

Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у пациентов после лучевой и полихимиотерапии злокачественных опухолей задней черепной ямки

Т.Ю. ЦЕЛОВАЛЬНИКОВА¹, к.м.н. М.Г. ПАВЛОВА¹, к.м.н. А.В. ЗИЛОВ¹, А.Е. ЮДИНА¹, д.м.н. Н.А. МАЗЕРКИНА², д.м.н. О.Г. ЖЕЛУДКОВА³, Е.Ю. МАРТЫНОВА¹, к.б.н. И.А. АРЕФЬЕВА², проф. А.Н. ГЕРАСИМОВ¹, О.А. МЕДВЕДЕВА²

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Минздрава России, Москва, Россия

После химиолучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга в детстве высоко распространены эндокринные нарушения, самое частое из которых — недостаточность гормона роста (ГР). ГР влияет не только на рост, но и на различные метаболические процессы.

Цель исследования — оценить распространенность дефицита ГР и метаболических нарушений у лиц, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки (ЗО ЗЧЯ).

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов (21 мужчина, 19 женщин), перенесших лечение по поводу ЗО ЗЧЯ. Пациенты были подвергнуты хирургическому лечению, полихимиотерапии и краниоспинальному облучению (КСО) в дозе 34,9±1,6 Гр с бустом на ЗЧЯ 51,3±9,2 Гр. Возраст на момент обследования 19,8±3,05 года; возраст на момент проведения лечения 10,9±3,4 года; длительность ремиссии 7,2±4,2 года. Исследованы антропометрические и лабораторные параметры, проведена диагностика недостаточности ГР при помощи двух тестов — пробы с инсулиновой гипогликемией (ИГГ) и пробы с глюкагоном.

Результаты. Дефицит ГР с помощью пробы с ИГГ выявлен у 82,1%, с помощью пробы с глюкагоном — у 60,0% пациентов. Проба с глюкагоном обладала 100% специфичностью, но меньшей чувствительностью (72,2%), чем проба с ИГГ. Выявлена зависимость развития недостаточности ГР от возраста на момент лечения ($p=0,002$). Возраст на момент лечения оказался прямо связанным с SDS конечного роста ($r=0,632$; $p<0,001$) и обратно — с ИМТ ($r=-0,327$; $p=0,04$). Дислипидемия встречалась в 50% случаев. Инсулинорезистентность регистрировалась у 16,7% больных. Выявлена зависимость между индексом НОМА-IR и ИМТ ($r=0,336$; $p=0,034$).

Выводы. У пациентов после химиолучевого лечения по поводу ЗО ЗЧЯ в детстве высоко распространены недостаточность ГР и метаболические нарушения. Данной группе больных необходимо наблюдение эндокринолога для своевременного выявления и коррекции соответствующих нарушений.

Ключевые слова: недостаточность гормона роста, дислипидемия, медуллобластома, задняя черепная ямка, проба с инсулиновой гипогликемией, проба с глюкагоном.

Growth hormone deficiency and metabolic disorders after radiotherapy and chemotherapy of malignant tumors of the posterior cranial fossa

T.Y. TSELOVALNIKOVA¹, M.G. PAVLOVA¹, A.V. ZILOV¹, A.E. YUDINA¹, N.A. MAZERKINA², O.G. ZHELUDKOVA³, E.Y. MARTINOVA¹, I.A. AREFYEVA², A.N. GERASIMOV¹, O.A. MEDVEDEVA²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia; ³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Endocrine disorders are common in patients after treatment for brain tumors in childhood. Growth hormone (GH) deficiency is the most common consequence of cranial irradiation.

Objective — to evaluate the prevalence of GH deficiency and metabolic disorders in patients after treatment for malignant tumors of the posterior cranial fossa (MT PCF) in childhood.

Material and methods. In this study 40 patients (21 men, 19 women) who had undergone treatment for MT PCF were assessed. Patients underwent surgery, chemotherapy and craniospinal irradiation (CSI) in a dose of 34.9±1.6 Gy with a boost to the PCF 51.3±9.2 Gy. Age at the time of the survey — 19.8±3.05 years; age at the time of treatment — 10.9±3.4 years; follow-up — 7.2±4.2 years. Patient's anthropometric and laboratory parameters were measured, GH failure was diagnosed by two tests — insulin tolerance test (ITT) and glucagon stimulation test (GST).

Results. According to ITT GH deficiency was observed in 82.1% and according to GST in 60.0% of patients. When comparing two tests GST showed 100% specificity, but lower sensitivity (72.2%). Manifestation of GH deficiency depends on the age at the time of treatment ($p=0.002$). There is significant correlation between age at the time of treatment and SDS of final height ($r=0.632$; $p<0.001$). We found a significant correlation between age at the time of treatment and BMI ($r=-0.327$; $p=0.04$). Dyslipidemia occurred in 50% of cases. Insulin resistance was recorded in 16.7% of patients. We found significant correlation between the HOMA-IR and BMI ($r=0.336$; $p=0.034$).

Conclusions. In patients after treatment for MT PCF in childhood GH deficiency and metabolic disorders is highly prevalent. This group of patients should be monitored by endocrinologist for timely detection and treatment of GH deficiency and metabolic complications.

Keywords: growth hormone deficiency, growth hormone, dyslipidemia, medulloblastoma, posterior cranial fossa, insulin tolerance test, glucagon stimulation test.

В структуре злокачественных новообразований у детей опухоли головного мозга (ОГМ) занимают второе место по распространенности, уступая лишь гемобластомам. В России на 2012 г. ОГМ и других отделов ЦНС составили 17% от всех злокачественных опухолей (ЗО) детского возраста (0—14 лет) [1]. Однако несмотря на рост онкологической заболеваемости, в последние десятилетия отмечается улучшение прогноза для этих пациентов. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость детей после лечения ОГМ достигает 60—70% [2]. С увеличением выживаемости врачи все чаще сталкиваются с отдаленными последствиями противоопухолевой терапии, в том числе — с нарушениями со стороны эндокринной системы.

Наиболее частым эндокринным последствием краниального облучения (КО) по поводу злокачественных ОГМ в детстве является недостаточность гормона роста (ГР). При воздействии 30—50 Гр на гипоталамо-гипофизарную область частота развития недостаточности ГР колеблется от 50 до 100% [3]. По данным Childhood Cancer Survivor Study, у 40% пациентов после противоопухолевой терапии ОГМ конечный рост не превышает 10-го процентиля, что неизбежно ухудшает качество жизни и осложняет социальную и психологическую адаптацию.

Согласно ряду исследований, после лечения ОГМ в детстве повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). J. Heikens и соавт. [4] показали, что для таких пациентов характерны более высокий уровень артериального давления, общего холестерина (ОХС) и ЛПНП, а также более низкий уровень ЛПВП, чем для контрольной группы. Эти сдвиги в наибольшей степени выражены при абсолютном дефиците ГР.

Цель исследования — оценить распространенность дефицита ГР и метаболических нарушений у лиц, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу ЗО задней черепной ямки (ЗЧЯ).

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, перенесшие в детском и подростковом возрасте (3—16 лет) комплексное лечение по поводу ЗО ЗЧЯ. Все пациенты перед началом исследования подписывали информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №01-12 от 19.01.12). Всего обследованы 40 человек (21 мужчина и 19 женщин); 37 пациентов с анамнезом медуллобластомы (МБ) и 3 — с анамнезом анапластической эпендимомы). Средний возраст пациентов на

момент обследования составил $19,8 \pm 3,05$ года¹, средний возраст на момент постановки диагноза — $10,9 \pm 3,4$ года, средняя длительность наблюдения — $7,2 \pm 4,2$ года.

Первым этапом лечения у всех пациентов было оперативное удаление опухоли. В дальнейшем все они были подвергнуты комбинированной химиолучевой или лучевой терапии. Проводилось краниоспинальное облучение (КСО) в дозе $34,9 \pm 1,6$ Гр с бустом на ЗЧЯ в дозе $51,3 \pm 9,2$ Гр. Полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу М-2000 проводилась 20 пациентам (цикловая ПХТ — 7 человек, поддерживающая ПХТ — 13). В 9 случаях пациенты проходили лечение по протоколу НИТ-2000, 5 пациентов получали терапию по протоколу НИТ-91, 1 — по протоколу РО-CNS-02, 1 — по протоколу РО-CNS-03. Не получали ПХТ 4 пациента.

Клиническое обследование

Во всех случаях анализировали анамнез и медицинскую документацию пациентов, проводили клинический осмотр, включая антропометрию.

Для роста и уровня ИФР-1 рассчитывали SDS по формуле: $SDS = (x - X) / SD$, где x — фактическое значение, X — среднее значение для данного пола и хронологического возраста, SD — стандартное отклонение значения для данного пола и хронологического возраста. $SDS = -2$ соответствует 3-й про-

¹Здесь и далее данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Сведения об авторах:

*Целовальникова Татьяна Юрьевна** — врач-эндокринолог Эндокринологического терапевтического отделения №2 УКБ №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, e-mail: t.tselovalnikova@gmail.ru;

Павлова Мария Геннадиевна — к.м.н., доц. каф. эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Зилов Алексей Вадимович — к.м.н., доц. каф. эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Юдина Алла Евгеньевна — врач-эндокринолог Эндокринологического терапевтического отделения №2 УКБ №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Мазеркина Надежда Александровна — ведущий научный сотрудник ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва;

Желудкова Ольга Григорьевна — д.м.н., проф., гл.н.спец. ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва;

Мартынова Евгения Юрьевна — клин.орд. каф. эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Арефьева Ирина Алексеевна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва;

Герасимов Андрей Николаевич — д.ф.-м.н., проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

Медведева Ольга Александровна — мл.н.с. ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

центили, SDS = 0—50-й проценти, а SDS = +2 — 97-й проценти.

Целевой рост (в см) для мальчиков рассчитывали по формуле (рост отца + рост матери + 12,5)/2, а для девочек: (рост отца + рост матери - 12,5)/2. Нормой считали отклонения целевого роста от среднего роста родителей на ± 8 см.

Лабораторное обследование

«Золотым стандартом» диагностики недостаточности ГР считается проба с инсулиновой гипогликемией (ИГГ). Однако ее проведение требует госпитализации пациента, участия большого количества медицинского персонала и имеет ряд противопоказаний. В клинической практике применяют и пробу с глюкагоном, которую можно проводить в амбулаторных условиях; она хорошо переносится пациентами и противопоказана только больным сахарным диабетом и лицам с недостаточностью питания или голодающим более 48 ч. Мы сравнивали результаты обоих тестов, чтобы оценить надежность пробы с глюкагоном для диагностики недостаточности ГР.

Методика пробы с ИГГ:

- забор крови на -15', 0' (для определения уровня ГР);
- внутривенное введение инсулина короткого действия (0,1—0,2 ЕД/кг), разведенного в 5—10 мл 0,9% раствора NaCl;
- забор крови на 15', 30', 45', 60', 90', 120' (для определения уровня ГР);
- при развитии симптомов гипогликемии (гликемия <2,2 ммоль/л) внутривенное введение 40—60 мл 40% раствора глюкозы.

Методика пробы с глюкагоном:

- забор крови на 0' (для определения уровня ГР);
- внутримышечное введение 1 мг глюкагона;
- забор крови на 90', 120', 150', 180', 210', 240' (для определения уровня ГР).

В РФ критерии диагностики недостаточности ГР разработаны только для детей. Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют при максимальном уровне ГР на фоне стимуляции <7 нг/мл, частичный дефицит ГР — при его пиковом уровне между 7 и 10 нг/мл [5]. Согласно консенсусу Growth Hormone Research Society от 2007 г., у взрослых лиц можно говорить о недостаточности ГР при его пиковом уровне в ходе пробы с ИГГ или с глюкагоном <3 нг/мл [6]. В соответствии с клиническими рекомендациями American Association of Clinical Endocrinologists от 2009 г. [7] и Endocrine Society (США) от 2011 г. [8], недостаточность ГР у взрослых пациентов диагностируют при его максимальном уровне в ходе пробы с ИГГ <5 нг/мл, а в ходе пробы с глюкагоном — <3 нг/мл. Мы использовали эти критерии для старшей возрастной группы. Проба с ИГГ была проведена 28, проба с глюкагоном — 25, а обе пробы — 20 пациентам.

Уровень ГР и ИФР-1 определяли иммунохемилюминисцентным методом на автоматизированном анализаторе Immulite 2000i («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.») с использованием тест-систем той же фирмы. Метод измерения ГР стандартизован по WHO NIBSC 2nd IS 98/574.

Всем пациентам проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ; кровь для определения уровня глюкозы брали утром натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, растворенной в 200—300 мл воды. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) оценивали твердофазным иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Siemens Advia Centaur XP. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле:

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × ИРИ натощак (мкЕд/мл) / 22,5.

Значение НОМА-IR >2,7 указывало на наличие инсулинорезистентности.

Уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), ЛПНП, ЛПВП в сыворотке крови определяли с помощью системы Siemens Dimension EXL с использованием соответствующих реагентов. Уровень ЛПНП вычисляли по формуле Фривальда: ЛПНП = ОХС - ЛПВП - ТГ / 2,2. Атерогенность сыворотки для лиц моложе 18 оценивали по критериям, рекомендованным «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков» от 2013 г. [9]. За норму было принято: для ОХС <5,2 ммоль/л, для ТГ <1,7 ммоль/л, для ЛПНП <3,0 ммоль/л, для ЛПВП $\geq 0,9$ ммоль/л для мальчиков и $\leq 1,03$ ммоль/л для девочек. При наличии двух показателей и более, выходящих за референсный диапазон, диагностировали дислипидемию. Для лиц старше 18 лет применяли критерии American Association of Clinical Endocrinologists от 2012 г. [10] (норма: ОХС <5,2 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л, ЛПНП <4,1 ммоль/л, ЛПВП >1 ммоль/л для мужчин и >1,3 ммоль/л для женщин). Дислипидемию диагностировали при наличии более одного показателя, выходящего за пределы нормальных значений. Согласно критериям Американской ассоциации кардиологов, уровень ЛПНП у детей после лечения онкологических заболеваний должен быть <4,1 ммоль/л, а ТГ — <1,7 ммоль/л [11].

Поскольку пациенты с эпендимомой и МБ в анамнезе получали одинаковые дозы лучевой терапии и ПХТ, при статистической обработке данные 3 больных с эпендимомой были включены в группу МБ.

Статистическая обработка

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistica 23. Для проверки возможности применения методов параметрического анализа были рассчитаны коэффициенты асимметрии и эксцесса. Для используемых показателей они оказались близкими к нулю, что позволило нам использовать данные методы.

Таблица 1. Сравнение ростовых показателей у мужчин и женщин с ЗО ЗЧЯ

Пол	М		Ж		p
	n	M±σ (мин.; макс.)	n	M±σ (мин.; макс.)	
SDS роста на момент лечения	9	-4,0±2,3 (-8,7; 0)	10	-1,6±2,5 (-4,9; 1,3)	0,208
SDS конечного роста	21	-1,5±1,2 (-3,5; 0,3)	19	-1,2±1,5 (-3,3; 1,6)	0,717
SDS целевого роста	19	0,5±0,9 (-0,7; 2,6)	15	0,0±1,0 (-1,4; 1,7)	0,137
Разность между конечным и целевым ростом, см	20	-12,6±7,9 (-27,8; 5,8)	15	-6,8±9,2 (-24,3; 11,3)	0,053

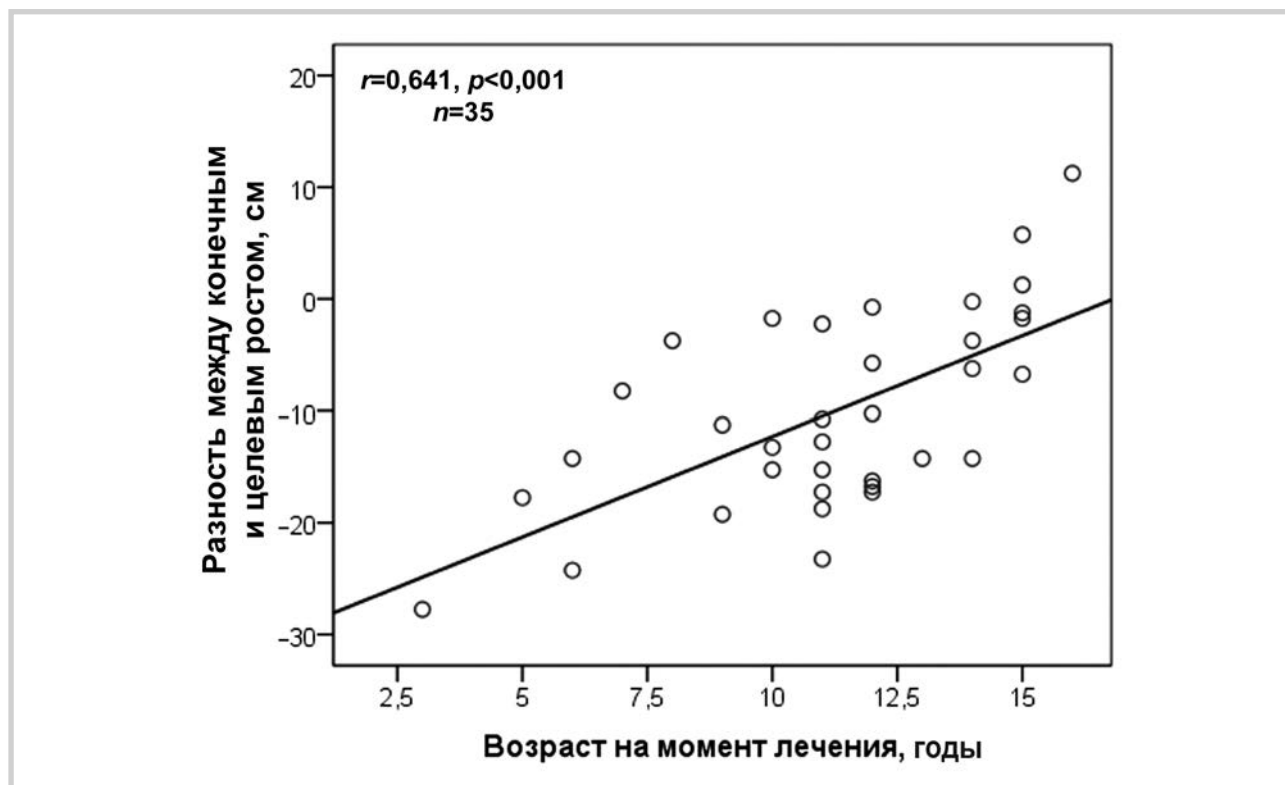


Рис. 1. Распределение пациентов с ЗО ЗЧЯ по разнице между конечным и целевым ростом и возрастом на момент лечения.

Доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, статистическую достоверность различия частот — при помощи теста χ^2 . Для оценки значимости различий данных применялся критерий Манна—Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Анализ взаимосвязей между переменными проведен с использованием линейной корреляции по Пирсону. Прогностическую модель строили с помощью многофакторного анализа методом линейной регрессии. Точность методики оценивали по ROC-кривой. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Статистически значимых связей между полом и возрастом на момент лечения, возрастом на момент обследования, а также дозой КСО обнаружено не было.

Различия по среднему SDS роста на момент лечения, конечного, целевого роста у мужчин и женщин были незначимыми. Различия по средней разности между конечным и целевым ростом у мужчин и женщин оказались близкими к значимым (табл. 1). Самым сильным фактором, влияющим на разность между конечным и целевым ростом, оказался возраст на момент лечения; эти показатели были связаны между собой прямой зависимостью ($r=0,641; p<0,001$) (рис. 1), ($r=0,632; p<0,001$) (рис. 2).

Пациенты, леченные в более молодом возрасте, значимо реже достигали своего целевого роста, чем получавшие терапию в старшем возрасте ($p=0,02$) (рис. 3). Из 15 женщин достигли целевого роста 8, из 20 мужчин — 5.

Недостаточность ГР

Недостаточность ГР по результатам пробы с ИГГ была выявлена у 23 (82,1%) из 28 пациентов (ДИ 67,3—91,7), по результатам пробы с глюкагоном — у 15 (60%) из 25 пациентов (ДИ 42,5—75,6) (рис. 4 и 5). С помощью пробы с ИГГ была проведе-

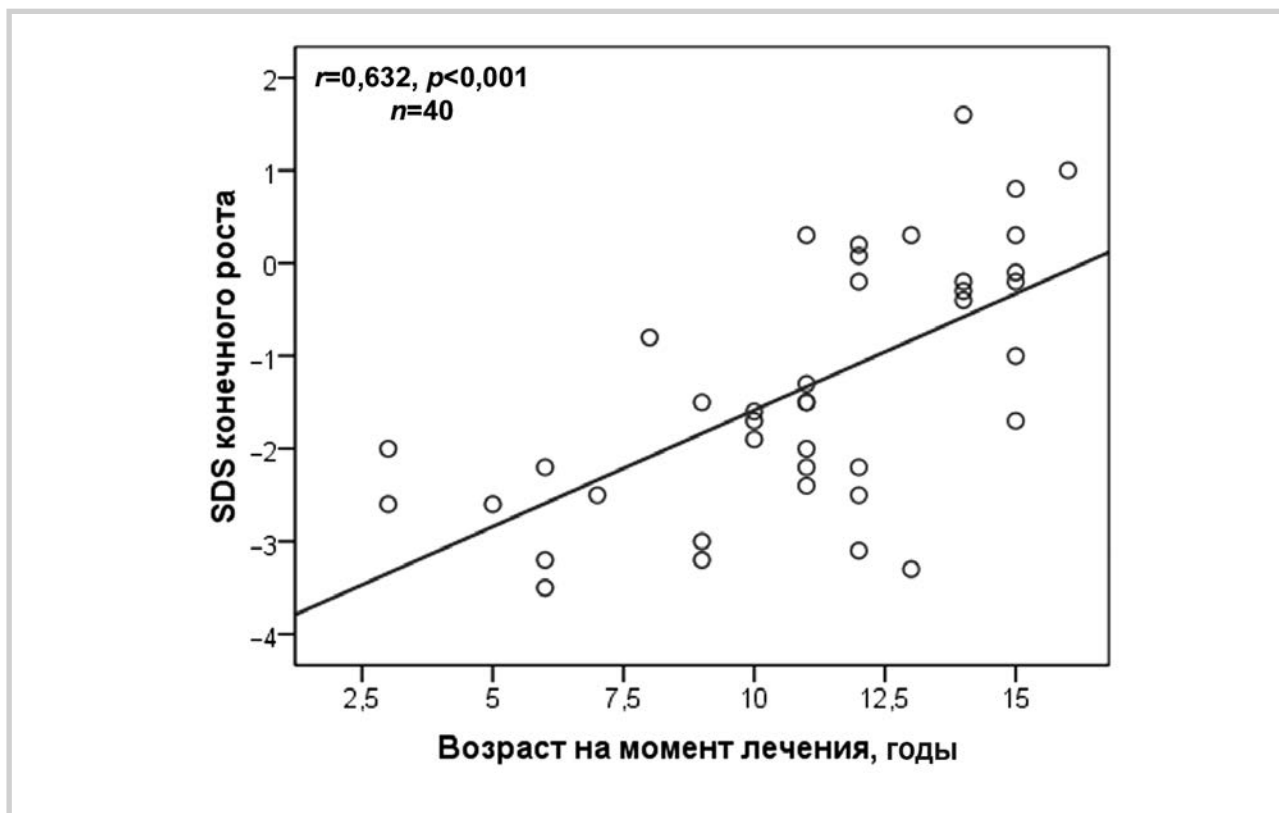


Рис. 2. Распределение пациентов с ЗО ЗЧЯ по SDS конечного роста и возрасту на момент лечения.

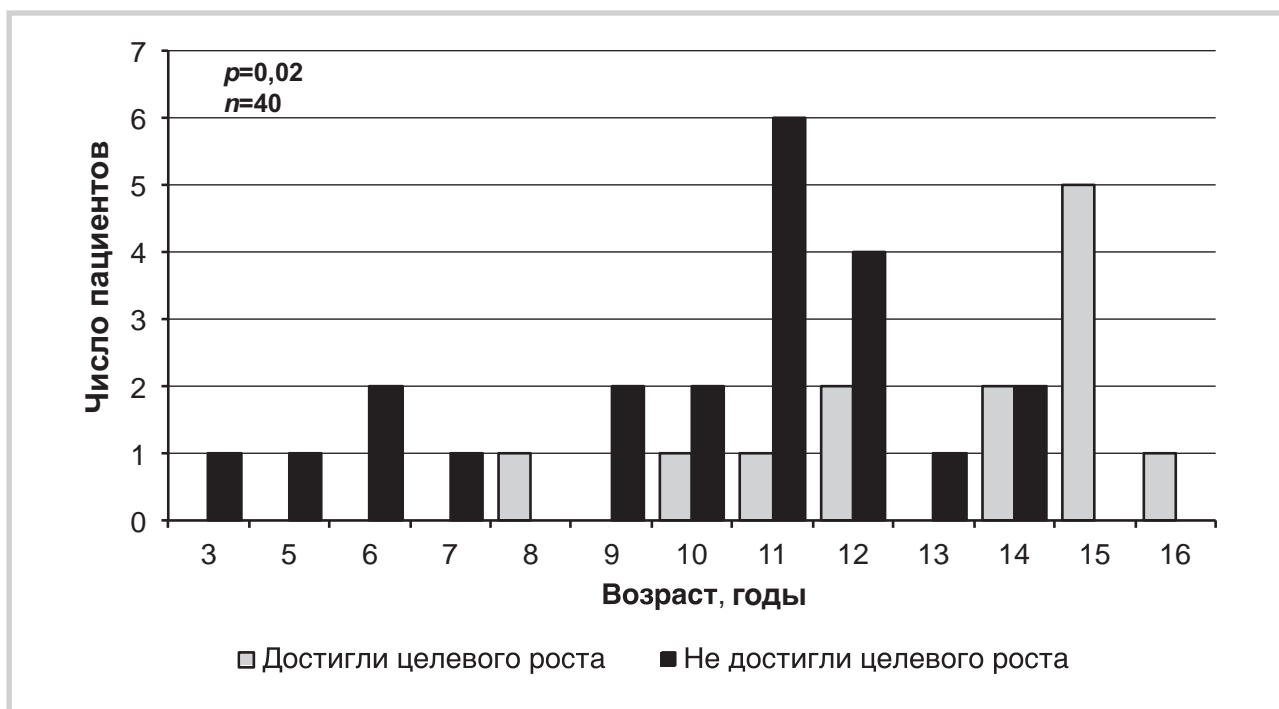


Рис. 3. Распределение пациентов с ЗО ЗЧЯ по достижению целевого роста и возрасту на момент лечения.

на диагностика и надпочечниковой недостаточности. Данная патология была выявлена у 47,5% пациентов (ДИ 33,8—61,5%).

При сравнении двух стимуляционных тестов выяснилось, что проба с глюкагоном дает большее количество ложноотрицательных диагнозов (25%).

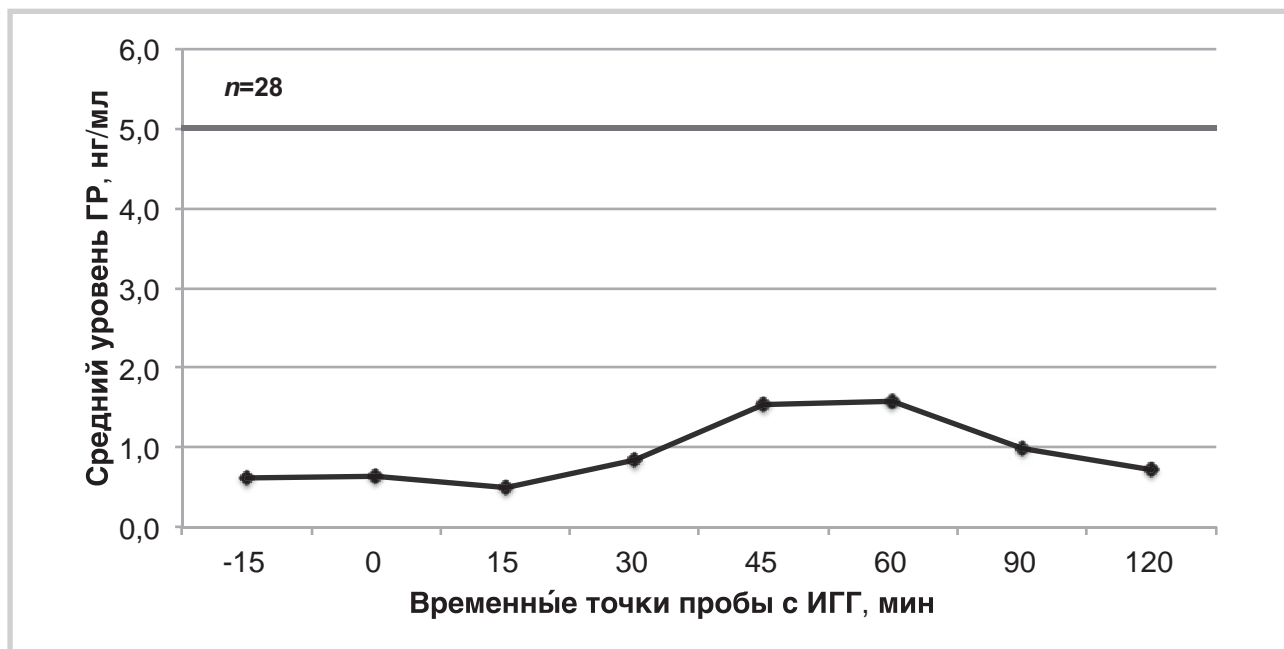


Рис. 4. Средний уровень ГР у пациентов с ЗО ЗЧЯ в пробе с ИГГ.



Рис. 5. Средний уровень ГР у пациентов с ЗО ЗЧЯ в пробе с глюкагоном.

Ее чувствительность составляет 72,22%, а специфичность 100%. Однако небольшой объем наблюдений не позволяет делать окончательные выводы. В настоящее время набор материала продолжается.

Лечение рекомбинантным ГР (рГР) получили только 5 пациентов (3 мальчика и 2 девочки). SDS конечного роста оказался значимо больше, чем SDS роста до лечения рГР ($p < 0,001$), однако никто из пациентов не достиг целевого роста (табл. 2).

У 88% пациентов уровень ИФР-1 был ниже среднего, а у 40% — ниже возрастной нормы. Лишь

у 13,9% пациентов уровень ИФР-1 был выше среднего для возрастной группы, но не выходил за пределы референсного диапазона (рис. 6).

Прогнозирование развития недостаточности ГР после химиолучевой терапии ЗО ЗЧЯ в детстве

В ходе корреляционного анализа были выделены факторы, достоверно связанные с развитием недостаточности ГР. Наиболее значимые из них были включены в прогностическую модель. Оказалось, что значимую связь с развитием дефицита ГР имеет лишь рост отца, но не матери. При прогнозировании

Таблица 2. Характеристика пациентов, получивших лечение рГР

Параметр	До лечения рГР	На фоне лечения рГР	p
Скорость роста, см/год	Мужчины 1,3±0,4; Женщины 2,7±0,9	Мужчины 4,9±1,1; Женщины 2,9±1,2	0,109
SDS скорости роста	-5,9±3,2	0,2±2,2	0,068
SDS конечного роста	-5,6±1,8	-2,2±0,8	0,043
SDS целевого роста		0,3±0,9	
Возраст на момент проведения противоопухолевой терапии, годы		9,4±3,3	
Возраст на момент лечения рГР, годы		15,1±1,2	
Доза рГР, мг/сут		0,9±0,1	
Длительность лечения рГР, годы		3,1±1,9	

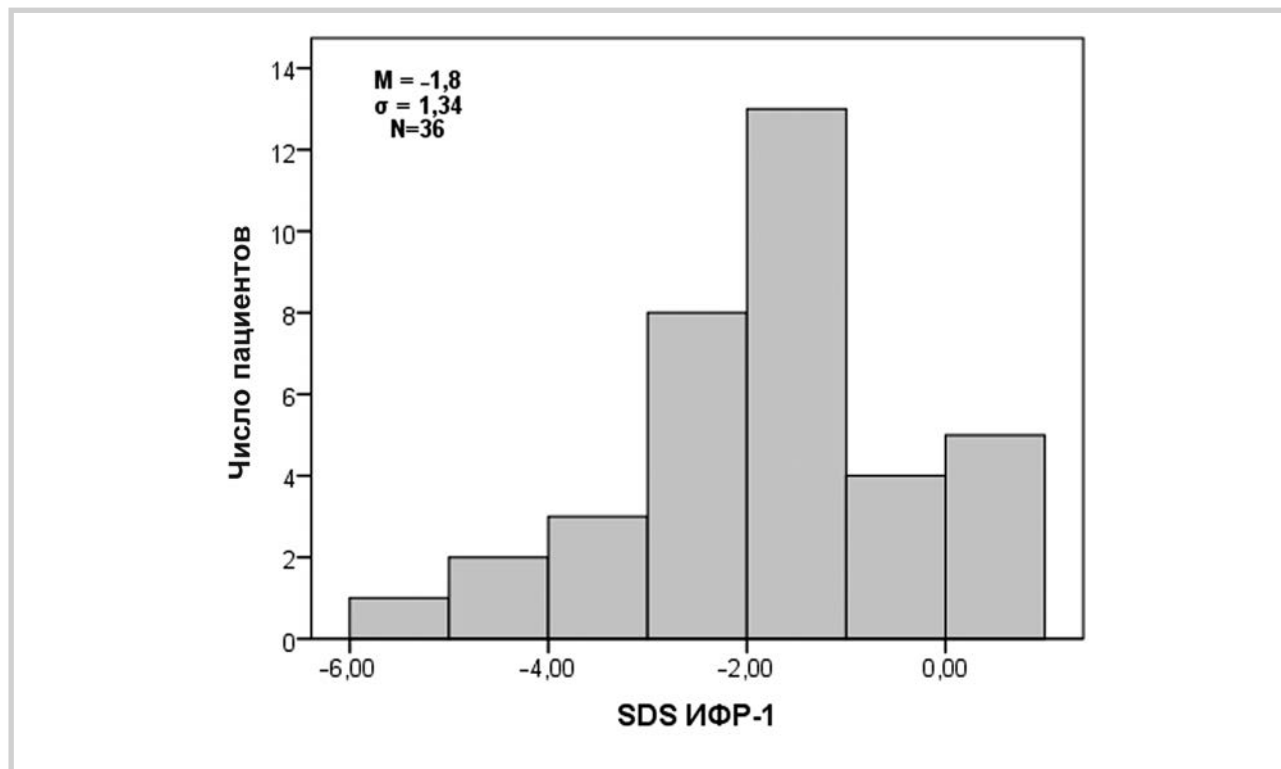


Рис. 6. SDS ИФР-1 у пациентов с ЗО ЗЧЯ.

нии недостаточности ГР при помощи многофакторного анализа по методу линейной регрессии была построена следующая модель:

Прогноз недостаточности ГР = 4,323 (константа) + «ИФР-1»× 0,00203 – «длительность ремиссии»×0,03055 – «рост отца»×0,01806.

В данной модели ИФР-1 был задан в нг/мл, длительность ремиссии — в годах, рост отца — в см.

Для примера рассмотрим воображаемого пациента, получавшего лечение по поводу МБ, у которого уровень ИФР-1=345 нг/мл, ремиссия составила 7 лет, а рост отца — 183 см.

Прогноз для этого пациента составит: 4,323 + 345×0,00203 – 7×0,03055 – 183×0,01806=1,505.

Согласно данным табл. 3, значение 1,507 попадает в категорию >1,2, при которой вероятность развития недостаточности ГР для данного пациента составляет 54,55%.

Таблица 3. Таблица перевода величины прогноза в вероятность наличия недостаточности ГР

Величина прогноза	Доля
<1,2	100%
>1,2	54,55%

Данный способ обладает высокой различающей способностью (площадь под кривой — 90,5%) и имеет клиническую ценность (рис. 7).

Метаболические нарушения

Значимые различия между мужчинами и женщинами по антропометрическим параметрам, а также по возрасту отсутствовали (табл. 4).

При анализе ИМТ обращает на себя внимание широкий разброс показателя: встречались пациенты, как с недостаточным, так и с избыточным весом; у 18 (45%) человек ИМТ оказался <18,5 кг/м² (ДИ 31,5–59,1), а у 4 (10%) >25 кг/м² (ДИ 4,2–20,4).

Таблица 4. Сравнение возрастных и антропометрических данных у мужчин и женщин с ЗО ЗЧЯ

Пол	М		Ж		p
	n	M±σ (мин.; макс.)	n	M±σ (мин.; макс.)	
Возраст на момент лечения, годы	21	10,7±3,2 (3; 15)	19	11,2±3,6 (3; 16)	0,486
Возраст на момент обследования, годы	21	20,1±2,9 (16; 26)	19	19,3±3,2 (15; 27)	0,333
Ремиссия, годы	21	8,1±4,4 (2; 18)	19	6,5±3,9 (2; 14)	0,270
Масса тела, кг	21	52,2±9,3 (39,2; 70,8)	19	48,4±10,9 (31; 67,5)	0,236
ИМТ, кг/м ²	21	19,2±2,6 (15,7; 24,2)	19	20±4,2 (15,3; 29,3)	0,936
Окружность талии (ОТ), см	5	73,2±6,5 (66; 80)	9	68,9±13,5 (45; 87)	0,606
Окружность бедер (ОБ), см	5	87,7±6,2 (80; 96,5)	9	90,2±8,4 (80; 103)	0,699
ОТ/ОБ	5	0,8±0,1 (0,8; 0,9)	9	0,8±0,1 (0,5; 0,9)	0,190
САД, мм рт.ст.	21	101,4±8,5 (90; 120)	19	98,4±10,1 (90; 120)	0,282
ДАД, мм рт.ст.	21	66±7 (55; 80)	19	64,7±6,3 (60; 80)	0,592

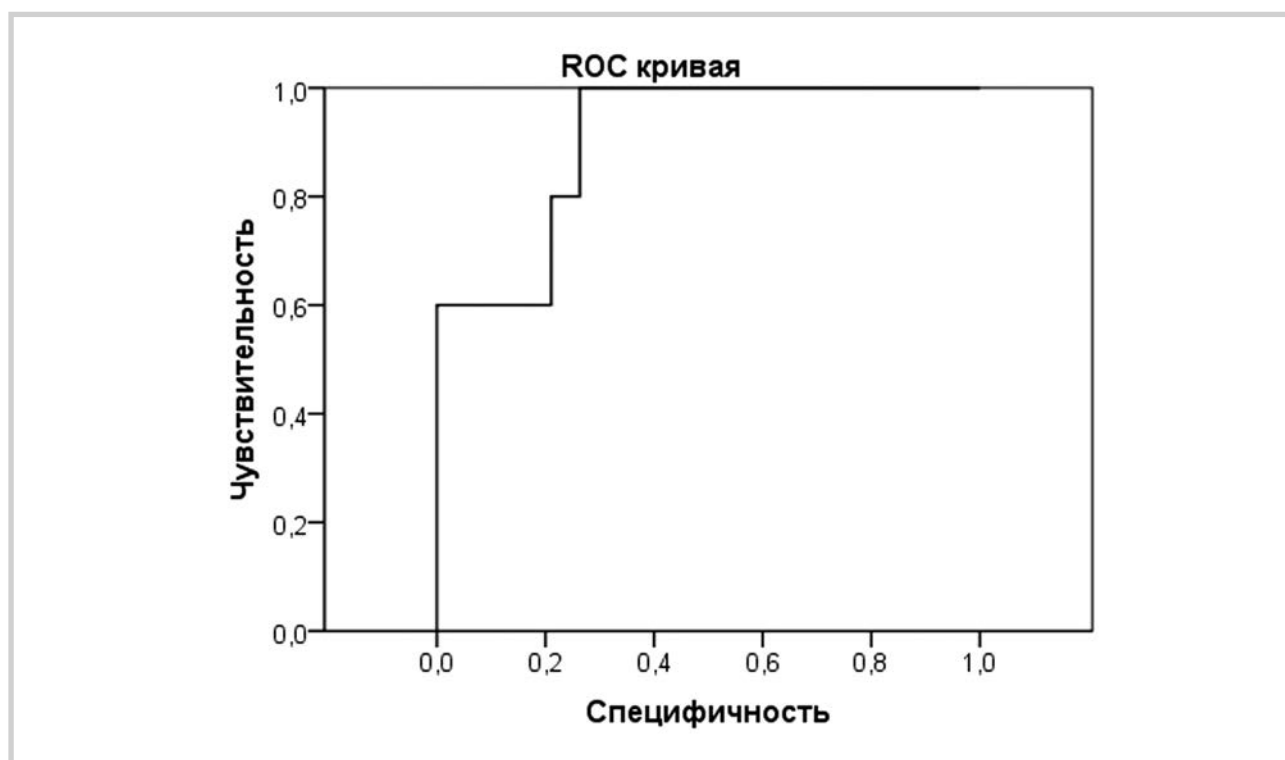


Рис. 7. Roc-кривая соотношения чувствительность/специфичность модели прогнозирования недостаточности ГР у пациентов с ЗО ЗЧЯ. Площадь под кривой 90,5%.

У 7,1% пациентов выявлено абдоминальное ожирение (рис. 8).

В течение первых 5 лет после химиолучевого лечения у подавляющего большинства пациентов регистрировалась недостаточная масса тела, но с увеличением длительности наблюдения все больше пациентов имели нормальную, а также избыточную массу тела.

При корреляционном анализе выявлена обратная связь между возрастом на момент лечения и ИМТ на момент обследования ($r=-0,327$; $p=0,04$) (рис. 9), а также между возрастом на момент лечения и систолическим артериальным давлением (САД) ($r=-0,318$; $p=0,046$). Кроме того, обнаружена связь между базальным уровнем ГР и ИМТ на момент обследования ($r=-0,397$; $p=0,018$).

Уровень ЛПНП у женщин ($3,41\pm 0,81$ ммоль/л) превышал таковой у мужчин ($2,84\pm 0,84$ ммоль/л) ($p=0,035$). SDS ИФР-1 у женщин ($-2,0\pm 0,6$) был меньше, чем у мужчин ($-1,1\pm 1,1$) ($p=0,031$). Других значимых различий выявлено не было.

У 20 (50%) из 40 пациентов (ДИ 36,1—63,9) выявлена дислипидемия (рис. 10). У пациентов с дислипидемией не обнаружено различий, связанных с полом или возрастом. На развитие нарушений липидного обмена не влияла ни одна из применявшихся схем ПХТ, ни наличие недостаточности ГР.

При корреляционном анализе обнаружена обратная связь уровней ОХС и ЛПНП с уровнем ИФР-1 ($r=-0,398$; $p=0,018$ в обоих случаях) (рис. 11).

Значимых связей между показателями липидного спектра и антропометрическими параметрами, а

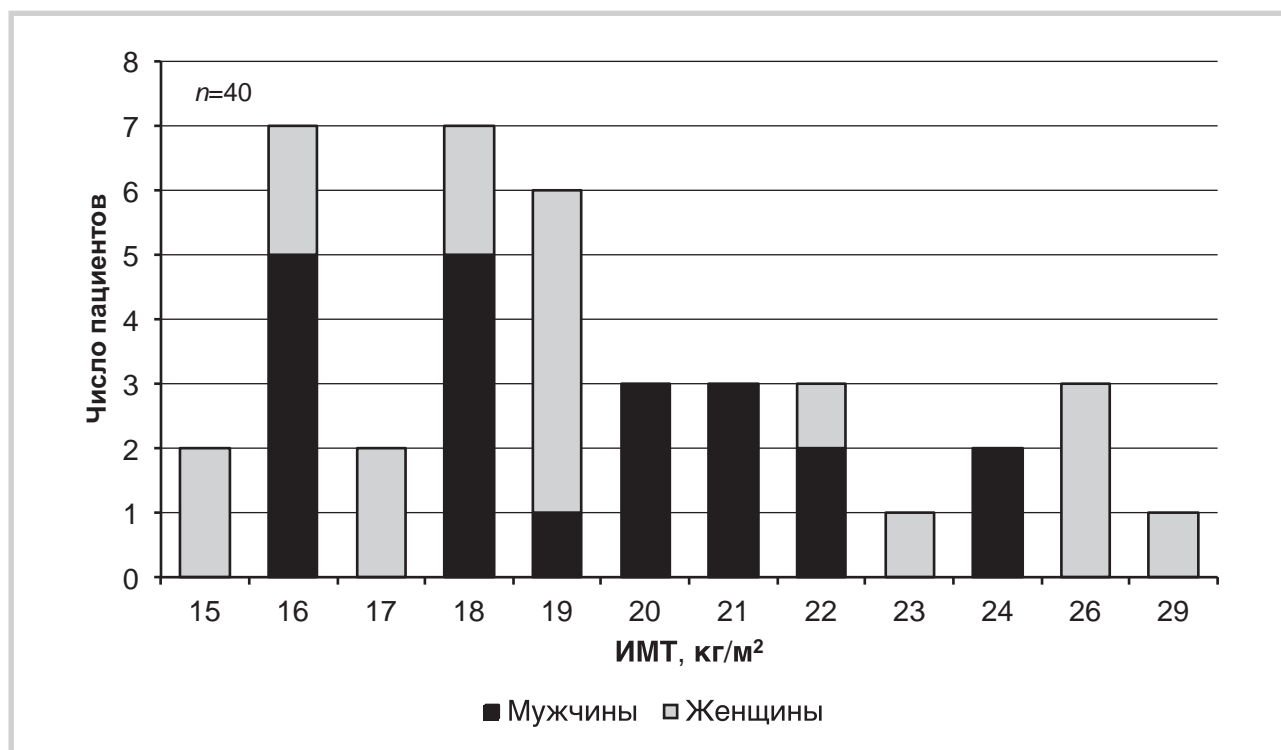


Рис. 8. Распределение пациентов с 3О 3ЧЯ по ИМТ и полу.

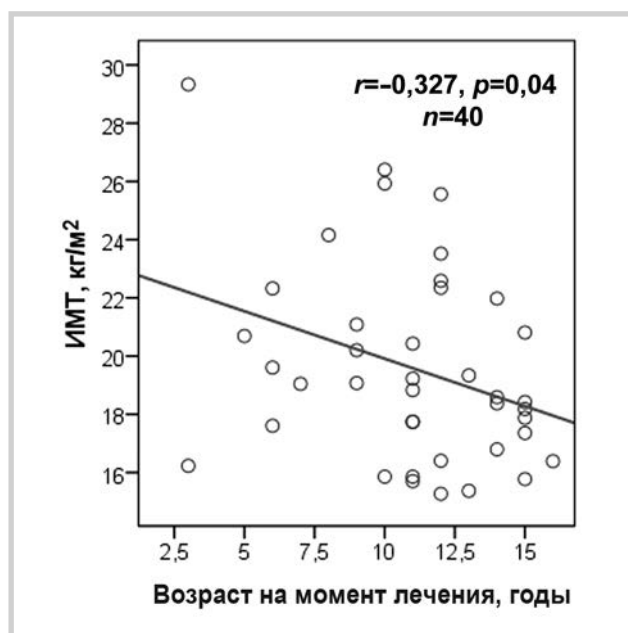


Рис. 9. Распределение пациентов с 3О 3ЧЯ по ИМТ на момент обследования и возрасту на момент лечения.

также показателями углеводного обмена и ГР не выявлено.

Уровень глюкозы плазмы натощак у всех обследованных был в пределах нормы (3,7–5,6 ммоль/л). Для оценки углеводного обмена 22 пациентам проводили ПГТТ. У 3 пациентов (1 мужчина, 2 женщи-

ны) было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Индекс НОМА-IR >2,7 был выявлен у 4 (16,7%) из 24 обследованных (1 мужчина и 3 женщины) (ДИ 7,1–32,4). При этом обнаружена связь между индексом НОМА-IR и ИМТ ($r=0,336$; $p=0,034$).

Обсуждение

Низкий конечный рост — наиболее распространенное и хорошо известное последствие перенесенного в детском возрасте КО и КСО, применяемых в протоколах лечения различных ОГМ. Согласно данным ряда исследований [12, 13], у детей, получавших лучевую терапию в младшем возрасте, угнетение роста более выражено, чем у детей, облученных в более позднем возрасте. Нами была выявлена связь между возрастом на момент лечения и SDS конечного роста ($r=0,632$; $p<0,001$). Пациенты, леченные по поводу 3О 3ЧЯ в старшем возрасте, чаще достигали своего целевого роста, чем те, кто получил терапию в младшем возрасте ($p=0,02$).

Среди факторов, обуславливающих снижение роста, ведущим является недостаточность ГР. Данная патология — наиболее частое эндокринное осложнение КСО. По данным изучения отдаленных эндокринных последствий у 1607 пациентов, перенесших лечение ОГМ в детстве, относительный риск дефицита ГР в 277,8 раза выше, чем в здоровой популяции [14]. У пациентов с 3О 3ЧЯ нами также

Таблица 5. Сравнение лабораторных показателей у мужчин и женщин с ЗО ЗЧЯ

Показатель	М		Ж		p
	n	М±σ (мин.; макс.)	n	М±σ (мин.; макс.)	
ОХС, ммоль/л	20	4,61±0,89 (2,83; 6,2)	19	5,12±0,89 (4,03; 7,14)	0,101
ТГ, ммоль/л	20	1±0,47 (0,53; 2,34)	19	1,04±0,45 (0,41; 1,96)	0,667
ЛПНП, ммоль/л	20	2,84±0,84 (1,4; 4,4)	19	3,41±0,81 (2,32; 5,1)	0,035
ЛПВП, ммоль/л	20	1,31±0,22 (0,99; 1,85)	19	1,28±0,24 (0,9; 1,83)	0,607
Глюкоза натощак, ммоль/л	21	4,58±0,48 (3,7; 5,3)	19	4,58±0,6 (3,8; 5,6)	0,830
ИРИ, мкЕд/мл	21	4,32±4,66 (2,4; 14,96)	19	8,04±11,16 (3,6; 46,76)	0,266
С-пептид, нмоль/л	11	0,34±0,28 (0,03; 1,1)	12	0,33±0,17 (0,05; 0,73)	0,976
Индекс НОМА-IR	21	0,92±1,03 (0,5; 3,52)	19	1,58±2,07 (0,7; 7,9)	0,347
SDS ИФР-1	19	-1,1±1,1 (-2,83; 0,78)	17	-2,0±0,6 (-3,15; -1,14)	0,031

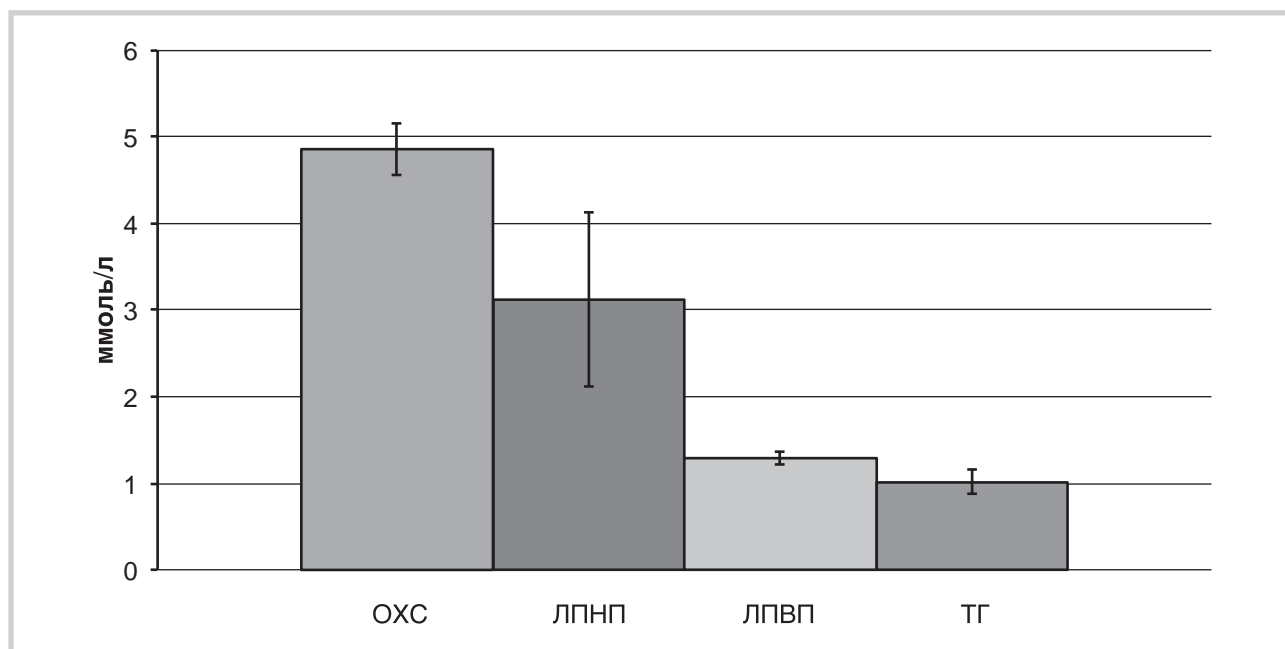


Рис. 10. Средние значения показателей липидного спектра у пациентов с ЗО ЗЧЯ.

выявлена высокая частота недостаточности ГР. В РФ четкие диагностические критерии дефицита ГР у взрослых пациентов отсутствуют. Поэтому мы использовали критерии, рекомендованные зарубежными специализированными научными сообществами [7, 8]. В нашем исследовании дефицит ГР при пробе с ИГГ был выявлен у 82,1% пациентов, а при пробе с глюкагоном — у 60% (ДИ 42,5—75,6).

Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что через 5 лет после облучения диэнцефальной области в дозе 35 Гр и более недостаточность ГР наблюдается почти в 100% случаев. S. Uday и соавт. [15] выявили дефицит ГР у 97% пациентов, перенесших терапию МБ; медиана времени от конца лечения до развития данной патологии составила 1,7 года (0,7—15 лет). В нашем исследовании нельзя было корректно оценить время развития указанного нарушения, так как ни у кого из пациентов не исследовали уровень ГР сразу или в первые

годы после лечения. Это связано в основном с противопоказаниями к применению препаратов ГР в течение двух лет после наступления ремиссии, а также со сложностью для многих детских стационаров (даже эндокринологических) проведения пробы с ИГГ. Лишь у одного пациента ранее была проведена проба с ИГГ, у одного диагноз основывался только на основании анализа динамики роста и у 4 пациентов ранее проводили пробу с клонидином. Следует отметить, что тест с клонидином зачастую ведет к развитию артериальной гипотензии и выраженной сонливости, что ограничивает его использование в клинической практике. За рубежом данная проба также проводится редко; например, ААСЕ не рекомендует ее для диагностики дефицита ГР у взрослых [7].

В двух исследованиях было показано, что тест с глюкагоном имеет высокую чувствительность (100 и 97%) и специфичность (100 и 88%), надежно выяв-

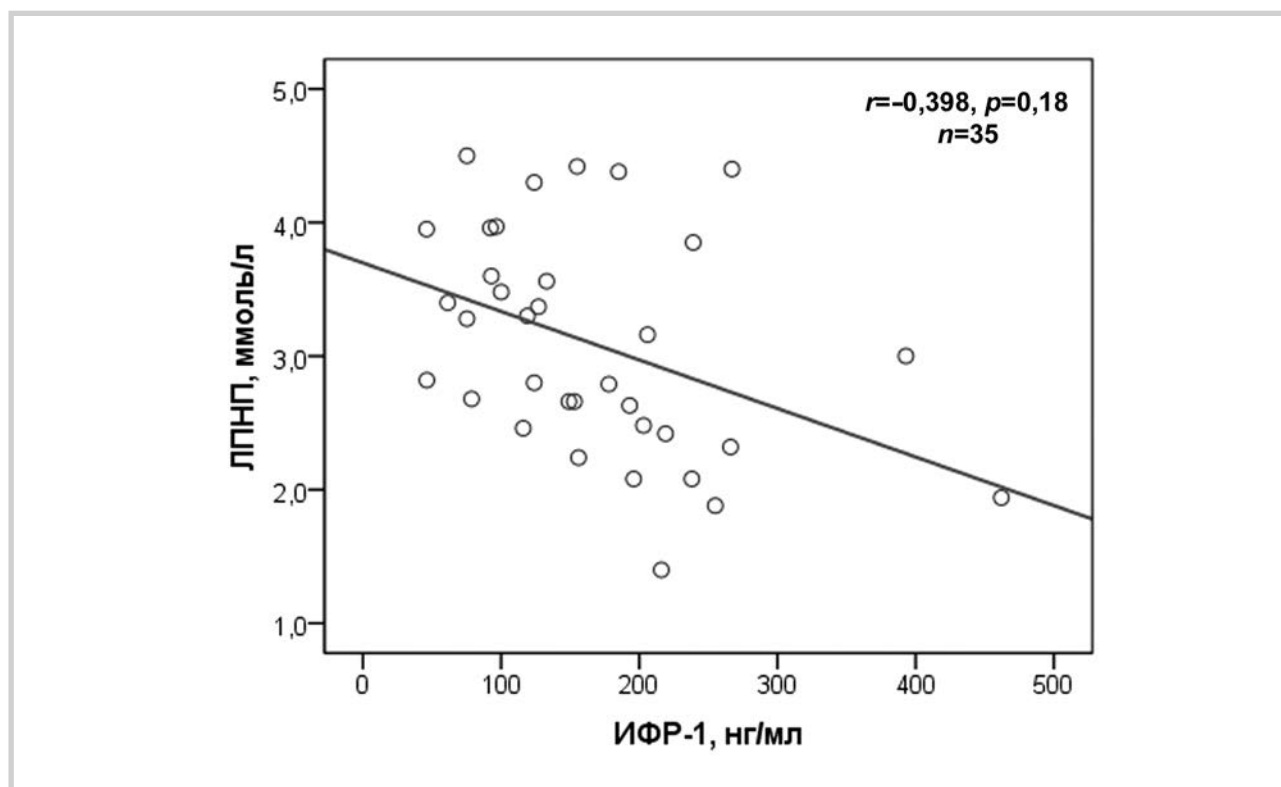


Рис. 11. Распределение пациентов с ЗО ЗЧЯ по ИФР-1 и ЛПНП.

для взрослых пациентов с недостаточностью ГР [16, 17]. Эта проба относительно проста, хорошо переносится пациентами и почти не имеет противопоказаний, поэтому ее рекомендуют для взрослых в качестве альтернативы пробе с ИГГ [7, 8]. Специально подчеркивается целесообразность использования в качестве альтернативы именно теста с глюкагоном, а не с леводопой или клонидином [7]. В нашем исследовании проба с глюкагоном обладала 100% специфичностью, однако более низкой по сравнению с зарубежными данными чувствительностью (72,2%). По всей видимости, это обусловлено небольшим объемом выборки. Тем не менее для диагностики недостаточности ГР в амбулаторных условиях мы рекомендуем начинать обследование именно с данного теста. В случае выявления дефицита ГР целесообразно провести пробу с ИГГ.

Возраст на момент лечения имеет важное значение для прогноза нарушения роста. Ранее было показано, что в возрасте <18 лет радиочувствительность гипоталамо-гипофизарной области выше, чем у взрослых лиц. Мы также выявили зависимость развития недостаточности ГР от возраста на момент лечения ($p=0,002$).

Существует немало данных о развитии метаболических нарушений у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию. У многих больных во время и непосредственно после окончания химиолучевого лечения масса тела может быть снижена. К выраженной потере массы тела приводит желудочно-

кишечная интоксикация (тошнота, рвота, ухудшение аппетита, стоматиты). Ожирение — отдаленное последствие лечения злокачественных новообразований. В обследованной нами группе пациентов наблюдалась сходная тенденция: через 5 лет после противоопухолевой терапии регистрировалась в основном недостаточная масса тела; через более длительный срок после КСО и ПХТ масса тела пациентов нормализовалась или даже становилась избыточной. Низкая масса тела обследованных лиц может быть обусловлена и надпочечниковой недостаточностью, диагностированной у 47,5% пациентов (ДИ 33,8—61,5). В целом по группе дефицит массы тела был выявлен у 45% больных (ДИ 31,5—59,1), избыточная масса тела у 10,0% (ДИ 4,2—20,4); у остальных пациентов масса тела была в пределах нормы. Согласно R. Lustig и соавт. [18], к факторам риска ожирения у лиц, получавших в детстве лечение по поводу различных ОГМ, относится и возраст. У пациентов, лечившихся в младшем возрасте, ИМТ увеличивался в большей степени, чем у детей, лечившихся в более позднем возрасте. Мы также выявили обратную связь между возрастом на момент лечения и ИМТ на момент обследования ($r=-0,327$; $p=0,04$).

У пациентов, перенесших лечение по поводу МБ в детском возрасте, регистрируют абдоминальное ожирение, снижение уровня ЛПВП, нарушение чувствительности к инсулину, увеличение соотношения ОТ/ОБ, уровня глюкозы, индекса НОМА-IR

[19]. В нашем исследовании абдоминальное ожирение было выявлено у 7,1% больных (ДИ 1,8—23,2). Значимых связей между уровнями ГР, ИФР-1 и ОТ, ОТ/ОБ, уровнем глюкозы, индексом НОМА-IR выявлено не было.

У 50% (ДИ 36,1—63,9) наших пациентов была диагностирована дислипидемия. Метаболические нарушения при недостаточности ГР выражены в большей степени, чем у лиц, сохранивших нормальную его секрецию [4]. Мы не обнаружили значимой связи между дефицитом ГР и дислипидемией, однако выявили обратную корреляцию уровня ИФР-1 с ОХС и ЛПНП ($r=-0,398$; $p=0,018$). Изолированного снижения уровня ИФР-1 недостаточно для диагностики дефицита ГР, так как существует ряд других причин уменьшения его продукции печенью (печеночная или почечная недостаточность, декомпенсированный гипотиреоз, снижение потребления калорий и белка). Однако наши данные все же указывают на негативную роль дефицита ГР в развитии метаболических расстройств. «Метаболический эффект» ГР подтверждается обратной корреляцией между уровнем ГР и ИМТ ($r=-0,397$; $p=0,018$).

Еще одним нарушением, развивающимся после противоопухолевой терапии, является инсулинорезистентность. Она была выявлена у 16,7% (ДИ 7,1—32,4) наших пациентов. Мы обнаружили значимую связь между индексом НОМА-IR и ИМТ ($r=0,336$; $p=0,034$).

Рекомбинантный ГР после лечения ОГМ у детей применяется более 40 лет. Влияние ГР на риск прогрессирования онкологического процесса четко не установлено, хотя высказываются опасения по поводу увеличения риска вторичных опухолей, который и так высок после лучевой терапии и ПХТ [20]. Назначать рГР пациентам после лечения злокачественных опухолей принято не раньше, чем через 2 года ремиссии. Среди наших пациентов ростовые дозы рГР в детском возрасте получали только 5 человек. К сожалению, никто из них не достиг целевого роста, однако SDS конечного роста у них был значимо выше, чем до лечения рГР ($p<0,001$). Улучшение ростовых показателей имеет очень важное значение, способствуя повышению качества жизни и облегчая социальную адаптацию. За период наблюдения (3—7 лет) ни у кого из пациентов не было отмечено рецидива или появления вторичной опухоли.

В течение длительного времени недостаточность ГР рассматривали, как патологию только детского возраста. Однако сегодня существуют убедительные доказательства роли дефицита ГР у взрослых в развитии разнообразных нарушений, таких как дислипидемия (в частности, повышение ОХС, ЛПНП), абдоминальное ожирение, уменьшение объема тощей массы тела, снижение минеральной плотности костей, снижение сократительной функции сердца, уменьшение мышечной силы и выносливости, сни-

жение качества жизни. Для коррекции таких нарушений взрослым пациентам также назначают заместительную терапию рГР в стартовой дозе 0,1—0,5 мг/сут под контролем уровня ИФР-1 [7, 8]. Решение о назначении рГР следует принимать в каждом отдельном случае, оценивая клиническую картину, наличие сопутствующей патологии, комплаентность пациента. Никому из наших пациентов терапия рГР в зрелом возрасте не проводилась, что связано с отказом пациентов и их родственников, а также с высокой стоимостью лечения.

Выводы

1. После лучевой терапии и ПХТ по поводу ЗО ЗЧЯ в детстве высоко распространена недостаточность ГР (по результатам пробы с ИГГ — в 82,1% случаев, по результатам пробы с глюкагоном — в 60,0%).
2. После комплексной терапии ЗО ЗЧЯ выявляются метаболические нарушения: дислипидемия — у 50%, инсулинорезистентность — у 16,7% избыточная масса тела — у 10%, абдоминальное ожирение — у 7,1% пациентов. Нарушения углеводного обмена отмечаются редко, однако необходимы динамические исследования.
3. Возраст на момент лечения имеет существенное значение для прогноза конечного роста, достижения целевого роста, развития недостаточности ГР, а также для ИМТ и среднего АД.
4. Пациенты, перенесшие в детском возрасте комплексное лечение по поводу ЗО ЗЧЯ, нуждаются в длительном наблюдении эндокринолога с целью своевременного выявления и коррекции дефицита ГР и метаболических нарушений.
5. Для диагностики недостаточности ГР в амбулаторной практике можно рекомендовать в качестве первого теста пробу с глюкагоном. Выявленный дефицит ГР следует подтверждать пробой с ИГГ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование выполнено при поддержке Гранта №8801 Министерства образования и науки РФ «Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших комбинированное лечение онкологических заболеваний в детстве», а также благотворительного фонда «Подари жизнь».

Благодарности

Авторы выражают благодарность фонду «Подари жизнь» за помощь в проведении исследования.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — М.Г. Павлова, А.В. Зилов, Т.Ю. Целовальникова; сбор и обработка материала — Т.Ю. Целовальникова, А.Е. Юдина, Е.Ю. Мартынова, И.А. Ар-

фьева; статистическая обработка данных — А.Н. Герасимов, Т.Ю. Целовальникова; написание текста — Т.Ю. Целовальникова; редактирование — М.Г.

Павлова, А.В. Зилов, Н.А. Мазеркина, О.Г. Желудкова, А.Н. Герасимов, И.А. Арефьева, О.А. Медведева.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). 2014. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). 2014. (In Russ.)].
- Желудкова О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей. // Врач. — 2011. — №12 — С. 22–27. [Zheludkova O. Treatment for brain tumors in children. *Vrach*. 2011;(12):22-27. (In Russ.)].
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*. 2008;12(1):40-50. doi: 10.1007/s11102-008-0088-4.
- Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HPJ, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer*. 2000;88(9):2116-2121. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2116::aid-cnrcr18>3.0.co;2-u.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Эндокринология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009. (In Russ.)].
- Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(6):695-700. doi: 10.1530/eje-07-0631.
- Cook DM, Yuen KCJ, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. Guidelines for Use of Growth Hormone in Clinical Practice. *Endocr Pr*. 2009;15 (Suppl:2).
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-1609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. Москва; 2013. [Russian National clinical guidelines on pediatric and adolescence obesity diagnostic and treatment. Moscow; 2013. (In Russ.)].
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. AACE Lipid and Atherosclerosis Guidelines. *Endocr Pr*. 2012;18 (Suppl 1).
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710-2738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568.
- Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child*. 1987;62(5):461-464. doi: 10.1136/adc.62.5.461.
- Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and Final Height After Treatment for Childhood Hodgkin Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18(3):272-276. doi: 10.1097/00043426-199608000-00007.
- Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer*. 2003;97(3):663-673. doi: 10.1002/cncr.11095.
- Uday S, Murray RD, Picton S, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):663-670. doi: 10.1111/cen.12815.
- Conceição FL, da Costa e Silva A, Costa AJL, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2014;26(11):1065-1070. doi: 10.1007/bf03345251.
- Gomez JM, Espadero RM, Escobar-Jimenez F, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):329-334. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01472.x.
- Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving Brain Tumors. *J Clin Endocr Metab*. 2003;88(2):611-616. doi: 10.1210/jc.2002-021180.
- Siviero-Miachon AA, Monteiro CMdC, Pires LV, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55(8):653-660. doi: 10.1590/s0004-27302011000800022.
- Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):480-487. PMID: 11208842.