

На правах рукописи



Рощина

Наталья Владимировна

**Комплексная оценка отдаленных последствий
противоопухолевого лечения детей и подростков**

Специальность: 14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Пунанов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Научный консультант:

Цырлина Евгения Владимировна

Кандидат медицинских наук, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкоэндокринологии

Официальные оппоненты:

Сусулева Наталья Александровна

доктор медицинский наук, профессор, ФГОУ ДПО «Российская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры детской онкологии

Турабов Иван Александрович

доктор медицинский наук ФГБОУ ВО «Северный Государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой детской хирургии

Ведущее научное учреждение:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита диссертации состоится « » декабря 2016 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 208.116.01. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д.70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ и на сайте центра

www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/.

Автореферат разослан « » _____ 2016г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

В.Ф. Мус

Актуальность темы

В настоящее время могут быть «излечены» до 60%-80% детей, страдающих злокачественными новообразованиями (Gatta G. et al., 2009; Mertens A.S. et al., 2007; Mauz-Körholz C. et al., 2015; Winther J.F. et al., 2015). В последние годы в иностранной литературе появляется все больше публикаций, касающихся отдаленных осложнений лечения у пациентов, получавших противоопухолевую терапию в детском возрасте. При этом ряд исследователей отмечают, что наиболее тяжелые поздние осложнения регистрируются у пациентов излеченных от лейкозов, опухолей центральной нервной системы, рецидивов новообразований и у больных высоких групп риска, получавших высокодозную химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (Armstrong G.T. et al., 2009; Frange P. et al., 2009). Стандартное химиолучевое и оперативное лечение, используемые у детей с опухолями семейства саркомы Юинга, остеосаркомой, нейрогенными опухолями, злокачественными лимфомами и другими новообразованиями, так же могут приводить к серьезным отдаленным последствиям (Gatta G. et al., 2009; Oeffinger K.S. et al., 2006). Но число публикаций, касающихся поздних осложнений у пациентов с солидными опухолями не так велико, а в отечественной литературе имеются лишь единичные работы (Васильева М.В. и соавт. 2011; Винокуров А.А. и соавт. 2011; Колыгин Б.А. и соавт. 2011; Белогурова М.Б. и соавт. 2014).

В целом, поздние осложнения противоопухолевого лечения могут затрагивать различные органы и системы: эндокринную (гипогонадизм, снижение фертильности, гипотиреоз, остеопороз, задержка роста), мочевыделительную (интерстициальные нефриты, хроническая почечная недостаточность и другие), сердечно-сосудистую (нейроциркуляторная дистония, нарушения проводимости, миокардиодистрофии, инфаркты), дыхательную (пневмофиброз, бронхоэктазы) и другие (Bagur J. et al., 2015; Landier W. et al., 2015; Sadurska E. 2015). Некоторые зарубежные исследователи отмечают, что 2/3 вылеченных пациентов имеет, по крайней мере, одно хроническое заболевание, а у 1/3 выявляются тяжелые, угрожающие жизни осложнения (Miyoshi Y. et al., 2008; Schwartz L.A. et al., 2010). Даже у больных, которые не имели в анамнезе рецидивов опухоли и не получали лучевой терапии, частота серьезных заболеваний, связанных с предшествующим лечением, во взрослом возрасте значительно выше, чем у не болевших (Schwartz L.A., et al., 2010). Представляется актуальным выявление у пациентов, имевших в детском возрасте противоопухолевое лечение, не только явной патологии, но и начальных отклонений в состоянии здоровья, которые могут привести в последующем к развитию хронических заболеваний.

В ряде исследований, отмечается возможность появления у пациентов изменений в состоянии тиреоидного гомеостата. Частота возникновения таких нарушений четко не определена. В зависимости от характера применяемого лечения тиреоидная патология наблюдалась от 21 до 50% больных (Miyoshi Y et al., 2008). При этом повреждение тиреоидного эпителия, по мнению ряда исследователей, развивается не только при попадании щитовидной железы в зону облучения, но и при проведении курсов химиотерапии содержащих алкилирующие препараты (Chow E. J. et al., 2009; Schmiegelow M. et al., 2003; Váróczy L. et al., 2002). Сроки возникновения тиреоидной патологии могут быть различными. Она может возникать на фоне проводимого лечения, в ранние сроки и через много лет после его окончания, а также до начала лечения (под влиянием самого заболевания).

У пациентов, получивших в детстве лечение по поводу онкологической патологии, могут возникать и нарушения состояния репродуктивной системы. Частота, тяжесть и сроки проявления изменений в репродуктивной системе могут колебаться в зависимости от возраста пациентов в момент выявления опухолевого процесса, вида новообразования и характера проводимого лечения (Chemaitilly W. et al., 2006; Mackie E. J. et al., 1996; Wallace W. H. B. et al., 1989). Есть мнения, что функция гонад страдает у 50% детей с онкологической патологией органов малого таза и у 25% при других видах опухолей (Schover L. R. et al., 2014).

Проведение противоопухолевого лечения может сопровождаться метаболическими нарушениями. Они являются одними из серьезных поздних осложнений у больных со злокачественными лимфомами и солидными новообразованиями. У этих пациентов могут наблюдаться все признаки, характеризующие развитие метаболического синдрома - повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к углеводам, развитие инсулинорезистентности, повышение уровня холестерина, триглицеридов и склонность к ожирению (Nuver J. et al., 2005; Talvensaari K. K. et al., 1996).

V. I. Franco с соавторами (2015) считают, что сердечно-сосудистые осложнения являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности среди излеченных в детстве от рака, после рецидивов и вторичных злокачественных опухолей. Через 30 лет после лечения злокачественных опухолей, у оставшихся в живых пациентов, в 15 раз чаще диагностируется хроническая сердечная недостаточность и в 8 раз чаще наступает смерть от сердечно-сосудистой патологии, чем среди населения в целом (Mertens A. C. et al., 2007; Oeffinger K. C. et al., 2006). В подтверждение возможности развития тяжелой сердечной патологии, у излеченных от опухолей пациентов, M. Ostański с соавторами (2002), несмотря на выявленные при обследовании минимальные изменения при ЭКГ,

приходят к заключению о необходимости дальнейшего наблюдения за этими пациентами.

В отечественной литературе имеются лишь крайне немногочисленные публикации, в которых анализируются поздние осложнения лечения у детей и подростков со злокачественными новообразованиями и, в основном, они касаются осложнений у пациентов с лейкозами и опухолями центральной нервной системы, при которых они наиболее тяжелы и выражены (Андреева Е.В. с соавт., 2004; Никитина Т.П. с соавт., 2004; Мазеркина Н.А. с соавт., 2007; Папуша Л.И. с соавт., 2008, 2012; Станчева Н.В., 2009). Исследований, в которых бы проводилась многосторонняя оценка поздних осложнений противоопухолевого лечения у пациентов с различными солидными опухолями и злокачественными лимфомами, практически, нет. Все вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Комплексная оценка частоты и тяжести отдаленных осложнений у пациентов, леченных в детском и подростковом возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных новообразований.

Задачи исследования

1. Провести комплексное амбулаторное обследование пациентов “излеченных” в детстве от злокачественных лимфом и солидных опухолей с оценкой состояния тиреоидного гомеостата, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем и метаболического статуса.
2. Определить частоту развития поздних осложнений специфического противоопухолевого лечения при различных новообразованиях и её корреляцию с возрастом, полом, используемыми методами лечения.
3. Изучить “вклад” химиотерапии и лучевой терапии в частоту и тяжесть поздних ятрогенных осложнений противоопухолевого лечения у детей.
4. Оценить семейный статус пациентов, “излеченных” от злокачественных лимфом и солидных опухолей в детском возрасте.
5. Определить длительность диспансерного наблюдения за пациентами, получавшими противоопухолевое лечение в детстве.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале в условиях одного стационара оценена частота и тяжесть развития поздних ятрогенных осложнений у пациентов с экстракраниальными солидными опухолями и злокачественными лимфомами. Показана корреляция развития поздних осложнений со стороны тиреоидной, репродуктивной систем и метаболического статуса с возрастом пациентов, в котором проводилось лечение, полом,

используемыми методами терапии и сроком, прошедшим с момента ее завершения. Определены группы больных с высоким риском нарушений фертильности после противоопухолевого. Показано, что исследование антимюллера гормона у женщин, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте, позволяет объективно оценить овариальный резерв, что может помочь планированию сроков беременности. Выяснено, что использование протокола СПб ЛХ 05 в лечении детей и подростков больных лимфомой Ходжкина позволяет существенно снизить частоту поздних осложнений со стороны щитовидной железы. Показана необходимость долгосрочного наблюдения онкологом, эндокринологом и кардиологом за пациентами, излеченными в детстве от злокачественных новообразований.

Практическая значимость

Показана связь поздних ятрогенных осложнений противоопухолевого лечения у детей не только с воздействием облучения, но и с использованием химиотерапии, в том числе не содержащей алкилирующих препаратов. Нарушения репродуктивной системы чаще встречаются у больных, леченных в детском возрасте по поводу нефробластомы, лимфомы Ходжкина и нейробластомы. Содержание антимюллера гормона в сыворотке крови наиболее полно отражает состояние овариального резерва у женщин, подвергавшихся противоопухолевому лечению в детском возрасте. Знание характера, частоты и тяжести отдаленных осложнений противоопухолевого лечения пациентов детского и подросткового возраста со злокачественными лимфомами и экстракраниальными солидными опухолями, поможет своевременному проведению адекватных профилактических мероприятий и улучшению качества жизни излеченных пациентов.

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, отделения трансплантации костного мозга у детей с онкологическими заболеваниями «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой» и могут быть использованы детскими врачами других онкологических стационаров страны.

Положения, выносимые на защиту

1. Специфическое противоопухолевое лечение злокачественных лимфом и солидных экстракраниальных опухолей у детей приводит в значительном числе случаев к поздним осложнениям со стороны тиреоидной, репродуктивной, сердечно-сосудистой систем и метаболического статуса.

2. Поздние патологические изменения тиреоидного гомеостата при лечении злокачественных новообразований у детей связаны не только с воздействием облучения, но и с использованием химиотерапии, в том числе не содержащей алкилирующих препаратов.
3. Поздние нарушения репродуктивной системы наиболее выражены у больных, получавших в детстве лечение по поводу нефробластомы, лимфомы Ходжкина и нейробластомы. Содержание антимюллера гормона в сыворотке крови наиболее полно отражает состояние овариального резерва у женщин, подвергавшихся противоопухолевому лечению в детском возрасте.
4. Пациенты, леченные в детском возрасте от злокачественных лимфом и солидных экстракраниальных опухолей, нуждаются в длительном (десятилетиями) наблюдении не только онкологом, но и эндокринологом, репродуктологом и кардиологом.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях и съездах: I-я научно – практическая конференция детских онкологов Северо-западного региона России: «Оценка отдаленных последствий специфического лечения детей и подростков со злокачественными новообразованиями». Санкт-Петербург, 21 сентября 2011 г; V съезд детских онкологов России: «Отдаленные последствия химиолучевой терапии у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных образований». Москва, 6 июня 2012 г; VII съезд онкологов России: «Оценка репродуктивной функции у женщин, подвергшихся противоопухолевой терапии в детском и подростковом возрасте». Санкт-Петербург, 11 сентября 2013 г; II-я Конференция детских онкологов Северо-западного региона России: «Поздние ятрогенные осложнения противоопухолевого лечения детей с лимфомами и солидными опухолями». Санкт-Петербург, 4 октября 2014 г; VI съезд детских онкологов России: «Отдаленные последствия специфического лечения детей со злокачественными лимфомами и солидными опухолями». Москва, 2 октября 2015г.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, 3 из них в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста и состоит из введения, описания материалов и методов, четырех глав, каждая из которых содержит обзор литературы, собственные результаты исследования и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал вклю-

чает 40 таблиц и 13 рисунков. Список использованной литературы содержит 203 источника, из них 23 отечественных и 180 зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования явились данные о 160 пациентах, леченных по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ в период с 1979г. по 2010г. Длительность диспансерного наблюдения за больными колебалась от 3 до 33 лет. Медиана наблюдения составлял $10,1 \pm 5,5$ лет. Возраст пациентов на момент заболевания колебался от 6 месяцев до 17 лет, составляя в среднем $7,7 \pm 3,0$ года. Возраст на время настоящего обследования составил от 4 до 36 лет (ср. $16,5 \pm 5,9$). Все 160 пациентов обследованы амбулаторно в поликлинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, с целью оценки функции тиреоидной, репродуктивной систем и метаболического статуса. У 29 пациенток дополнительно оценено функциональное состояние яичников. И у 40 из 160 была исследована функция сердечно-сосудистой системы.

Стандартное поликлиническое обследование включало: изучение анамнеза заболевания с регистрацией хронических болезней; сбор жалоб; врачебный осмотр с оценкой функциональных и косметических дефектов кожи, мягких тканей и опорно-двигательного аппарата; выполнение общего и биохимического анализа крови (с исследованием уровня общего белка, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, креатинина, мочевины, глюкозы, калия, кальция, натрия и хлора), УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, рентгенографию органов грудной клетки. По показаниям выполнялись УЗИ малого таза, КТ грудной клетки, КТ брюшной полости, МРТ различных частей тела и конечностей.

С целью оценки тиреоидной, репродуктивной системы и метаболического статуса у 160 пациентов в сыворотке крови методом ИФА определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), антител к тиреоидной пероксидазе (а/т ТПО), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (у девочек), тестостерона (у мальчиков) и пролактина. Определялось также содержание глюкозы (глюкозооксидазным методом), общего холестерина (ферментативным методом), триглицеридов (ферментативным колориметрическим методом) и бета-липопротеидов (турбометрическим методом). У пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ и НХЛ, исследовано содержание в сыворотке инсулина и рассчитан индекс

инсулинорезистентности НОМА [глюкоза натощак (ммоль/л)хинсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5].

Оценка функции гонад проведена дополнительно у 29 пациенток, леченных в детстве по поводу злокачественных опухолей и у 10 здоровых женщин (контрольная группа). Обследование включало определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. Пробы крови брали на 3-4 день менструального цикла (если цикл был сохранен). Во время противоопухолевого лечения возраст пациенток колебался от 3 до 17 лет (ср.10,5±3,2 года). Возраст на момент обследования колебался от 13 до 32 лет (ср.21,4±5,1лет). Все пациентки ретроспективно разделены на 2 группы (гр.) в зависимости от ранее проводимого лечения. В I гр. - включены 12 человек, получивших лишь программную ПХТ. С диагнозом НХЛ в этой группе было - 3 пациентки, опухоль Вильмса-5, нейробластома-3 и остеосаркома – одна больная. Вторую группу (II гр.) составили 17 больных, леченных сочетанием ПХТ и лучевой терапии. ЛХ страдали-10 пациенток, НХЛ-1, опухолью Вильмса-3, нейробластомой-2 и саркомой Юинга-одна пациентка. У двух больных II гр. в поле облучения входила область малого таза с яичниками, а у трех комбинированная терапия была дополнена ВДПХТ с ауто-ТГСК. В схемы ПХТ у 27 детей (кроме двух из I гр.) входили алкилирующие соединения. Распределение по стадиям заболевания было следующим: в I гр. - вторая стадия зарегистрирована у 6 пациентов, III и IV-у 6. Во II гр. - вторая стадия заболевания отмечена у шести, III и IV-у 11. Следует подчеркнуть, что из 27 пациентов получавших алкилирующие препараты, схемы у 13 пациентов содержали два и более алкилирующих агента. Их суммарные дозы колебались от 1485 до 48763 мг/м². Группу сравнения (контрольную группу) составили 10 молодых, считающих себя здоровыми женщин в возрасте от 25 до 35 лет (ср.25,1±1,1 года). Все имели нормальный менструальный цикл.

С целью оценки состояния сердечно – сосудистой системы дополнительно обследовано 40 пациентов, в том числе с ЛХ в анамнезе-11, опухолью Вильмса-7, саркомой Юинга-7, остеосаркомой-7, НХЛ-4, нейробластомой-2, раком носоглотки-два пациента. Средний возраст больных на момент начала специфической терапии и настоящего обследования составил 9,1±0,6 лет (8 мес.- 16 лет) и 15,8±0,9 лет (4 до 28 лет), соответственно. Средняя длительность наблюдения за больными 6,7±0,5 лет (от 3 до 17 лет). Мальчиков и девочек было по 20 человек. Обследование этих пациентов включало сбор жалоб, изучение анамнеза, измерение пульса и его характеристик, измерение артериального давления, выполнение электрокардиографии на аппарате «FUKUDA CARDIMAX FX-7302» и эхокардиографическое обследование на ультразвуковой установке Vivid 7.

С Лимфомой Ходжкина (ЛХ) в анамнезе обследовано 55 пациентов (ж-28 (50,9%), м-27 (49,1%). Возраст больных на момент лечения от 2 до 17 лет (ср.11,1±3,3года), на момент обследования 13 до 36 лет (ср. 22,7±5,0лет). Средняя длительность наблюдения 11,7±6,6 лет (3 до 33 лет). На момент начала лечения I и II стадия зарегистрирована – у 29 (52,7%) пациентов, III и IV – у 26 (47,3%) больных. Тип нодулярного склероза Grade II встречался – у 28 (50,9%) пациентов, нодулярный склероз Grade I – 16 (29,1%), смешанно-клеточный вариант - у 10 (18,2%) и в одном (1,8%) случае имел место тип лимфоидное преобладание. По протоколу СПб-ЛХ 05 пролечено 38 (69,1%) пациентов, из них пять по группе низкого риска, 16 по группе среднего риска и 10 больных по высокому риску. У 15 (27,3%) больных ЛХ в лечении использовался протокол DAL HD 90: двое больных лечены по низкой группе риска, 10 по средней и трое по высокой группе риска. У двух (3,6%) из 55 больных ЛХ индукционная терапия проводилась шестью курсами по схеме MOPP. С целью консолидации ремиссии у всех 55 пациентов проводилось облучение пораженных зон СОД составила от 18 до 40 Гр. У двух пациентов III группы риска, леченных по протоколу СПбЛХ консолидация ремиссии дополнена высокодозной полихимиотерапией с ауто –ТГСК.

Двадцать шесть пациентов получали в детстве специфическую терапию с диагнозом неходжкинская лимфома (НХЛ) (м-16 (61,54%), ж-10 (38,46%). Возраст на момент начала лечения колебался от 2 до 16 лет (ср. 9±3,5года), на момент обследования от 6 до 32 лет (ср. 17,9±6,6 лет). Средняя длительность ремиссии составила 9,4±6,3 лет (от 3 до 28 лет). На время начала противоопухолевого лечения II стадия заболевания диагностирована у 14 (53,8%) пациентов, III и IV- у 12 (46,2%) больных. При иммунофенотипировании В-клеточная лимфома отмечена у 21 (80,8%) пациента, Т-клеточная - у 2 (7,7%) и крупноклеточная анапластическая ALK позитивная лимфома -у трех (11,5%) больных. Оперативное пособие, как первый этап лечения, в объеме правосторонней гемиколэктомии выполнено у одного пациента. Диагностическая лапаротомия проведена у 4 больных, при этом в трех случаях биопсия опухоли (лимфатических узлов) сочеталась с аппендэктомией, а у одной больной дополнительно выполнена холецистэктомия с наложением гепатоеюностомы. У 22 (84,6%) из 26 пациентов с НХЛ в химиотерапевтическом лечении использованы стратегии протокола NHL-BFM 92. У 3 (11,5%) пациентов в индукции ремиссии проведены курсы полихимитерапии по схеме ACVP. У одного (3,8%) ребенка в лечении использована стратегия протокола ROG. Лучевая терапия на остаточные опухолевые массы, с целью консолидации ремиссии, проведена у 4 из 26 больных. Дозы лучевой терапии колебались от 25 до 40 Гр.

Лечение с диагнозом нефробластома получали 27 пациентов (м-12 (44,4%), ж-15(55,6%). Возраст на момент лечения составил от 9 месяцев до 11 лет (ср.4±2,5года), на момент обследования от 4 до 33 лет (ср.12,1±7,25лет). Средний срок полной ремиссии составил 8,2±6,0 (3-27 лет). На момент первичной диагностики опухоли II стадия зарегистрирована у 15 (55,6%) больных, III и IV- у 12 (44,4%) пациентов. Неоадьювантная полихимиотерапии проведена у всех 27 больных, в соответствии с условиями протокола SIOP 91-01. Схемы предоперационной химиотерапии у больных с I - III стадией процесса включали четырехнедельное введение винкристина и актиномицина Д в 1,2,3 и 15,16,17 день. У пациентов с IV стадией заболевания курс предоперационной полихимиотерапии увеличивался до шести недель и дополнялся адриабластином. Оперативное лечение в объеме нефруретерэктомии выполнено у всех пациентов. Дополнительно у 3 проведена парааортальная лимфодиссекция, у 9 биопсия парааортальных лимфатических узлов, у 4 адреналэктомия на стороне поражения. По результатам гистологического исследования опухоли лечение по группе промежуточного риска проведено у 18 пациентов, по группе высокого риска – у 9 больных. У 26 пациентов проведена адьювантная полихимиотерапия, а один из 27 детей, леченный в возрасте 9 месяцев, оставлен под динамическим наблюдением. Лучевая терапия на парааортальные лимфатические узлы и ложе опухоли в СОД от 20 до 40 Гр (в ср.32,2 Гр) выполнена у 8 пациентов, из них у 2 дополнительно проведена лучевая терапия на всю брюшную полость в СОД 20 Гр. У трех пациентов с метастазами в легкие при первичном обследовании, проведена лучевая терапия на легкие в СОД 12-15 Гр.

С диагнозом остеосаркома в анамнезе обследовано 10 пациентов (м-2, ж-8). Возраст на момент начала лечения составлял от 6 до 16 лет (ср.11,6±3,2 года), на момент обследования от 18 до 29 лет (ср.21,5±3,6 лет). Средняя продолжительность ремиссии составила 9,9±5,8 лет (от 5 до 23 лет). У всех пациентов первично диагностирована локализованная форма заболевания. Все получили цикловую полихимиотерапию по протоколу EORTC 80931, сочетанием доксорубицина и цисплатина. В неоадьювантном режиме проводилось 3-4 курса полихимиотерапии. После операции больные получали еще 2-3 курса аналогичной химиотерапии. Таким образом, общее число курсов доводилось до шести. Оперативное лечение проводилось на 10-12 неделе лечения. Органосохраняющие операции выполнены у 6 пациентов, калечащие у 4 больных.

С опухолями семейства саркомы Юинга обследовано 10 пациентов (м-5, ж-5). Возраст на начало лечения колебался от 4 до 17 лет (ср.11,1±4,2 года), на момент обследования от 11 до 24 лет (ср.8,5±4,2 года). Длительность клинической ремиссии колебалась от 3 до 16 лет (ср.7,5±4,2 года). Локализованная форма опухоли диагностирована у

четырёх больных, отдаленные метастазы выявлены у 6 пациентов. Специфическая терапия по протоколу Euro-EWING 99 проводилась у 8 пациентов, по модифицированному протоколу T9 у двух. Лечебная канва протокола EURO-EWING заключалась в первичном проведении 6 курсов химиотерапии по схеме VIDE. С целью консолидации ремиссии у четырех пациентов с локализованной формой заболевания проведено еще 8 курсов химиотерапии по схеме VAC. Стратегия лечения по протоколу T-9 включала проведение 4-5 семинедельных курсов полихимиотерапии (винкристин, циклофосфамид; адриабластин; актиномицин Д, блеоцин и низкодозный метотрексат). ВДХТ с ауто – ТГСК в качестве консолидации ремиссии получили 6 пациентов с распространённой формой заболевания, леченных по протоколу EURO-EWING 99. В режиме кондиционирования использованы бусульфан и мелфалан. Оперативное лечение в объеме широкой резекции или экстирпации пораженной кости выполнено у 5 пациентов. Лучевая терапия на первичный очаг проведена у 5 из 10 пациентов в СОД 48-56 Гр (ср.54Гр).

С нейробластомой в анамнезе обследовано 17 больных (м-9 (52,9%), д-8 (47,1%). Средний возраст на момент лечения составил $3,4 \pm 1,8$ года (от 6 мес. до 7 лет), на момент обследования $14,8 \pm 6,4$ года (от 5 до 28 лет). Сроки ремиссии колебались от 3 до 26 лет (ср. $11,4 \pm 6,4$ года). Вторая стадия заболевания диагностирована до начала лечения у 7 (41,2%) пациентов, III и IV- у 10 (58,8%) из них IVS - у 2 больных. Первичный опухолевый очаг наиболее часто располагался ретроперитонеально у 10 (58,8%) больных, при этом опухоль исходила из надпочечника в 6 случаях. У 4 (23,5%) больных опухоль локализовалась в заднем средостении, у трех (17,7%) в области таза. Все пациенты получали специфическую терапию по протоколу NB-90. У 16 (94,1%) использовался альтернирующий режим, в котором 3-5 курсов по схеме CADO чередовались с 3 - 4 курсами химиотерапии схемы VP/Carbo. Один ребенок из группы низкого риска, получил 4 курса химиотерапии по схеме CO. ВДХТ с ауто- ТГСК проведена у одного ребенка. Оперативное лечение выполнено у 15 пациентов, при этом опухоль удалена радикально у 9, а частично – у 6 больных. Лучевая терапия на опухоль или остаточные массы проведена у 6 пациентов. СОД облучения в среднем составила 25,4 Гр, на парааортальные лимфатические узлы - 32,5 Гр, на пахово-подвздошные лимфатические узлы и малый таз - 35 Гр.

Герминогенными опухолями в анамнезе страдали 10 пациентов (м-3, ж-7). Возраст на момент начала лечения колебался от одного до 14 лет (ср. $5,8 \pm 4,2$ года), на момент обследования от 4 до 19 лет (ср. $12, 8 \pm 4,8$ лет). Средняя длительность полной ремиссии составила $7,1 \pm 2,9$ года (3-12 лет). Первая и вторая стадия заболевания диагностированы у 6 (60%) пациентов, III и IV у 4 (40%) больных. Первичная опухоль локализова-

лась в малом тазу у 3 пациентов, в яичниках у 3, яичках у 2. Интракраниальное расположение опухоли отмечено у 2 детей. Специфическая терапия проводилась по протоколу TGM 90-95, при этом схемы ВЕР получили 5 пациентов, схемы РVВ -3, а схема VIP использована у 2 больных. Радикальное оперативное лечение в объеме тубовариоэктомии, орхифунгулэктомии, удаления опухоли крестцово-копчиковой локализации или хиазмально-селлярной области выполнено у всех десяти пациентов. Лучевая терапия на ложе опухоли проведена только у двоих больных с интракраниальным расположением новообразования, в СОД 54 Гр.

С морфологически верифицированной ретинобластомой обследовано 3 мальчика. Возраст на момент начала лечения составлял от одного до 3 лет (ср.1,8±1,2 года), на момент обследования от 6 до 11 лет (ср.9±3,0 года). Длительность полной ремиссии находилась в диапазоне от 5 до 10 лет (ср.7,6±3,0 лет). У всех детей первым этапом лечения выполнена энуклеация глазного яблока. По данным гистологического исследования во всех случаях было выявлено интраламнарное поражение зрительного нерва, и у 3 пациентов проведено по 4 курса полихимиотерапии по схеме CVC, а у одного больного схема химиотерапии включала винкристин и карбоплатин.

С диагнозом носоглоточный рак обследовано 2 пациента (м-1, ж-1). Возраст на момент лечения составил от 11 и 15 лет. Возраст на момент обследования был 18 и 24 года. Длительность ремиссии составила 3 и 13 лет. У обоих пациентов диагностирована вторая стадия заболевания. У одного ребенка проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме ACVP, у второго - 6 курсов полихимиотерапии по схеме PF. С целью консолидации ремиссии у обоих больных проведена лучевая терапия на носоглотку в СОД 56 и 60 Гр и регионарные лимфоузлы в СОД 39 и 51Гр.

Методы статистической обработки

Информация о пациентах заносилась в унифицированную карту-шифратор в программе «EXEL». Карта шифратор содержала 30 признаков. С ее помощью анализированы анамнестические, клинические, диагностические и морфологические данные, варианты программ лечения, исход заболевания и другие критерии.

Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ (Statistica 6,0 IBM и SPSS19) на персональном компьютере в операционной системе Windows 8. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовался непараметрический тест Манна-Уитли. Статистическую значимость динамики изменений количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. При анализе взаимосвязи различных признаков использовался корре-

ляционный анализ Спирмана и коэффициент корреляции Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Патология щитовидной железы и тиреоидного статуса в нашем исследовании регистрировалась с частотой от 5,8 до 26,9 %. При этом наиболее часто отмечалось наличие субклинического гипотиреоза, реже явного с клиническими проявлениями. Гипотиреоз чаще регистрировался после комбинированного химиолучевого лечения, когда в поле облучения попадала щитовидная железа (облучение шеи и/или средостения). Так было у больных ЛХ, у которых гипотиреоз выявлен в 16,4% случаев, при этом у всех пациентов в программе специфической терапии проводилась лучевая терапия на область шеи и средостения. В большинстве случаев СОД облучения составляла 25-30 Гр и более. Показатели уровня ТТГ в этой группе были наиболее высокими и достигали 18,8 мМЕ/л у мужчин и 12,2 мМЕд/л у женщин. Необходимо отметить, что шесть из 9 пациентов с ЛХ, у которых был выявлен гипотиреоз, получали специфическую терапию по схемам ОРРА/ОЕРА и СОРР протокола DAL HD 90, а у одного использовалась схема МОРР, то есть более чем у 70% больных с гипотиреозом лекарственная терапия содержала алкилирующие препараты. Два оставшихся из 9 больных с гипотиреозом, получали лечение по протоколу СПб ЛХ 05, в котором схемы химиотерапии не содержали алкилирующих препаратов, но у обоих была лучевая терапия в СОД на шейно-надключичные области 20 и 23 Гр и на средостение 20 и 25 Гр, то есть в дозах на 10-15 Гр ниже, чем у больных с гипотиреозом, получавших лечение по протоколу DAL HD 90. Нам представляется важным отметить в этом отношении и более длительный срок наблюдения за больными, леченными по протоколу DAL HD 90 и по схеме МОРР, который составил $18,5 \pm 3,6$ лет, тогда как у пациентов, леченных по протоколу СПбЛХ 05, средний срок наблюдения был существенно короче $-7,5 \pm 0,6$ года. На рисунке 1 представлена частота выявления гипотиреоза у пациентов, перенесших ЛХ в детском и подростковом возрасте, в зависимости от протокола лечения.

Развитие гипотиреоза чаще встречалось у больных, леченных по протоколу DAL HD 90 и схеме МОРР (40%), по сравнению с 5% у пациентов получивших терапию по протоколу СПб ЛХ- 05 (рис.1). Различия в частоте развития гипотиреоза в этих группах больных были статистически достоверны ($p=0,02$).

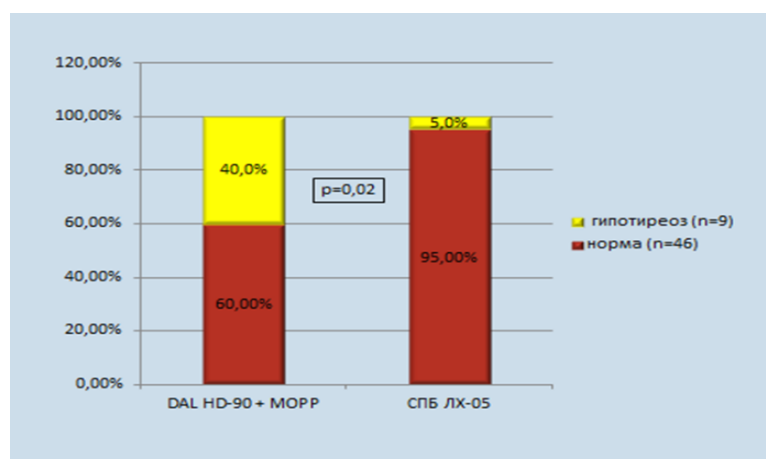


Рисунок 1. Частота гипотиреоза у больных ЛХ, в зависимости от лечебной программы.

У больных НХЛ субклинический гипотиреоз и опухоли щитовидной железы выявлены в 26,9% случаев (у 7 из 26 пациентов), то есть чаще, чем при ЛХ. Так, у одного пациента гипотиреоз был выявлен, после 7 лет клинической ремиссии (уровень ТТГ составил 16,7 мЕД/л). В программе комбинированного лечения использовалась цикловая химиотерапия по протоколу NHL-BFM 92 (СД алкилирующих препаратов-12000 мг/м²) и профилактическое облучение оболочек головного мозга в СОД 12 Гр. У четырех больных НХЛ выявлен субклинический гипотиреоз, уровень ТТГ у них был несколько ниже, по сравнению с пациентами страдавшими ЛХ и находился в диапазоне от 4,2 до 8,1 мЕД/л. Дозы алкилирующих агентов колебались от 2300 мг/м² до 12300 мг/м², а лучевая терапия на область шеи в СОД 30 Гр проведена у 3 пациентов. Оставшиеся два из семи пациентов с гипотиреозом, страдали новообразованиями щитовидной железы. У молодого мужчины 22 лет, через 9 лет после окончания химио-лучевой терапии, выявлена аденома щитовидной железы, по поводу которой выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия. В настоящее время пациент без признаков рецидива заболевания продолжает получать заместительную гормонотерапию. В программе лечения использовалась стратегия протокола NHL-BFM 92 для II группы риска (СД алкилирующих препаратов составила 5800 мг/м²), а СОД лучевой терапии на область шеи равнялась 35 Гр. Вторая пациентка обследована в возрасте 26 лет. Она проходила лечение с диагнозом лимфома Беркитта с поражением илеоцекального угла в возрасте 6 лет. В программе лечения проведена химиотерапия по протоколу NHL-BFM 90 для I группы риска (СД алкилирующих препаратов составила 3216 мг/м²) без использования лучевой терапии. Через 2 года бессобытийного наблюдения выявлен папиллярный рак щитовидной железы, по поводу которого выполнена экстирпация щитовидной железы с удалением близлежащих лимфатических узлов. Развитие папиллярного рака щитовидной железы в данном случае мы рассматриваем как первично множественную метакронную опухоль, хотя нельзя полностью исключить роль химиоте-

рапии в развитии второй опухоли, так как использовались, в том числе и алкилирующие препараты. В настоящее время пациентка наблюдается онкологом и эндокринологом (без признаков рецидива заболевания) и получает заместительную терапию L-тироксином.

Таким образом, у пациентов с НХЛ в анамнезе мы выявили сравнительно большее число больных с патологией щитовидной железы (26,9%), чем у пациентов ЛХ (16,4%). На рисунке 2 представлена частота развития гипотиреоза у пациентов ЛХ и НХЛ в зависимости от варианта лечения.

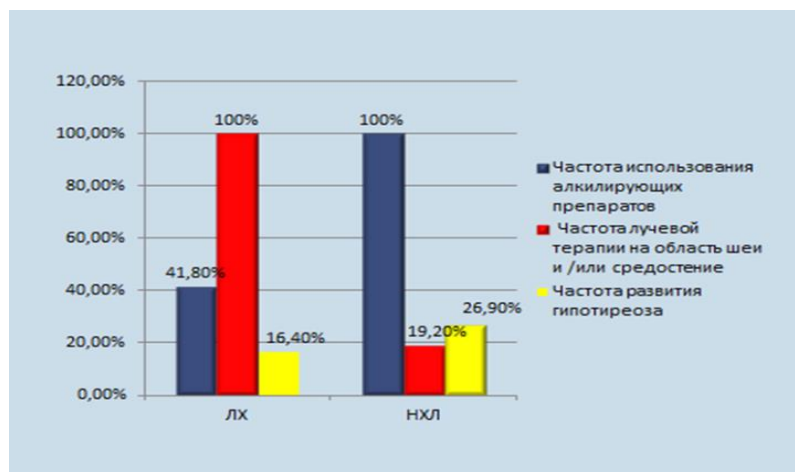


Рисунок 2. Частота развития гипотиреоза у больных ЛХ и НХЛ в зависимости от частоты использования облучения шеи и / или средостения и алкилирующих препаратов.

Лучевую терапию на шею и/или средостение получали все пациенты с ЛХ, тогда как алкилирующие препараты использовались у 41% больных, а патология щитовидной железы развилась в 16% случаев (рис 2). Среди больных НХЛ все получали сравнительно высокие дозы алкилирующих препаратов (суммарные дозы в пересчете на циклофосфан варьировали от 2300 мг/м² до 3933 мг/ м²), а лучевая терапия на шею и / или средостение проведена только в 19% случаев (у трех пациентов на область шеи СОД 35 Гр и у одного на оболочки головного мозга в СОД 12 Гр), но у всех пациентов, получавших облучение на область щитовидной железы, развились нарушения тиреоидного статуса. Различия в частоте развития гипотиреоза у пациентов ЛХ и НХЛ были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Применение одной лекарственной терапии или химиолучевого лечения, без облучения области шеи и/или средостения у пациентов НХЛ, нейробластомой и опухолью Юинга, так же в ряде случаев приводило к развитию гипотиреоза. Так, среди пациентов с нефробластомой выявлено 3 (11,5%) случая гипотиреоза, а среди пациентов с костными саркомами один больной. При этом уровень ТТГ был незначительно повышен до 4,889 мЕД/мл у пациентов перенесших нефробластому и до 4,832 мЕД/л у пациентки с остеосаркомой. Необходимо отметить, что лучевой терапии на область шеи, средостения

или головной мозг эти больные не получали, а алкилирующие препараты использованы только у одного из 4 больных. Среди 9 пациентов получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, у двух обнаружены явления гипотиреоза. У пациентки с нейробластомой через 14 лет стойкой клинической ремиссии уровень ТТГ составил 9,98 мЕД/л, а у пациентки с распространённой формой саркомы Юинга, выявлено увеличение титра антител к ТПО до 63,2 ЕД/мл, при нормальных значениях ТТГ и св Т4. Таким образом, наш опыт показывает, что использование алкилирующих препаратов, даже в высоких дозах режимов кондиционирования, далеко не у всех больных приводит к нарушению функции щитовидной железы.

Мы подтвердили наблюдения ряда онкологов, что у женщин подвергавшихся противоопухолевому лечению, повреждения щитовидной железы развиваются чаще, чем у мужчин. Независимо от вида опухоли и вида терапии нарушения тиреоидного статуса мы выявили у 14 (63,6%) лиц женского пола и лишь у 8 (36,1%) лиц мужского пола.

Таким образом, лучевая терапия на область шеи и/или средостение и в меньшей степени лекарственная терапия даже без использования алкилирующих препаратов могут вызывать нарушения в системе тиреоидного гомеостата, приводя к развитию явного или субклинического гипотиреоза. Очень важным нам представляется и тот факт, что у значительной части больных явления гипотиреоза имели субклинический характер. Это доказывает, что пациенты, получавшие противоопухолевое лечение должны находиться под наблюдением не только онколога, но и врача эндокринолога.

Нарушения репродуктивной функции у пациентов, леченных в детстве по поводу онкологических заболеваний, определяется главным образом характером проведенной терапии. Данные нарушения среди наших пациентов имели место, прежде всего, у больных нейробластомой - в 23,5% случаев, у пациентов с опухолью Вильмса - в 22,2 %, ЛХ-в 10,9% и НХЛ- в 3,8% случаев. В большинстве наблюдений гипогонадизм был связан с использованием лекарственной терапии и преимущественно алкилирующих препаратов. Так, среди 17 пациентов страдавших нейробластомой, у 4 выявлен гипогонадизм. Уровень ФСГ у них составил от 13,58 и 26,7 МЕд/л, а уровень ЛГ был повышен до 30 МЕд/л. СД алкилирующих препаратов колебались от 930 до 1404 мг/м² для циклофосфида и от 588 до 2106 мг/м² для карбоплатина. У одного ребенка проведена лучевая терапия на область левой орбиты в СОД 30 Гр, а еще один получил ВДХТ с ауто –ТГСК без использования алкилирующих препаратов. Тогда как у пациентов с ЛХ явления гипогонадизма можно связать еще с использованием лучевой терапии. Так, среди пациентов с ЛХ гипогонадизм выявлен у 4 женщин и 2 мужчин в возрасте от 23 до 36 лет. Уровень ФСГ у них колебался от 24 до 140 МЕд/мл, а ЛГ от 36 до 44 МЕд/мл. Все они получили химиолучевое лечение с использованием алкилирующих цитостатиков. Дозы алкилирующих препа-

ратов составили от 388,2 мг/м² до 18004 мг/м². Двоим из них выполнено облучение пахово-подвздошной области в СОД 41 Гр., в связи с этим у одной женщины отсутствует менструальный цикл, а у мужчины определяется низкий уровень тестостерона и наличие второй злокачественной опухоли в зоне лучевой терапии. На рисунке 3 представлена частота развития гипогонадизма в зависимости от наличия в схемах лечения алкилирующих агентов.

Явления гипогонадизма почти в 3 раза чаще встречались у пациентов, в схемах лечения которых, содержались препараты с алкильной группой (рис.3). Однако, и проведение лучевой терапии на пахово-подвздошный лимфатический коллектор, когда в поле лучевой терапии могли попадать гонады, тоже приводило к развитию гипогонадизма.

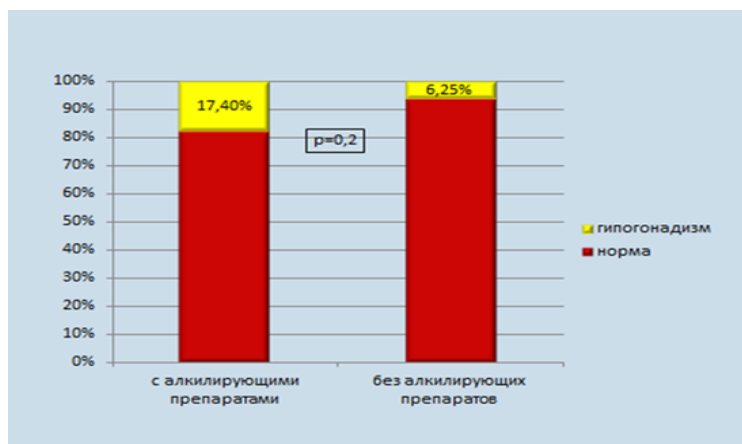


Рисунок 3. Частота возникновения гипогонадизма у пациентов ЛХ в зависимости от наличия в схемах ПХТ алкилирующих агентов.

На рисунке 4 представлены данные, о частоте гипогонадизма у пациентов страдавших злокачественными новообразованиями в детском и подростковом возрасте, в зависимости от проведения лучевой терапии.

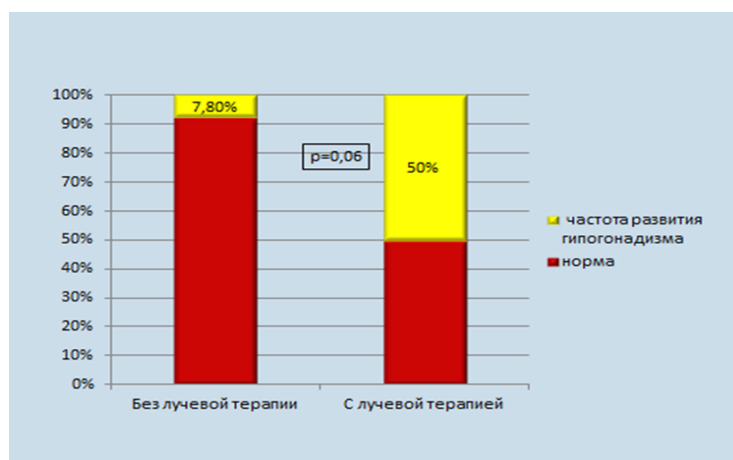


Рисунок 4. Частота гипогонадизма у пациентов с ЛХ в зависимости от проведения облучения пахово-подвздошных лимфоузлов.

Среди пациентов получивших облучение пахово-подвздошной зоны, гипогонадизм встречался в половине случаев, а у больных без облучения этих лимфатических коллекторов - лишь у 7,8 % при $p=0,06$.

Репродуктивная система мальчиков более чувствительна к действию облучения и химиотерапии и страдает в первую очередь за счет повреждения клеток Сертоли (клеток сперматогенеза), в то время, как гормон-продуцирующие клетки Лейдига более резистентны к повреждающему действию цитостатиков. В нашем исследовании мы оценивали только продукцию тестостерона, т.е. функцию клеток Лейдига. Важное наблюдение было сделано у пациентов, получавших лечение по поводу опухоли Вильмса. Выяснено, что дети, которые заболели до 5 летнего возраста, при обследовании в $10,7 \pm 1,9$ года имели более высокий уровень тестостерона (ср. $2,6 \pm 1,1$ нг/мл), чем мальчики, начавшие лечение в возрасте после 5 лет (ср. $0,3 \pm 0,2$ нг/мл) и обследованные в возрасте $13 \pm 3,2$ года. То есть повреждающее действие лечебных агентов проявилось сильнее у больных более старшего возраста.

В программе лечения пациентов с костными саркомами так же использовались алкилирующие препараты. У больных остеосаркомой применялся цисплатин (СД 600 мг/м^2), у больных саркомой Юинга-ифосфамид (СД 54000 мг/м^2), циклофосфан (СД 27000 мг/м^2) или сочетание ифосфамида с циклофосфаном у больных получавших адъювантные курсы протокола Euro-Ewing 99, однако нарушения репродуктивной функции выявлено только у двух больных. При этом у одной пациентки с опухолью Юинга подвздошной кости было проведено лечение с использованием алкилирующего препарата ифосфамид в СД 36700 мг/м^2 , циклофосфамида- 1600 мг/м^2 , облучения первичного очага в СОД 54 Гр (в поле облучения могли попадать гонады) и ВДПХТ содержащей еще два алкилирующих цитостатика – бусульфан и мелфалан. То есть, у больной к аменорее привел целый комплекс причин и было бы, наверное, странно, если бы фертильность у этой больной сохранилась. В то время как у 20 летнего юноши, леченного по поводу остеосаркомы и получившего за время лечения только сравнительно невысокую дозу цисплатина, это нельзя было сказать. На примере данного пациента мы хотим еще раз обратить внимание на важность наблюдения за больными, леченными в детстве от злокачественных опухолей. Ведь у этого пациента не было жалоб и наша находка, которая свидетельствует лишь о начальных проявлениях гипогонадизма, по сути, явилась случайной и очень важной для больного, у которого еще нет семьи и детей.

С целью более глубокого исследования репродуктивной функции, мы дополнительно **оценили овариальный резерв у 29 женщин** со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Аменорея зарегистрирована у 6 (20,7%) пациенток, при этом в 5

случаях больные получали ВДПХТ (бусульфан, мелфалан и высокие дозы винкристина и вепезида) или облучение органов малого таза. У одной из 6 пациенток аменорея развилась после сочетания ПХТ с использованием алкилирующего соединения-циклофосфана в дозе 4600 мг/м^2 и ЛТ (без облучения таза и парааортальных лимфатических узлов). У остальных 23 женщин имелся сохраненный менструальный цикл (у 22 регулярный и у одной нерегулярный). Необходимо отметить, что у части больных с сохраненным менструальным циклом также были выявлены нарушения в репродуктивной системе. Эти изменения касались уровней гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ. Средний уровень гонадотропинов отличался большим колебанием значений и недостоверной тенденцией к повышению содержания ФСГ и ЛГ по сравнению с контрольной группой. Содержание ингибина В у пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом, оказалось снижено как по среднему значению, так и по индивидуальным данным - у 10 (43,5%) из 23 пациенток оно было ниже 55 пг/мл . Наиболее выраженное снижение ингибина В до $17,8 \pm 11,2 \text{ пг/мл}$ отмечено только у женщин с аменореей. Как известно, ингибин В синтезируется в гранулёзных клетках растущих антральных, а не примордиальных фолликулов, поэтому оценка овариального резерва по содержанию этого показателя не могла быть точной.

На наш взгляд, наиболее объективным показателем овариального резерва может служить содержание в сыворотке крови АМГ, который вырабатывается гранулезными клетками яичников, и уровень его не зависит от фазы менструального цикла и гипоталамо-гипофизарной регуляции. Мы отметили незначительное снижение среднего уровня АМГ у пациенток с сохраненным менструальным циклом ($3,3 \pm 0,6 \text{ нг/мл}$) по сравнению с контрольной группой ($3,7 \pm 0,5 \text{ нг/мл}$) и делать какие-то выводы по этому факту мы считаем преждевременным. Однако выявлено достоверное снижение уровня АМГ у пациенток с сохраненным менструальным циклом ($1,4 \pm 0,4 \text{ нг/мл}$), заболевших в возрасте старше 15 лет. Именно эти молодые женщины должны быть отнесены в группу риска наступления ранней менопаузы. В нашем исследовании, практически, все схемы ПХТ содержали алкилирующие соединения, но больные с III и IV стадиями получали более высокие суммарные дозы этих препаратов (ср. $19022 \pm 1018,2 \text{ мг/м}^2$) по сравнению с пациентами I и II стадий (ср. $5464 \pm 1072,4 \text{ мг/м}^2$). Этим мы объясняем статистически достоверное снижение уровня АМГ у пациентов с III-IV стадией заболевания ($1,9 \pm 0,2 \text{ нг/мл}$) по сравнению с больными со II стадией ($4,3 \pm 1 \text{ нг/мл}$) при $p < 0,05$. Следует отметить, что в этих двух группах имелось одинаковое число пациентов старше 15 лет (среди больных со II стадией их было 25%, а с III-IV стадиями - 23,5%). Полученные нами результаты свидетельствуют о значении не только возраста, в котором проводится лечение, как

фактора, определяющего чувствительность репродуктивной системы к повреждающим воздействиям, но и высоких доз алкилирующих цитостатиков.

Таким образом, можно заключить, что эндокринный статус пациенток находящихся в длительной ремиссии, после полученной в детстве противоопухолевой терапии должен находиться под постоянным и длительным контролем. Важно исследование уровня гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и особенно АМГ. Последний наиболее полно отражает состояние овариального резерва, прогнозируя риск развития ранней менопаузы. Оценка состояния овариального резерва позволяет выявить скрытые нарушения репродуктивной системы и при необходимости проводить таким больным соответствующую корригирующую терапию. Особенного внимания требуют пациенты женского пола, получившие гонадотоксичные препараты в возрасте 15 лет и старше.

Анализ состояния метаболического статуса ни в одном случае не выявил истинной гипергликемии с уровнем глюкозы ≥ 7 ммоль/л. Однако у ряда больных, получавших в детском возрасте лечение по поводу опухоли Вильмса, ЛХ, НХЛ и остеосаркомы мы зарегистрировали тенденцию к повышению уровня гликемии, исходя из представлений, что содержание сахара равное или превышающее 5,5 ммоль/л может быть первым и наиболее ранним признаком нарушения углеводного обмена. Среди наших пациентов у молодых мужчин с ЛХ и НХЛ в анамнезе, независимо от того, в каком возрасте они начали лечение, а также у молодых женщин со злокачественными лимфомами, получивших лечение в возрасте до 10 лет и младше, отмечалась тенденция к более высокому содержанию инсулина ($11,8 \pm 2,2$ мЕд/л), и соответственно к более высокому индексу инсулинорезистентности НОМА ($2,7 \pm 0,7$).

Вторым показателем, характеризующим метаболический статус, который, как выяснилось, также имел тенденцию к повышению, оказался индекс массы тела. Относительно повышенные его значения отмечены у лиц, леченных в детстве по поводу остеосаркомы (у женщин - $26,5 \pm 2,0$, у мужчин - $31,7 \pm 12,8$) и нейробластомы (от 25,45 до 29,44). В нашем исследовании не выявлено различий в метаболическом статусе у пациентов с НХЛ в зависимости от возраста и пола. Можно отметить лишь определенную связь показателей метаболического статуса и возраста пациентов на момент начала лечения. Так, у девочек, заболевших в возрасте $8,5 \pm 3,0$ года и обследованных в возрасте $13,0 \pm 2,5$ года, имелась тенденция к более высокому уровню инсулина ($15,0 \pm 8,0$ мЕд/мл) и индексу НОМА ($3,9 \pm 3,4$). Тогда как у девушек, обследованных после 18 лет (ср. возраст $23,7 \pm 2,0$ лет) эти показатели были ниже (различия статистически не достоверны).

При обследовании состояния сердечно-сосудистой системы у 40 пациентов, получавших лечение в детском возрасте по поводу различных новообразований, нару-

шения работы сердца зарегистрированы у 6 из 40 больных, то есть у 15% пациентов. Нарушения включали пульмональную регургитацию 1-2ст., истончение межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана 1ст., дистрофические изменения миокарда левого желудочка, но ни в одном случае мы не выявили тяжелых осложнений. Сравнительно небольшое число больных с кардиологическими осложнениями противоопухолевого лечения мы связываем с несколькими причинами. Во-первых, в исследовании не было ни одного больного с суммарной дозой антрациклинов, превышающей общепризнанное пороговое значение в $450-500\text{мг/м}^2$ и у большинства больных доза этих препаратов в среднем составляла $180\pm 22,8\text{мг/м}^2$ (от 20 до $422,5\text{мг/м}^2$). Кроме того, длительность наблюдения за нашими пациентами была сравнительно короткой - медиана составила $6,7\pm 0,5$ лет. Следующим фактором, который мог повлиять на низкую частоту и тяжесть сердечных осложнений, мы считаем использование дексразоксана в схемах ПХТ у 6 из 40 пациентов. Кумулятивная доза антрациклинов именно у этих шести больных была существенно выше средней во всей группе и колебалась от 325 до 422,5, составляя в среднем $392\pm 15,5\text{мг/м}^2$. Надо отметить, что у этих пациентов были и несколько большие сроки наблюдения - от 8 до 12 лет (ср. $9,7\pm 0,6$ года). Лишь у одного из этих шести пациентов отмечено дистрофические изменения миокарда левого желудочка через 8 лет после лечения локализованной формы остеосаркомы большеберцовой кости в возрасте 13 лет. У остальных изменений при ЭКГ и эхоКГ выявлено не было.

Среди 40 обследованных больных, у 15 пациентов проведена лучевая терапия, при которой в поле облучения попадало сердце, но и у них мы не нашли тяжелых кардиальных осложнений. Этот факт мы связываем с относительно невысокой средней дозой облучения, составляющей 35 Гр и небольшим сроком наблюдения за этими больными ($6,7\pm 0,5$ года). При этом подавляющее большинство из 15 больных, а именно 11 человек, получали терапию по поводу ЛХ и в их лечении не использовались антрациклиновые антибиотики. Несмотря на сравнительно низкую частоту и тяжесть изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у наших обследованных пациентов, мы считаем необходимым проводить длительное наблюдение за излеченными от опухолей, поскольку могут появляться и нарастать не только сердечно-сосудистые, но и ятрогенные осложнения со стороны других органов и систем.

Выводы

1. Лечение злокачественных лимфом и солидных экстракраниальных опухолей у детей в 40,6% случаев приводит к поздним осложнениям тиреоидного, метаболического

статуса, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем, при среднем сроке наблюдения $10,5 \pm 5,5$ лет.

2. Патологические изменения тиреоидного гомеостата (гипотиреоз, вторые опухоли) у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу неходжкинских лимфом выявлены в 26,9%, лимфомы Ходжкина - в 16,4% и нефробластоме - в 11,5% наблюдений. Изменения могут быть связаны только с химиотерапией, содержащей алкилирующие препараты или без них.

3. Частота нарушений тиреоидного гомеостата у пациентов с лимфомой Ходжкина, леченных по протоколу СПб ЛХ 05, не содержащему алкилирующих препаратов, составила 5,3% и была существенно ниже, чем у больных, получавших терапию по протоколу DAL HD 90 и схеме MOPP (40%), при $p=0,001$.

4. Нарушения репродуктивной системы наиболее часто отмечаются у пациентов, получавших в детстве лечение по поводу нефробластомы (29,6%), лимфомы Ходжкина (17,9%) и нейробластомы (14,8%). Среди пациентов с опухолью Вильмса в анамнезе, повреждение гонад наблюдалось у лиц мужского пола, начавших специфическое противоопухолевое лечение в возрасте 5 лет и старше. Уровень тестостерона у них через $6,75 \pm 3,4$ года после окончания лечения составил в среднем $0,3 \pm 0,2$ нг/мл, против $2,6 \pm 1,1$ нг/мл у пациентов, леченных в возрасте младше 5 лет ($p < 0,05$).

5. Содержание антимюллера гормона в сыворотке крови наиболее полно отражает состояние овариального резерва у женщин, подвергавшихся противоопухолевому лечению в детском возрасте. Существенно более низкий овариальный резерв (АМГ- $1,4 \pm 0,35$ нг/мл) имели женщины, которые лечились в возрасте 15 лет и старше по сравнению с пациентками, лечеными в 10-15 лет (АМГ- $4,4 \pm 1,1$ нг/мл) и в возрасте младше 10 лет (АМГ $3,4 \pm 0,8$ нг/мл) при $p < 0,05$.

6. Поздние нарушения метаболического статуса после противоопухолевого лечения детей и подростков со злокачественными лимфомами и экстракраниальными солидными опухолями наиболее часто встречались у пациентов с неходжкинскими лимфомами, нефробластомой и костными саркомами (у 26,9%, 22,2% и 20,0% больных соответственно).

7. Нарушения фертильности у женщин, связанные с использованием облучения области таза и высокодозной химиотерапии, проявляются в короткий срок после окончания лечебного воздействия. Снижение репродуктивной функции, обусловленное проведением стандартной химиотерапии с алкилирующими препаратами и без них, проявляются через годы и десятилетия и может быть диагностировано при динамическом обследовании.

8. Пациенты, леченные в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей, нуждаются в длительном, исчисляемом десятилетиями, многопрофильном наблюдении онкологом, эндокринологом, репродуктологом и кардиологом.

Практические рекомендации

Все пациенты перенесшие лечение злокачественных опухолей в детском и подростковом возрасте, должны находиться под динамическим наблюдением онколога, эндокринолога, репродуктолога и кардиолога. По окончании лечения пациенты должны наблюдаться в соответствии с общепринятыми стандартами, на 1 году 1 раз в 3 месяца, на 2 году 1 раз 4 месяца, на 3 году 1 раз в 6 месяцев а далее не реже чем 1 раз в 12 месяцев на протяжении последующих десятилетий. В обследование специалистами следует включать: УЗИ щитовидной железы, содержание в сыворотке крови гормонов щитовидной железы (св.Т3, св.Т4, ТТГ) и глюкозы. При нарушениях менструального цикла необходимо определять уровни гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и эстрадиола, а и АМГ.

В особенном внимании, с целью выявления нарушения функции щитовидной железы, нуждаются пациенты, перенесшие лечение злокачественных лимфом в детском и подростковом возрасте, если вариант лечения сочетал комбинированное химио-лучевое лечение с облучением на области шеи и/или средостение с использованием высоких доз алкилирующих препаратов.

В группу высокого риска нарушений фертильности должны входить девушки, начинающие противоопухолевое лечение злокачественных лимфом и солидных экстракраниальных опухолей в возрасте 15 лет и старше, а так же лица мужского пола с нефробластомой, начавшие специфическое лечение в возрасте 5 лет и старше. Определение антимюллера гормона у женщин, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте, позволяет объективно оценить овариальный резерв, что может помочь планированию сроков беременности.

Использование протокола СПб ЛХ 05 в лечении детей и подростков с лимфомой Ходжкина позволяет существенно снизить частоту поздних ятрогенных нарушений функции щитовидной железы.

Список опубликованных работ

1. Сафонова С.А., Цырлина Е.В., Рощина Н.В., Пунанов Ю.А., Берштейн Л.М. Эндокринные нарушения у пациентов, леченных в детском возрасте от злокачественных опухолей// Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, 1-4 октября 2010 г. Душанбе.-2010. -С.306.

2. Roschina N.V., Safonova S.A., Tsyrlina E.V., Kazantsev I.V., Punanov Y.A., Berstein L.M. The role of endocrine status in childhood cancer survivors in a quality of life evaluation// Cellular therapy and transplantation. -2010.-Vol.3, No.9. -P.102.
3. **Цырлина Е.В., Сафонова С.А., Рощина Н.В., Берштейн Л.М., Пунанов Ю.А. Эндокринный статус пациентов, леченных в детстве по поводу злокачественных опухолей //Детская онкология. -2011.- № 3-4. -С. 55-65.**
4. Safonova S.A., Tsyrlina E.V., Roschina N.V., Punanov Y.A. Late endocrine complications in childhood Hodgkin's disease survivors// 1st International symposium on childhood, adolescent, and young adult Hodgkin's lymphoma, Arlington, VA, USA, May 12-14, 2011.
5. Сафонова С.А., Рощина Н.В., Цырлина Е.В., Пунанов Ю.А., Берштейн Л.М. Гафтон Г.И. Малинин А.П. Отдаленные последствия лечения нефробластомы (опухоли Вильмса) в детском возрасте// Материалы I-й научно-практической конференции детских онкологов Северо-западного региона России «Инновационные технологии в детской онкологии: достижения и перспективы», 21 сентября 2011г, Санкт-Петербург, 2011.-С.125-26.
6. **Цырлина Е.В., Рощина Н.В., Сафонова С.А., Порошина Т.Е., Бояркина М.П., Пунанов Ю.А., Берштейн Л.М. Состояние эндокринной системы у пациентов, получивших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте// Детская онкология. -2012. -№1-2.- С.91-99.**
7. **Рощина Н.В.**, Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Мельник Л.И., Шугинова Т.И., Морозова Е.В. Оценка отдаленных кардиотоксических осложнений у пациентов, леченных в детском и подростковом возрасте по поводу злокачественных новообразований. Материалы V съезда детских онкологов России, 5-7 июня 2012 г, Москва.- Детская онкология. - 2012, №3 доп. -С.36.
8. **Рощина Н.В.** Отдаленные последствия химиолучевой терапии у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований// Вопросы онкологии. – 2013. – Vol.59, № 3. – С.1004-1005.
9. **Рощина Н.В., Цырлина Е.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Берштейн Л.М., Костромина Е.В., Малинин А.П., Морозова Е.В. Оценка овариального статуса у женщин, получивших противоопухолевую терапию в детском и подростковом возрасте// Вопросы онкологии.- 2014. -Vol.60, № 3. -Р.360-365.**
10. Цырлина Е.В., Рощина Н.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Берштейн Л.М. Эндокринная патология как следствие специфического лечения детей и подростков со злокачественными опухолями// Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. 16-18 сентября 2014г, Казань. -Евразийский онкологический журнал. -2014, №3. -С.916.
11. Цырлина Е.В., Рощина Н.В., Сафонова С.А., Берштейн Л.М., Пунанов Ю.А. Состоя-

ние щитовидной железы у пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу злокачественных новообразований// Материалы конференции «Современные проблемы и достижения детской онкологии». 3 октября 2014г, Санкт-Петербург. -2014. -С.103-105.

Список сокращений

ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе

АМГ - антимюллеров гормон

ВДХТ с ауто-ТГСК - высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

ИМТ - индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛТ - лучевая терапия

ЛХ - лимфома Ходжкина

НОМА - индекс инсулинорезистентности

НХЛ - неходжкинские лимфомы

СвТ4 - свободный тироксин

СТГ - соматотропный гормон

ТТГ - тиреотропный гормон