменьшение суммарного объема

яичек в группе пациентов после терапии МБ в отличие от группы сравнения ( $p=0,00366$ ).

Клинически значимый гипогонадизм (потребовавший терапии препаратами тестостерона) был выявлен у 3 (15,8%) пациентов после терапии опухолей ЗЧЯ (2 пациента имели диагностированный ранее гипогонадизм и у 1 гипогонадизм был выявлен в ходе настоящего исследования). Частота развития гипогонадизма коррелировала с возрастом пациента на момент лечения и суммарным объемом яичек ( $r=0,48$ ;  $p=0,027$ ). Пациенты, получившие цикловую химиотерапию, имели достоверно больший объем яичек, чем мужчины после поддерживающей схемы или терапии по протоколу НТ-91 ( $p=0,0085$ ) (см. рисунок).

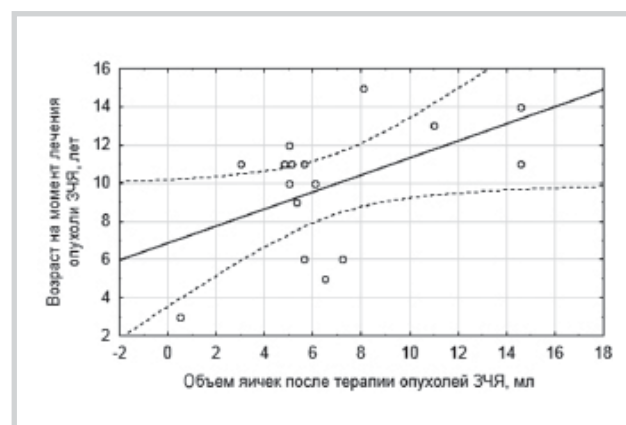
В ходе проведенного обследования была выявлена высокая распространенность других эндокринных заболеваний среди пациентов, перенесших терапию по поводу МБ: у 1 пациента — узловой коллоидный зоб, у 10 — гипотиреоз. Вторичная надпочечниковая недостаточность была диагностирована у 7 из 17 мужчин, получавших терапию по поводу МБ. В то же время у пациентов после терапии ОЛЛ нарушений со стороны эндокринной системы выявля-

но не было. Данный вопрос требует отдельного исследования.

Комплексная терапия онкологических заболеваний сопряжена с многоуровневым и многофакторным поражением мужской репродуктивной системы. Краниальное облучение оказывает воздействие на функционирование гипоталамуса и гипофиза. При этом выраженность нарушений прямо зависит от дозы ЛТ [9]. Таким образом, люди, получившие КО, находятся в группе риска по развитию вторичного гипогонадизма. В первую очередь это касается детей, гипоталамо-гипофизарная система которых наиболее чувствительна к любым воздействиям [10]. Во многих исследованиях с участием взрослых лиц, перенесших лечение ОГМ в детском возрасте, показано, что КО в дозе более 35 Гр приводит к дефициту гонадотропин-рилизинг гормона и гонадотропинов, т.е. к развитию вторичного (центрального) гипогонадизма [11].

Прямое облучение области малого таза, безусловно, не проходит бесследно для тестикул и часто приводит к их первичному поражению. Суммарная очаговая доза (СОД) на тестикулярную зону более 24 Гр приводит к поражению клеток Лейдига и Сертоли [12]. Краниоспинальное облучение само по себе не затрагивает область яичек [13]. Поэтому в генезе репродуктивных последствий главную роль играет ПХТ, а именно гонадотоксичность используемого химиопрепарата (а чаще — нескольких препаратов). Не менее дозы важны длительность воздействия (количество курсов) и комбинации с другими медикаментами. Наиболее гонадотоксическими являются прокарбазин и алкилирующие препараты. В частности, высокая частота развития олигоспермии, азооспермии и бесплодия ассоциирована с применением циклофосфана в дозе  $>7,5 \text{ г/м}^2$ , изофосфамида в дозе  $>60 \text{ г/м}^2$ , цисплатина в дозе  $>400 \text{ мг/м}^2$ , прокарбазина в дозе  $>4 \text{ г/м}^2$  [14]. По данным литературы [15], применение винбластина, этопозиды, блеомицина не вызывает необратимых изменений в сперматогенезе. Гонадотоксичность нарастает при определенных комбинациях химиотерапевтических препаратов. Так, совместное применение циклофосфана и бусульфана оставляет шанс восстановления сперматогенеза менее чем в 20% случаев [16]. В протоколе М-2000 (терапия МБ) используются два химиопрепарата, обладающих высокой гонадотоксичностью: циклофосфамид и цисплатин. Однако в зависимости от «рукава» протокола (поддерживающая или цикловая схема) доза гонадотоксических препаратов варьирует. Так, при поддерживающей ПХТ (протокол М-2000) и НТ-91 применяется безусловно гонадотоксичная доза цисплатина (более  $400 \text{ мг/м}^2$ ). В то же время при цикловой химиотерапии доза гонадотоксичных препаратов существенно меньше.

Следует отметить, что возраст на момент проведения ПХТ не оказывает существенного влияния на



Зависимость объема яичек от возраста.

риск развития гипогонадизма. В НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко обследовали 24 мальчика, получавших лечение МБ в возрасте старше 3 лет по протоколу М-2000. У 65% из них выявлено изолированное поражение герминативного эпителия (размер тестикул  $<8 \text{ мл}$  на фоне нормального уровня тестостерона и уровня ФСГ  $>20 \text{ Ед/л}$ ). Авторы делают вывод о преимущественном первичном поражении яичек после комплексной терапии злокачественных опухолей головного мозга у детей [17].

Сами по себе ОЛЛ и МБ не затрагивают ни эндокринную, ни репродуктивную систему. Поэтому все наблюдавшиеся изменения можно считать проявлением последствий проведенного лечения. В нашем исследовании клинически значимый гипогонадизм (потребовавший терапии препаратами тестостерона) был выявлен у 3 (15,8%) пациентов после терапии ОГМ. В то же время изолированное повышение ФСГ на фоне нормального уровня тестостерона и уменьшенного объема яичек отмечалось у 5 из 19 мужчин после терапии опухолей ЗЧЯ и только у 1 из 6 — после ОЛЛ. Таким образом, наиболее частым нарушением мужской репродуктивной функции после терапии онкологических заболеваний в детстве было изолированное повышение уровня ФСГ.

С целью оценки сперматогенной функции в нашей работе использовался уровень ингибина В [18]. Во многих современных работах имеются указания на диагностическую значимость уровня ингибина В для оценки сперматогенеза у пациентов, перенесших терапию по поводу онкологических заболеваний. Уровень ингибина В менее  $80 \text{ нг/мл}$  считается маркером нарушенного сперматогенеза [19]. Уровень ингибина В был ниже  $80 \text{ нг/мл}$  у 2 (33,3%) пациентов, перенесших терапию по поводу ОЛЛ, и у 15 (88%), перенесших терапию по поводу МБ. Для более детального анализа вопроса необходимо исследование спермограммы [20].

Мы не нашли значимой разницы в уровнях гонадотропинов у пациентов после терапии опухолей

МБ и ОЛЛ. Это может быть следствием КО, сопряженного с худшим ответом гипоталамо-гипофизарной системы на изменение уровня периферических гормонов.

Однако обращает на себя внимание статистически значимая разница в уровне ингибина В и объеме тестикул. У пациентов после терапии опухолей ЗЧЯ уровень ингибина В и общий объем тестикул были значительно меньше, чем у пациентов после терапии ОЛЛ, что указывает на меньшую гонадотоксичность терапии ОЛЛ.

По нашим данным, терапия МБ с применением цикловой ХТ связана с меньшей гонадотоксичностью, чем применение протокола поддерживающей ХТ. Вероятнее всего, это объясняется меньшей дозой основного гонадотоксического агента (циклофосфана 6 мг/м<sup>2</sup>). По данным литературы, доза циклофосфана, вызывающая необратимое поражение сперматогенного эпителия, составляет >10 мг/м<sup>2</sup>. В то же время в протоколе поддерживающей химиотерапии присутствует цисплатин в дозе 560 мг/м<sup>2</sup>, что превышает гонадотоксическую дозу этого препарата (500 мг/м<sup>2</sup>).

К сожалению, ни одному из обследованных на момент проведения лечения не была предложена гонадопротекция вне зависимости от возраста начала ПХТ.

## Выводы

1. Терапия злокачественных опухолей ЗЧЯ является более гонадотоксичной, чем терапия ОЛЛ.

2. Наиболее частым проявлением поражения репродуктивной системы у мужчин после терапии онкологических заболеваний в детстве является изолированное повышение ФСГ и снижение уровня ингибина В, что косвенно свидетельствует о поражении сперматогенного эпителия. Интерпретация лабораторных данных должна быть индивидуальной с учетом проводимого лечения.

3. Необходимо разрабатывать протоколы лечения пациентов со злокачественными опухолями ЗЧЯ, используя препараты с наименьшей гонадотоксичностью.

4. Необходимо обязательное использование гонадопротекции с целью сохранения репродуктивного здоровья пациентов.

*Работа выполнена при поддержке гранта «Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших комбинированное лечение по поводу онкологического заболевания в детстве» в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. и фонда «Подари Жизнь».*

## Участие авторов:

**Концепция и дизайн исследования** — М.Г. Павлова, Н.А. Мазеркина, Г.А. Мельниченко

**Сбор и обработка материала** — Е.Е. Губернаторова, О.Г. Желудкова, В.Д. Тенедиева, Н.А. Мазеркина, Ю.П. Сыч, А.С. Погорелова

**Статистическая обработка данных** — Е.Е. Губернаторова, Е.Ю. Котляревская

**Написание текста** — Е.Е. Губернаторова

**Редактирование** — Е.Е. Губернаторова

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность). М 2013; 224—226.
2. Kleihues P., Burger P.C., Collins V.P. et al. In: Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Eds. P. Kleihues, W.K. Cavenu. Lyon 2000; 29—39.
3. Packer R.J., Sutton L.N., Elterman R., Lange B., Goldwein J., Nicholson H.S., Mulne L., Boyett J., D'Angio G., Wechsler-Jentsch K. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. J Neurosurg 1994; 81: 5: 690—698.
4. Shalitin S., Gal M., Goshen Y., Cohen I., Yaniv I., Phillip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. Horm Res Paediatr 2011; 76: 2: 113—122.
5. Chipkevitch E., Nishimura R.T., Tu D.G.S., Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. J Urol 1996; 156: 2050—2053.
6. Krausz C. Genetic Aspects of Male Infertility. Eur Urol Rev 2009; 3: 2: 93—96.
7. Andersen A.G., Jensen T.K., Carlsen E., Jørgensen N., Andersson A.M., Krarup T., Keiding N., Skakkebaek N.E. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. Hum Reprod 2000; 15: 366—372.
8. Honour J.W., Savage M.O. Testicular endocrine function. In: Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Ed. M.B. Ranke. Tubingen: Johann Ambrosius Barth 1996; 314—325.
9. Relander T., Cavallin-Stahl E., Garwicz S., Olsson A.M., Willen M. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. Med Pediatr Oncol 2000; 35: 52—63.
10. Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G., Robinson E.L., Sutton M.L. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol (Oxford) 1989; 31: 363—373.
11. Constine L.S., Woolf P.D., Cann D., Mick G., McCormick K., Raubertas R.F., Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328: 87—94.
12. Meistrich M.L., Wilson G., Brown B.W., da Cunha M.F., Lipshultz L.I. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. Cancer 1992; 70: 2703—2712.
13. Kenney L., Laufer M., Grant F., Holcombe G., Diller L. High Risk of Infertility and Long Term Gonadal Damage in Males Treated with High Dose Cyclophosphamide for Sarcoma during Childhood. Cancer 2001; 91: 3: 613—621.
14. Williams D., Crofton P.M., Levitt G. Does ifosfamide affect gonadal function? Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 347—351.

15. Bokemeyer C., Schmoll H.J., van Rhee J., Kuczyk M., Schuppert F., Poliwoda H. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994; 68: 105—110.
16. Socié G., Salooja N., Cohen A., Rovelli A., Carreras E., Locasciulli A., Korthof E., Weis J., Levy V., Tichelli A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373—3385.
17. Мазеркина Н.А., Голышев С.К., Меликян А.Г., Желудкова О.Г., Щербенко О.И., Озеров С.С., Тендиева В.Д., Трубина И.Е., Стребкова Н.А., Бородина И.Д. Эндокринные нарушения у детей с медуллобластомой после комбинированного и комплексного лечения. *Пробл эндокринологии* 2008; 2: 35—42.
18. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003; 59: Suppl 1: 12—20.
19. Rendtorff R., Hohmann C., Reinmuth S., Müller A., Dittrich R., Beyer M., Wickmann L., Keil T., Henze G., Borgmann-Staudt A. *Klin Padiatr* 2010; 222: 3: 145—149. doi: 10.1055/s-0030-1249658. Epub 2010 Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence.
20. Laporte S., Couto-Silva A., Trabado S., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Espérou H., Michon J., Baruche A., Fischer A., Trivin C., Brauner R. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr* 2011; 11: 20 doi:10.1186/1471-2431-11—20.