ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им Н.Н. Петрова»

Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Рощина

Наталья Владимировна

Комплексная оценка отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей и подростков

Специальность: 14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Ю.А. Пунанов

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Е.В. Цырлина

Санкт-Петербург 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…….....5

ВВЕДЕНИЕ……...……9

ГЛАВА I. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ…….....14

1.1.Характеристика пациентов, включенных в исследование……,.....15

1.2.Характеристика и методы лечения пациентов лимфомой Ходжкина…...……...17

1.3.Характеристика и методы лечения пациентов неходжкинскими лимфомами…19

1.4. Характеристика и методы лечения пациентов нефробластомой….....21

1.5. Характеристика и методы лечения пациентов костными саркомами.....….....23

1.6.Характеристика и методы лечения пациентов нейробластомой……..……...25

1.7. Характеристика и методы лечения пациентов герминогенными опухолями……..……..…….....25

1.8. Характеристика и методы лечения пациентов ретинобластомой…….....….....26

1.9. Характеристика и методы лечения пациентов с диагнозом рак носоглотки…….....26

1.10. Методы исследования эндокринного и метаболического статуса…...…….....27

1.11. Исследование функционального состояния яичников…….…...……...27

1.12. Обследование сердечно – сосудистой системы……...……29

1.13. Оценка результатов и статистические методы…..……...31

ГЛАВА II. ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАТА У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕНЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

2.1. Современное состояние проблемы (обзор литературы)...……...…….....32

2.2. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе.…….……...37

2.3. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе……..……...…….....41

2.4. Результаты обследования пациентов солидными и эпителиальными опухолями в анамнезе…….....45

2.4.1. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов нефробластомой в анамнезе……...……...…….……45
2.4.2. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов костными саркомами в анамнезе…….……....46
2.4.3. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов нейробластомой в анамнезе……..…….....48
2.4.4. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе……..…….……....49
2.5. Обсуждение полученных результатов……...50
ГЛАВА III. ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕНЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
3.1. Современное состояние проблемы (обзор литературы)……...……..53
3.2. Результаты обследования репродуктивной системы пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе……...……...……...65
3.3. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе……..…….....70
3.4. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов нефробластомой и нейробластомой в анамнезе……..……..…..71
3.5. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов костными саркомами в анамнезе……..……..……...……..78
3.7. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе……...….....80
3.8. Обсуждение полученных результатов…….....81
3.9. Результаты обследования овариального резерва…….……83
3.10. Обсуждение результатов….……..…….....…...87
ГЛАВА IV. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕНЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
4.1.Современное состояние проблемы (обзор литературы)…….……..90

4.2. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе…….....94
4.3. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе……..…….....98
4.4. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов нефробластомой в анамнезе…….....100
4.5. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов костными саркомами в анамнезе……..…….……...……....102
4.6. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов нейробластомой в анамнезе…….……..…..104
4.7. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе……105
4.8. Обсуждение полученных результатов…….108
ГЛАВА V. ОСЛОЖНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧЕНЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
5.1 Современное состояние проблемы (обзор литературы)…….....110
5.2.Результаты обследования сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу злокачественной опухоли..…..……..114
5.3. Обсуждение полученных результатов…….....117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...119
ВЫВОДЫ……..……..123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..…...124
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ…….....124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……...126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а/т 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

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛПВП – холестерин - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – холестерин - липопротеиды низкой плотности

ЛТ - лучевая терапия

ЛХ - лимфома Ходжкина

МРТ - магнитно-резонансная томография

HOMA - индекс инсулинорезистентности

НХЛ - неходжкинские лимфомы

ПХТ - полихимиотерапия

СвТ4 - свободный тироксин

СТГ - соматотропный гормон

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

СОД - суммарная очаговая доза

ABVD - адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

BEACOPP – блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфан, винкристин, прокарбозин, преднизолон

BEAM - кармустин, этопозид, цитозар, алкеран

BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин

CADO - циклофосфамид, адриабластин, винкристин

CCSS - Childhood Cancer Survivor Study

ChlVPP - хлорамбуцил, винбластин, прокарбозин и преднизолон

COPP - циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон

CVC - циклофосфамид, вепезид, карбоплатин

MOPP - мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон

OPPA - онковин, прокарбазин, преднизолон, адриабластин

PVB – цисплатин, винбластин, блеомицин,

VAC - винкристин, актиномицин, циклофосфамид

VAMP - винбластин, доксорубицин, метотрексат, преднизолон

VBVP - винбластин, блеомицин, вепезид, преднизолон

VIDE - винкристин, ифосфамид, доксорубицин, вепезид

VIP - этопозид, ифосфамид, цисплатин

VP/Carbo - этопозид, карбоплатин

ACVP - адриабластин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон

Референсные значения исследуемых показателей в сыворотке крови в лабораториях «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава РФ»

Показатель	Единицы измерения	Референсный диапазон
ТТГ	мЕД/л	0,3-4,0
Свободный Т4	пмоль/л	9,0-23,2
А/Т к ТПО	МЕд/мл	< 30
ФСГ	МЕд/л	Фолликулиновая фаза (2,8-11,3) Овуляторная фаза (5,8-21,0) Лютеиновая фаза (1,2-9,0) Менопауза (> 30,0)
ЛГ	МЕд/л	Фолликулиновая фаза (1,1-11,6) Овуляторная фаза (17,0-77,0) Лютеиновая фаза (0-14,0) Менопауза (> 20,0)
Эстрадиол	пмоль/л	Фолликулиновая фаза (0-587) Овуляторная фаза (124-1468) Лютеиновая фаза (99-502) Менопауза (0-80)
Тестостерон	нг/мл	2,4-12,0
Прогестерон	нг/мл	Фолликулиновая фаза (0,2-1,4) Лютеиновая фаза (4,0-25,0) Менопауза (0,1-1,0)
Пролактин	мМЕд/л	40-550
АМГ	нг/мл	> 45
Ингибин В	нг/мл	2,1-7,3
Глюкоза	мМоль/л	3,6-6,0
Инсулин	мЕд/л	3,0-25,0
Холестерин	мМоль/л	3,6-6,5
Триглицериды	мМоль/л	0,43-1,8
ß - Липопротеиды	Ед/л	200-350

Показатель	Единицы измерения	Референсный диапазон
ИМТ		16 и менее - выраженный дефицит массы тела 16-18,5 - дефицит массы тела 18,5-24,99 - норма 25-30 - избыточная масса тела 30-35 - ожирение I степени 35-40 - ожирение II степени 40 и более - ожирение III степени
Индекс HOMA	глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5.	< 2,7

Введение

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 преимущественно 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 (Андреева Е.В. и соавт. 2004; Никитина Т.П. и соавт. 2004; Мазеркина Н.А. и соавт. 2007; Папуша Л.И. и сооавт., 2012; Станчева Н.В. 2009; 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 (Васильева М.В. и соавтр 2011; Винокуров А.А. и соавтр. 2011; 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 (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 (нейро-циркуляторная 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, развиваются 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 развития 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 и соавт. (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 подтверждении возможности развития тяжелой сердечной патологии, у излеченных от опухолей пациентов, M. Ostański с соавторами (2002), выявив лишь минимальные изменения при ЭКГ, делают заключение о необходимости дальнейшего наблюдение за этими пациентами.

В отечественной литературе имеются лишь крайне немногочисленные публикации, в которых анализируются поздние осложнения лечения 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. 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

Определение частоты и тяжести отдаленных осложнений со стороны щитовидной железы, метаболического статуса, репродуктивной и сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших в детстве лечение злокачественных лимфом и экстракраниальных солидных опухолей.

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 воз-

растом пациентов, в котором проводилось лечение, полом, используемыми методами терапии и сроком, прошедшим с момента ее завершения. Определена группа больных с высоким риском нарушений фертильности у девочек. Показано, что исследование антимюллерова 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 ятрогенные осложнения противоопухолевого лечения у детей 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 антимюллерова 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.

Основные 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. Со-

держание антимюллерова 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 2015 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоял: в сборе информации о больных и их специфическом лечении; осмотре и обследовании пациентов в поликлинике; в систематизации данных обследования, математической и статистической обработке материала; анализе полученных результатов в сравнении с данными специальной литературы; изложении результатов исследования в печатном виде.

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

Глава I

Материал и методы

1.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

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 1979 г. по 2010 г. Длительность диспансерного наблюдения за больными колебалась от 3 до 33 лет. Медиана наблюдения составлял 10,1 ± 5,5 лет. Все 160 пациентов обследованы амбулаторно в поликлинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Характеристика пациентов в зависимости от морфологической формы заболевания, пола и возраста на момент начала специфического лечения и проведения настоящего обследования представлена в табл.1.

Как видно из табл.1 наибольшие группы больных были представлены пациентами с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, нефробластомой и нейробластомой, составившие соответственно 34,36%, 16,25%, 16,9% и 10,6% от общего числа обследованных.

Частота различных нозологических форм практически повторяет частоту этих новообразований в структуре детской онкологической заболеваемости (Мерабишвили В.М. с соавт., 2014). Возраст пациентов на момент заболевания колебался от 6 месяцев до 17 лет, составляя в среднем 7,7 ± 3,0 года. Возраст на время настоящего обследования составил от 4 до 36 лет (ср. 16,5 ± 5,9). Длительность ремиссии находилась в диапазоне от 3 до 33 лет и в среднем составляла 10,1 ± 5,5 лет.

Необходимо подчеркнуть, что все пациенты приходили в поликлинику НИИ онкологии им Н.Н. Петрова самостоятельно, соблюдая рекомендации лечащих врачей о необходимости динамического наблюдения после окончания лечения, или обращались за помощью с какими-либо жалобами.

Стандартное поликлиническое обследование включало: изучение катамнеза 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.

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от диагноза, пола и возраста на начало специфического лечении и время обследования.

Диагноз	Абс. число пациентов в (%)	Пол муж/жен (М:Ж)	Возраст на момент заболевания в годах (ср.значения)	Возраст на момент обследования в годах (ср.значения)	Длительность ремиссии в годах (ср.значения)
Лимфома Ходжкина	55 (34,38%)	27/28 (1:1)	2-17 (11 лет 1мес)	13-36 (22 года 7мес)	3-33 (11лет 7 мес.)
Неходжкинские лимфомы	26 (16,25%)	16/10 (1,6:1)	2-16 (9 лет)	6-32 (17 лет 9 мес.)	3-28 (9 лет 4 мес.)
Нефробластома	27 (16,88%)	12/15 (1:1,3)	9 мес.-11 (4года)	4 до 33 (12лет 1мес.)	3-27 (8 лет 2 мес.)
Нейробластома	17 (10,6%)	9/8 (1,1:1)	6мес.-7 (3года 4мес)	5-28 (14 лет 8мес.)	3-26 (11лет 4 мес.)
Герминогенные опухоли	10 (6,25%)	3/7 (1:2.3)	1-14 (5лет 8 мес.)	4-19 (12 лет 8мес.)	3-12 (7 лет 1 мес.)
Остеосаркома	10 (6,25%)	2/8 (1:4)	6-16 (11 лет 6мес)	18-29 (21год 5мес.)	5-23 (9 лет 9 мес.)
Саркома Юинга /PNET	10 (6,25%)	5/5 (1:1)	4-17 (11 лет 1мес)	11-24 (18 лет 5 мес.)	3-16 (7лет 5мес.)
Ретинобластома	3 (1,89%)	3/0 (1:0)	1-3 (1год 8мес.)	6-11 (9лет)	5-10 (7 лет 6 мес.)
Носоглоточный рак	2 (1,25%)	1/1 (1:1)	11-15 (13 лет)	18-24 (20 лет)	3-13лет (8лет)
Всего:	160 (100%)	78/82 (1:1,05)	6мес.-17 (7лет 7мес.)	4-36 (16 лет 5мес.)	3-33 (10лет 1 мес.)

1.2. Характеристика и методы лечения пациентов лимфомой Ходжкина

Лимфомой Ходжкина (ЛХ) в анамнезе обследовано 55 пациентов (девочек – 28 (50,9%), мальчиков – 27 (49,1%). Возраст больных на момент лечения колебался от 2 до 17 лет, средний составил 11,1 ± 3,3года. Возраст на момент обследования колебался от 13 до 36 лет, при этом средний возраст составлял 22,7 ± 5,0лет. Все больные находилась в состоянии полной ремиссии от 3 до 33 лет (средняя длительность 11,7 ± 6,6). На момент начала специфического лечения I стадия ЛХ зарегистрирована у 3(5,45%) пациентов, II – у 26 (47,3%), III – у 14 (8,75%) и IV – у 12 (21,8%) больных. У всех диагноз был подтвержден гистологически: преобладал тип нодулярного склероза Grade II – у 28 (50,9%) пациентов, нодулярный склероз Grade I отмечен у 16 (29,1%), смешанно-клеточный вариант - у 10 (18,2%) и в одном случае (1.8%) имел место тип лимфоидное преобладание.

Распределение больных лимфомой Ходжкина в зависимости от протоколов лечения и числа курсов индукционной полихимиотерапии представлено в таблице 2.

Как видно из табл. 2, по протоколу СПб-ЛХ 05 пролечено 38 пациентов, из них 5 пациентов низкой группы риска получили 2 курса по схеме VBVP (винбластин 6мг/м^2 в 1 и 8 день, блеомицин 10мг/м^2 в 1 день, вепезид 100мг/м^2 с 1 по 5м день, преднизолон 40мг/м^2 с 1 по 8 день). У 16 больных второй группы риска проведено 4 курса полихимиотерапии в альтернации схем VBVP/ABVD (ABVD - адриамицин 25 мг/м^2 1 и 15 день, блеомицин 10 мг/м^2 1 и 15 день, винбластин 6 мг/м^2 1 и 15 день, дакарбазин 375 мг/м^2 в 1 и 15 день). 10 пациентов стадированных в высокую группу риска получили 6 курсов полихимиотерапии по схеме VBVP/ABVD. У семи пациентов из III группы риска, леченных в 2008-2010 годах, индукция ремиссии проводилась с использованием схемы BEACOPP (базовый) (этопозид 100 мг/м^2 с 1 по 3 день в/в, адриамицин 25 мг/м^2 1 день в/в, циклофосфаимид 650 мг/м^2 1 день в/в, блеомицин 10 мг/м^2 8 день в/в, винкристин 1,4 мг/м^2 8 день в/в, прокарбазин 100мг мг/м^2 с 1 по 8 день через рот, преднизолон 40 мг/м^{2}с 1 по 14 день внутрь).

У 15 пациентов лимфомой Ходжкина в лечении использовался протокол DAL HD - 90. Двое больных низкой группы риска получили 2 курса полихимиотрапии по схеме OPPA (винкристин 1.5мг/м^2 1, 8 и 15 день в/в, прокарбазин 100 мг/м^2 с 1 по 15 день и преднизолон 60 мг/м^2 с 1 по 15 день через рот, доксорубицин 40 мг/м^2 в 1 и 15 день в/в). У 10 пациентов средней группы риска индукционная терапия содержала 4 курса: 2 OPPA (OEPA у мальчиков) и 2 COPP (COPP – эндоксан 500 мг/м^{2}в 1 и 8 день в/в, винкристин 1,5 мг/м^{2}в 1 и 8 день в/в, прокарбазин 100 мг/м^2 и преднизолон 40 мг/м^2 с 1 по 15 день через рот). Пациенты высокой группы риска получили 6 курсов полихимиотерапии: 2 курса OPPA и 4 COPP.

Таблица 2

Характеристика лечебных программ у больных с лимфомой Ходжкина.

Лечебный протокол	Число курсов индукционной терапии и схема	Абс. число пациентов (%)
Протокол DAL HD -90		
Гр. риска I	2 курса OPPA	2 (13,3%)
Гр. риска II	2 курса OPPA+ 2 COPP	8 (53,4%)
	2 курса OEPA+ 2 COPP	2(13,3%)
Гр. риска III	2 курса OPPA+ 4 COPP	3 (20%)
Всего:		15 (27,3%)
Схема MOPP	6 курсов MOPP	2 (3,6%)
Протокол Спб-ЛХ 05		
Гр. риска I	2 курса VBVP	5 (13,2%)
Гр. риска II	4 курса VBVP/ABVD	16 (42,1%)
Гр. риска III	6 курсов VBVP/ABVD	10 (26,3%)
	6 курсов BEACOPP	7 (18,4%)
Всего:		38 (69,1%)
Всего:		55 (100%)

В исследование включены и двое больных, которые лечились до эры «протокольного лечения». Индукционная терапия у них проводилась шестью курсами по схеме MOPP (мустарген 6 мг/м^{2}в 1 и 8 день в/в, винкристин 1,5 мг/м^2 в 1 и 8 день в/в , прокарбазин 100 мг/м^2 и преднизолон 40 мг/м^2 с 1 по 15 день через рот).

С целью консолидации ремиссии у всех 55 больных с лимфомой Ходжкина проводилось облучение пораженных зон. В табл. 3 представлены дозы лучевой терапии на первично пораженные зоны, в зависимости от группы риска.

Как видно из табл. 3, у пациентов II и III групп риска в обоих протоколах СОД на шейные лимфатические узлы и средостение были выше, чем у пациентов первых групп риска. В тоже время минимальные дозы облучения были на 5-10 Гр выше у больных, леченных по протоколу СПб ЛХ- 05. Суммарные дозы лучевой терапии на парааортальные и паховоподвздошные лимфатические узлы у пациентов II и III группы риска были значительно выше (на 10 – 20 Гр) при использовании протокола СПб-ЛХ 05.

Таблица 3

Дозы лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от группы риска и используемого протокола лечения

Протокол Группа риска (число больных)	Суммарная доза облучения в Гр			
	Шейные л/у	Средостение	Парааортальные л/у	Пахово-подвздошные л/у
DAL-HD - 90				
Гр. риска I (2)	25-35Гр	25-30Гр	-	-
Гр.риска II(10)	18-35Гр	25-36Гр	20-22Гр	-
Гр.риска III(3)	18-35Гр	25-30Гр	14-26Гр	16-18Гр
СПб ЛХ - 05				
Гр. риска I (5)	20-22Гр	20-25Гр	-	-
Гр.риска II(16)	30-35Гр	30-35Гр	35-36Гр	-
Гр.рискаIII(17)	35-38Гр	35-40Гр	30-40Гр	35-40Гр

У двух пациентов III группы риска, леченых по протоколу СПб-ЛХ 05 консолидация ремиссии дополнена высокодозной полихимиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В режиме кондиционирования использована схема BEAM (кармустин 300 мг/ м^2 в 7день, этопозид 200 мг/ м^2 с 7 по 4 день).

1.3. Характеристика и методы лечения пациентов неходжкинскими лимфомами

Двадцать шесть пациентов получали в детстве специфическую терапию с диагнозом неходжкинская лимфома (НХЛ). Соотношение по полу составило м : ж = 1,6: 1. Мальчиков было - 16 (61,54%), девочек – 10 (38,46%). Возраст на момент начала лечения варьировал от 2 до 16 лет (ср. 9 ± 3,5года). Возраст на момент обследования колебался от 6 до 32 лет (ср. 17,9 ± 6,6 лет). Средняя длительность ремиссии, у этих пациентов составила 9,4 ± 6,3 лет (от 3 до 28 лет). На время начала противоопухолевого лечения II стадия заболевания диагностирована у 14 (53,9%) пациентов, III – у 7(26,9%), IV- у 5 (19,2%) больных. Во всех случаях диагноз неходжкинской лимфомы подтвержден морфологически. При иммунофенотипировании В-клеточная лимфома выявлена - 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 (3,8%) пациента. Диагностическая лапаротомия проведена у 4 больных, при этом в трех случаях (11,5%) биопсия опухоли (лимфатических узлов) сочеталась с аппендэктомией, а у одной больной дополнительно выполнена холецистэктомия с наложением гепатоеюностомы.

У 22 (84,6%) из 26 больных с НХЛ в лечении использованы стратегии протокола NHL-BFM 92 (табл.4). При этом у 21 использована В – клеточная "ветка", а у одного - Т-клеточная. У 3 из 26 пациентов в индукции ремиссии проведены 6 курсов полихимитерапии по схеме ACVP (винкристин 1,4 мг/м^2 в 1 и 8 день, циклофосфамид 400 мг/м^2 с 1 по 4 день, адриабластин 40 мг/м^2 во 2 день, преднизолон 60мг/м^2 с 1 по 8 день). У одного ребенка в лечении использована стратегия протокола POG. Лучевая терапия на остаточные опухолевые массы, с целью консолидации ремиссии, проведена у 5 (19,2%) больных, из них двое лечены по протоколу NHL-BFM 92, один получал схему ACVP и один схемы протокола POG. Дозы лучевой терапии колебались на носоглотку от 25 до 30Гр, на шейно-надключичные и подключичные лимфоузлы от 30 до 40 Гр, на аксиллярные лимфоузлы 36 Гр. Средостение не облучалось ни в одном случае

Таблица 4

Стратегия протокола NHL-BFM 92 для В - клеточных и крупно - клеточных ALK- позитивных лимфом

Группы риска / Недели	0	1	3	5	7	9	11
Гр. риска I	V	A	B				
Гр. риска II	V	A	B	A	B	(A	B)
Гр. риска III	V	AA	BB	AA	BB	AA	BB
Поражение ЦНС и костного мозга	V	AAz	BBz	CC	AAz	BBz	CC

Примечание: V – профаза: преднизолон 30 мг/м^2 с 1 по 5 день, циклофосфамид 200 мг/м^2 с 1 по 2 день. А – блок А: метотрексат 500 мг/м^2 в 1 день, циклофосфамид 200 мг/м^2 с 1 по 5 день, вепезид 165 мг/м^2 и цитозар 300 мг/м^2 в 5 день, дексаметазон 10 мг/м^2 с 1 по 5 день. В – блок В: метотрексат 500 мг/м^2 в 1 день, циклофосфамид 200 мг/м^2 с 1 по 5 день, доксорубицин 25 мг/м^2 4 и 5 день, дексаметазон 10 мг/м^2 с 1 по 5 день. АА – блок АА: метотрексат 1000 мг/м^2 в 1 день, ифосфамид 800 мг/м^2 с 1 по 5 день, вепезид 100 мг/м^2 в 4 и 5 день, цитозар 150 мг/м^2 №2 4 и 5 день, дексаметазон 10 мг/м^2 с 1 по 5 день. ВВ – блок ВВ: метотрексат 1000 мг/м^2 в 1 день, винкристин 1,5 мг/м^2 в 1 день, циклофосфамид 200 мг/м^2 с 1 по 5 день, доксорубицин 25 мг/м^2 4 и 5 день, дексаметазон 10 мг/м^2 с 1 по 5 день. СС- блок СС: винкристин 1,5 мг/м^2 в 1 день, цитозар 2000мг/м^2 №2 в 1 и 2 день, вепезид 150 мг/м^2 с 3 по день. ААz – блок

AAz : метотрексат 1000 мг/м^2 в 1 день, ифосфамид 800 мг/м^2 с 1 по 5 день, вепезид 100 мг/м^2 в 4 и 5 день, цитозар 150 мг/м^2 № 4 и 5 день, дексаметазон 20 мг/м^2 с 1 по 5 день. ВВ – блок ВВz: метотрексат 1000 мг/м^2 в 1 день, винкристин 1,5 мг/м^2 в 1 день, циклофосфамид 200 мг/м^2 с 1 по 5 день, доксорубицин 25 мг/м^2 4 и 5 день, дексаметазон 20 мг/м^2 с 1 по 5 день.

1.4. Характеристика и методы лечения пациентов нефробластомой

Лечение с диагнозом нефробластома получали 27 пациентов (табл.1). Лиц мужского пола было 12 (44,4%), женского – 15 (55,6%). Возраст на момент начала лечения колебался от 9 месяцев до 11 лет (ср. 4 ± 2,5года). Возраст на момент обследования варьировал 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 – у 3 (11,1%), IV- у 9 (33,3%) пациентов. У всех больных с целью морфологической верификации диагноза до начала лечения выполнена аспирационная биопсия из опухоли и получено цитологическое подтверждение диагноза. Неоадъювантная полихимиотерапии проведена у всех 27 больных. Длительность предоперационной химиотерапии колебалась от 4 до 6 недель в зависимости от стадии заболевания, в соответствие с условиями протокола SIOP - 91-01 (Европейского международного общества детских онкологов). Схемы предоперационной химиотерапии у больных с I - III стадией процесса включали препараты: винкристин 1,5мг/м^2 в 1, 8, 15, 22 день и актиномицин Д 15 мкг/кг в 1, 2 и 3 и 15, 16 и 17 дни. У пациентов с IV стадией заболевания курс предоперационной полихимиотерапии увеличивался до шести недель (винкристин 1,5мг/м^2 в 29 и 36 день , актиномицин Д 15 мкг/кг в 29, 30 и 31 дни, а также использовался адриабластин в дозе 50 мг/м^2 в 8 и 36 день).

Оперативное лечение в объеме нефруретерэктомии выполнено у всех 27 пациентов. Кроме этого у 3 больных выполнена парааортальная лимфодиссекция, у 9 - биопсия парааортальных лимфатических узлов, у 4 - адреналэктомия на стороне поражения. По результатам гистологического исследования опухоли и условиям послеоперационной стратификации протокола SIOP 91-01, с целью консолидации ремиссии, лечение по группе промежуточного риска проведено - у 18 пациентов, по группе высокого риска – у 9 больных. У 26 из 27 пациентов проведена адъювантная полихимиотерапия, 20 получили полихимиотерапию по схеме винкристин, доксорубицин и актиномицин Д в стандартных дозах (табл. 5), шестерым из группы высокого риска, проведена четырехкомпонентная полихимиотерапия сочетанием вепезида, карбоплатина, доскорубицина и ифосфамида (табл. 6). Учитывая благоприятный гистологический вариант опухоли и радикальный объем оперативного пособия, один из 27 детей с опухолью Вильмса, леченный в возрасте 9 месяцев, оставлен под динамическим наблюдением. На время обследования больной жив, находится в полной клинической ремиссии в течение 46 месяцев.

Лучевая терапия на парааортальные лимфатические узлы и ложе опухоли в СОД от 20 до 40 Гр (в среднем 32,2 Гр) выполнена у 8 (30,7%) из 27 пациентов, из них 2 (7,4%) 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.

Таблица 5

Схема химиотерапии для группы промежуточного риска у пациентов с опухолью Вильмса.

Название препарата	Разовая доза	Недели											
		1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	14	15
										17	18	20	21
										23	24	26	27
Космеген	45мкг/кг		+			+			+	+		+	
Викристин	1,5 мг/м^2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
адриабластин	50 мг/м^2		+						+			+	

Для пациентов с нефробластомой группы среднего риска (табл.5) использовалась трехкомпонентная схема полихимиотерапии: винкристин в дозе 1,5мг/м^2 вводился в/в струйно еженедельно с 1 по 8 неделю, далее в 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26,и 27 недели. Актиномицин Д проводился в/в капельно в виде часовой инфузии из расчета 45мкг/кг или по 15мкг/кг в течении 3 дней (в зависимости от требований протокола) во 2, 5, 8, 11, 14, 17 и 20 недели; адриабластин - 50мг/м^2 в/в капельно в течение 4 часов вводился в 2, 8, 14, 20 и 26 неделю до достижения суммарной дозы 325мг/м^2.

Таблица 6

Схема химиотерапии для группы высокого риска у пациентов с опухолью Вильмса.

Название Препарата	Разовая доза	Недели											
		1	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34
Этопозид	150 мг/м^2		+++		+++		+++		+++		+++		+++
Карбоплатин	200 мг/м^2		+++		+++		+++		+++		+++		+++
Циклофосфамид	450 мг/м^2	+++		+++		+++		+++		+++		+++	
Адриабластин	50 мг/м^2	+		+		+		+		+		+	

У 6 пациентов с нефробластомой группы высокого риска (табл.6), использована четырехкомпонентная химиотерапия в альтернации препаратов этопозид 150 мг/м^2, карбоплатин

200 мг/м^2 в течении 3 дней в\в инфузии в 4, 10, 16, 22, 28 и 34 недели и циклофосфамида 450 мг/м^2 в/в капельно в течении 3 дней и в/в введения адриамицина 50 мг/м^2 в 1, 7, 14, 19, 25 и 31 неделю.

1.5. Характеристика и методы лечения пациентов с костными саркомами

С диагнозом остеосаркома обследовано 10 пациентов. Лиц мужского пола было двое и женского 8 человек (м : ж = 1: 3). Возраст на момент начала лечения составлял от 6 до 16 лет, (ср. 11,6 ± 3,2 года). Возраст у пациентов на момент обследования колебался 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, и диагноз подтвержден гистологически. Все больные получили цикловую полихимиотерапию по протоколу EORTC 80931 сочетанием доксорубицина 25 мг/м2 в/в, капельно в 1,2 и 3 день и цисплатина 100 мг/м^2 в/в, капельно в 1 день курса. В неоадъювантном 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 (удаление опухоли с резекцией близлежащего сустава и замещением дефекта эндопротезом - у 3, резекция кости с аутопластикой дефекта малоберцовой костью - у 3). Калечащая операция в объеме ампутации конечности выполнена у 4 пациентов.

С опухолями семейства саркомы Юинга обследовано 10 пациентов (м - 5, ж - 5). Возраст на начало лечения колебался от 4 до 17 лет и средний составлял 11,1 ± 4,2 года. Возраст на момент обследования составлял 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). При первичной диагностике локализация опухоли в костях нижних конечностей отмечена – у 5 пациентов, в костях таза – у 2, костях плечевого пояса у трех (лопатка – у 2, ключица – у 1). Локализованная форма опухоли диагностирована у четырех больных, отдаленные метастазы выявлены - у 6 пациентов.

Специфическая терапия по протоколу Euro-EWING - 99 проводилась у 8 пациентов, по модифицированному протоколу Т9 у двух (табл. 7). Лечебная канва протокола EURO-EWING заключалась в первичном проведении 6 курсов химиотерапии по схеме VIDE (ифосфамид 3 г/м^2 в 1-3 день, винкристин 1,5 мг/м^2 в первый день, доксорубицин 20 мг/м^2 и вепезид 100 мг/м^2 в 1-3 день). С целью консолидации ремиссии у четырех пациентов, с локализованной формой заболевания, продолжена стандартная химиотерапия и проведено 8 курсов по схеме VAC (винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день, актиномицин Д 0.75 мг/м^2 с 1 по 2 день, циклофосфамид 1500 мг/м^2 в 1 и 2 день). Высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации ремиссии получили 6 пациентов с распространённой

формой заболевания, из них у четырех при первичном обследовании выявлены отдаленные метастазы, у одной пациентки имела место центральная (осевая) локализация первичной опухоли и еще у одного больного размеры первичного очага превышали 300 $см^3$. В режиме кондиционирования использованы бусульфан 150 $мг/м^2$ с минус 6 по минус 3 день, мелфалан 140 $мг/м^2$ в минус второй день. Оперативное лечение в объеме широкой резекции или экстирпации пораженной кости выполнено у 5 пациентов. Лучевая терапия на первичный очаг с целью консолидации ремиссии проведена у 5 пациентов в СОД 48 – 56 Гр (ср. 54 Гр). Стратегия лечения по модифицированному протоколу Т-9 включала проведение двух индуктивных семинедельных курсов полихимиотерапии (табл.7).

Таблица 7

Схема лечения больных с саркомой Юинга по модифицированному протоколу Т-9.

Название Препарата	Разовая доза	Недели						
		1	2	3	4	5	6	7
Винкристин	1,5 $мг/м^2$	+	+	+	+	+	+	
Циклофосфамид	800 $мг/м^2$ (500$мг/м^2$)	+			+++			+
Адриабластин	20 $мг/м^2$	+++						+++
Актиномицин Д	15 мкг/кг				+++			
Блеоцин	10 $мг/м^2$				+++			
Метотрексат	12 $мг/м^2$	+++						+++

Винкристин из расчета 1,5 $мг/м^2$ вводился еженедельно, в/в струйно; циклофосфамид – 800 $мг/м^2$ однократно в 1 и 8 неделю курса и в течении 3 дней подряд в дозе 500 $мг/м^2$ 4 неделю в/в капельно; адриабластин по 20$мг/м^2$, в/в капельно, вводился в 1-3 дни, в 1 и 7 неделю; актиномицин Д по 15 мг/кг в/в капельно и блеоцин по 10 $мг/м^2$ в/в струйно в 4 неделю, в течение 3 дней подряд, низкодозный метотрексат (12 $мг/м^2$) в течении 3 дней подряд в 1 и 7 неделю. После двух семинедельных курсов полихимиотерапии у обоих пациентов, леченных по протоколу Т-9, проведено хирургическое пособие в объеме широкой резекции пораженной кости. И у одного из них лечение первичного очага дополнено лучевой терапией в СОД 54 Гр. В адъювантном режиме больные получали еще 3-4 семинедельных курса химиотерапии. Высокодозная терапия у этих пациентов не использовалась.

1.6. Характеристика и методы лечения пациентов нейробластомой

Нейробластомой в анамнезе обследовано 17 больных (м - 9 (52,9%), д – 8 (47,1%). Средний возраст на момент лечения составил 3,4 ± 1,8 года (от 6 месяцев до 7 лет). Возраст на момент обследования колебался от 5 до 28 лет (ср.14,8 ± 6,4 года). Сроки ремиссии варьировали от 3 до 26 лет и составляли в среднем 11,4 ± 6,4 года. Вторая стадия заболевания диагностирована до начала лечения у 7 (41,2%) пациентов, III – у 6 (35,3%), IV- у 4 (23,5%) пациентов (из них IVS - у 2 (11,8%). У всех диагноз подтвержден по данным цитологического исследования, после выполнения аспирационной биопсии опухоли или мазков – отпечатков биоптатов. Гистологическая верификация нейробластомы выполнена у 12 (70,6%) пациентов.

Первичный опухолевый очаг наиболее часто располагался ретроперитонеально у 9 (52,9%) больных, при этом опухоль исходила из надпочечника в 6 (35,3%) случаях. У 4 (23,5%) больных опухоль локализовалась в заднем средостении, у трех (17,6%) в области таза.

Все пациенты получали специфическую терапию по Европейскому протоколу NB-90. У 16 (94,1%) использовался альтернирующий режим, в котором 3-5 курсов по схеме CADO (циклофосфамид по 300 мг/м^2 с 1 по 5 день, адриабластин 600 мг/м^2 в 5 день, винкристин 1,5 мг/ м^2 в 1 и 5 день) чередовались с 3 - 4 курсами химиотерапии схемы VP/Carbo (карбоплатин 200 мг/м^2 и этопозид 150 мг/м^2 с 1 по 3 день). Один ребенок из группы низкого риска, получил 4 курса химиотерапии по схеме CO (эндоксан 5 мг/кг с 1 по 5 день, винкристин 0,05 мг/кг в 1 день). Высокодозная полихимиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проведена у одного (5,9%) из 17 детей с нейробластомой. В режиме кондиционирования использовано сочетание высоких доз вепезида и винкристина.

Оперативное лечение выполнено у 15 из 17 пациентов, при этом опухоль удалена радикально у 9 (60%), а частично – у 6 (40%) больных.

Лучевая терапия на опухоль или остаточные массы проведена у 6 (35,3%) из 17 больных. СОД на остаточные опухолевые массы в забрюшинной области колебалась от 19 до 35 Гр (ср. 25,4 Гр), СОД на парааортальные лимфатические узлы - от 30 до 35 Гр (ср. 32,5 Гр), на паховo-подвздошные лимфатические узлы и малый таз от 30 до 39,5 Гр (ср. 35 Гр).

1.7. Характеристика и методы лечения пациентов герминогенным опухолями

Герминогенными опухолями страдали 10 пациентов. Трое лиц мужского пола (30%) и 7 женского обследованы в состоянии полной ремиссии. Возраст на момент начала лечения у этих больных колебался от одного до 14 лет, составляя в среднем 5,8 ± 4,2 года. Возраст на момент обследования варьировал от 4 до 19 лет (ср. 12, 8 ± 4,8 лет). Средняя длительность полной

ремиссии составила 7,1 ± 2,9 года (3 - 12 лет). Гистологическое исследование опухоли выполнялось у всех пациентов. Первая стадия на момент начала заболевания диагностирована у 3 (30%) больных, II - у 3 (30%), III – у 2 (20%) и IV- 2 (20%) пациентов. Первичная опухоль в малом тазу локализовалась - у 3 (30%) пациентов, у 3 (30%) в яичниках, у 2 (20%) пациентов - яичках, интракраниальное расположение опухоли отмечено - у 2 (20%) детей. Специфическая терапия проводилась протоколу TGM 90-95 при этом схемы BEP (цисплатин 20 мг/м^{2}с 4 по 8 день, этопозид 80 мг/м^2 с 1 по 3 день, блеомицин 15 мг/м^2 с 1 по 3 день) получали 5 пациентов, схемы PVB (винбластин 3 мг/м^2 с 1 по 2 день, блеомицин 15 мг/м^2 с 1 по 3 день, цисплатин 20 мг/м^2 с 4 по 8 день) – 3 пациента а схема VIP (этопозид 75 мг/м^2 с 1 по 5 день, ифосфамид 3000 мг/м^{2}с 1 по 2 день, цисплатин 20 мг/м^2 с 1 по 5 день) использована у 2 больных. Радикальное оперативное лечение выполнено у всех 10 пациентов, включенных в данное исследование. Из них у 3 (30%) проведена тубовариоэктомия, у двух (20%) орхфуникулэктомия, у трех (30%) - удаление опухоли крестцово-копчиковой локализации и у двух (20%) иссечена опухоль хиазмально-селлярной области. Лучевая терапия на ложе опухоли проведена только у двоих больных с интракраниальным расположением новообразования, СОД у обоих составила 54 Гр.

1.8. Характеристика и методы лечения пациентов ретинобластомой

С морфологически верифицированной ретинобластомой обследовано 3 мальчика. Возраст на момент начала лечения колебался от 1 до 3 лет (ср. 1,8 ± 1,2 года). Возраст на момент обследования составил в среднем 9 ± 3,0 года (6 - 11 лет). Длительность полной ремиссии находилась в диапазоне от 5 до 10 лет, средняя составляла 7,6 ± 3,0 лет. У всех детей первым этапом лечения выполнено оперативное пособие в объеме энуклеации глазного яблока. По данным гистологического исследования во всех случаях было выявлено интраламинарное поражение зрительного нерва, и у 3 пациентов проведено по 4 курса полихимиотерапии по схеме CVC (циклофосфамид 400 мг/м^2 с 1 по 5 день, вепезид 100 мг/м^2 с 1 по 5 день, карбоплатин 500мг/м^2 в 5 день), а у одного больного схема химиотерапии включала винкристин (0,05мг/кг в/в струйно) и карбоплатин (560мг/м^2 в/в капельно) вводимые в первые сутки.

1.9. Характеристика и методы лечения пациентов с диагнозом рак носоглотки

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 (винкристин 1,4 мг/м^2 в 1 и 8 день, циклофосфамид 400 мг/м^2 с 1 по 4 день, адриабластин 40 мг/м^2 во 2 день, преднизолон 60 мг/м^2 с 1 по 8 день). У второго пациента - 6 курсов полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин 120 мг/м^2 в 1 день, 5 – фторурацил 250 мг/м^2 с 1 по 4 день). 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 51 Гр.

1.10. Методы исследования эндокринного и метаболического статуса

Исследование имело цель оценки у всех 160 пациентов функции тиреоидной, репродуктивной систем и метаболического статуса. 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 содержание глюкозы (глюкозооксидазным методом), общего холестерина (ферментативным методом), триглицеридов (ферментативным колориметрическим методом) и бета-липопротеидов (турбометрическим методом). У пациентов, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, исследовано также содержание в сыворотке инсулина и рассчитан индекс инсулинорезистентности HOMA [глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5]. Референсные значения уровней гормонов в лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им Н.Н. Петрова представлены на стр.7 данной работы.

1.11. Исследование функционального состояния яичников

Оценка функции гонад дополнительно проведена у 29 пациенток, леченых 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). Гормоны определяли с помощью наборов для ИФА (ФСГ, ЛГ, эстрадиол – фирмы «DRG International, Inc»; АМГ и ингибин В - фирмы «Beckman Coulter»).

Во время противоопухолевого лечения возраст 29 пациенток колебался от 3 до 17 лет (ср.10,5 ± 3,2 лет). Возраст на момент обследования колебался от 13 до 32 лет (ср. 21,4 ± 5,1

лет) Все пациентки ретроспективно разделены на 2 группы (гр.) в зависимости от ранее проводимого лечения (табл.8).

Как видно из табл. 8, в первую группу (1 гр.) включены 12 человек, получивших лишь программную полихимиотерапию. С диагнозом неходжкинская лимфома в этой группе было - 3 (25,1%) пациентки, опухоль Вильмса – 5 (41,6%), нейробластома – 3 (25%) и остеосаркома – одна больная (8,3%). Вторую группу (2 гр.) составили 17 больных, леченных сочетанием ПХТ и лучевой терапии. Лимфомой Ходжкина страдали - 10 (58,8%) пациенток, неходжкинской лимфомой -1 (5,8%) опухолью Вильмса – 3 (17,7%), нейробластомой – 2 (11,8%) и саркомой Юинга – одна (5,9%) пациентка. У двух (11,8%) из 17 больных II гр. в поле облучения входила область малого таза с яичниками, а у трех комбинированная терапия была дополнена высокодозной миелоаблативной ПХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Схемы режима кондиционирования включали мелфалан (140 мг/м^2 в - 2 день) и бусульфан (150 мг/м ^{2} с - 6 по - 3 день) – у одной больной; кармустин (300 мг/ м ^{2} в - 7день), этопозид (200 мг/ м ^{2} с - 7 по - 4 день) – у 2 пациенток.

Таблица 8

Характеристика 29 пациенток, у которых оценивалась функция яичников в зависимости от стадии заболевания, диагноза, вида лечения и возраста.

	Абс. число больных		
	I группа (n=12)	**II группа (n=17)**	**Всего (%)**
Вид новообразования			
Лимфома Ходжкина	-	10	10 (34,5)
Неходжкинские лимфомы	3	1	4 (13,8)
Опухоль Вильмса	5	3	8 (27,6)
Нейробластома	3	2	5 (17,3)
Саркома Юинга		1	1 (3,4)
Остеосаркома	1		1 (3,4)
Стадия заболевания			
II	6	6	12 (41,4)
III	2	4	6 (20,7)
IV	4	7	11(37,9)
Вид лечения			
Только ПХТ	12	-	12 (41,4)
ПХТ +ЛТ в том числе:	-	17	17 (58,6)
без облучения таза	-	12	12 (41,4)
с облучением таза	-	2	2 (11,8)
с ВДПХТ ауто-ТГСК	-	3	3 (17,6)
Ср. возраст на начало лечения (в годах)	7,9 ± 5,6	12,7 ± 3,6	10,8 ± 5,0
Ср. возраст на момент обследования (в годах)	21,7 ± 4,9	21,1 ± 5,4	21,4 ± 5,1

В схемы ПХТ у 27 детей (кроме двух из I гр.), входили алкилирующие соединения (дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, препараты платины, ломустин, мелфалан, бусульфан). Распределение по стадиям заболевания было следующим: в первой группе - вторая стадия заболевания на момент начала терапии зарегистрирована у 6 пациентов, III – у 2 и IV – у 4. Во второй группе - вторая стадия заболевания отмечена у шести, III – у 4 и IV – у 7. Следует подчеркнуть, что из 27 пациентов получавших алкилирующие препараты, схемы у 13 пациентов содержали два и более алкилирующих агента. Их суммарные дозы у больных со II стадией колебались от 1485 до 8241 мг/м^2 (ср. 5464 ± 1072,4 мг/м^2), с III ст. от 3540 до 5555 мг/м^2 (ср. 4653 ± 1259,4 мг/м^2) , с IV ст. от 1623 – 48763 мг/м^2 (ср. 23675 ± 11441,7 мг/м^2).

Группу сравнения (контрольную группу) составили 10 молодых, считающих себя здоровыми женщин в возрасте от 25 до 35 лет (средний возраст 25,1±1,1 года). Все имели нормальный менструальный цикл.

1.12. Обследование сердечно – сосудистой системы

С целью оценки состояния сердечно – сосудистой системы дополниельно обследовано 40 случайно выбранных пациентов, в том числе с лимфомой Ходжкина в анамнезе - 11 (27,5%), с опухолью Вильмса - 7 (17.5), с саркомой Юинга – 7 (17,5%), остеосаркомой - 7 (17,5%), неходжкинской лимфомой - 4 (10%), нейробластмой - 2 (5%), раком носоглотки – два пациента (5%). 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 сердечно-сосудистой системы включало сбор жалоб, анамнеза, измерение пульса и его характеристик, измерение артериального давления, выполнение электрокардиографии на аппарате «FUKUDA CARDIMAX FX-7302» в 6 стандартных отведениях. Эхокардиографическое обследование проводилось на ультразвуковой установке Vivid 7 в положении пациента на спине или на левом боку, после 5 минутного отдыха (в М- и В- режимах по стандартным методикам). Оценивались морфометрические и объемные показатели сердца. Сократительную способность миокарда левого желудочка оценивали с помощью расчетных индексов – фракции выброса (EF) и фракции укорочения (FS) $EF = \frac{КДО - КСО}{КДО} \times 100\%$, где КДО – конечный диастолический объем левого желудочка (в мл), КСО – конечный систолический объем левого желудочка (в мл). $FS = \frac{КДР - КСР}{КДР} \times 100\%$, где КДР- конечный диастолический размер левого желудочка (в см), КСР – конечный систолический размер (в мл).

У 39 из 40 пациентов схемы лекарственной терапии содержали кардиотоксичные препараты, а у одного больного подобные средства не использовались, но проводилась лучевая терапия на средостение и в поле облучения попадало сердце. У 38 из 39 обследованных пациентов химиотерапия содержала антрациклиновые антибиотики (доксорубицин - у 31, доксорубицин и эпирубицин - у 3, доксорубицин и фарморубицин - у 2, эпирубицин - у 2). Суммарная доза (СД) антрациклинов в пересчете на доксорубицин составляла от 20 до 422,5 мг\м^2 (в среднем – 180 ± 22,8 мг/м^2). Дексразоксан в качестве кардиопротектора применялся у шести (15,8%) больных. У 11 из 39 больных доксорубицин в схеме сочетался с высокими дозами циклофосфамида от 400 мг до 25600 мг/м^2 (ср. доза 13800 ± 2400мг/м^2). У двух детей с неходжкинской лимфомой терапия включала ритуксимаб в дозе 1560 и 2010мг/м^2. У одного из 39 больных, страдающего раком носоглотки в лечении применялся 5-фторурацил, СД которого составила 53,3мг/м^2. Таким образом, у 11 (28,2%) из 39 детей схемы химиотерапии содержали два и более кардиотоксичных цитостатика.

У 15 из 40 больных лекарственная терапия сочеталась с облучением, при котором в поле лучевой терапии попадало сердце. Суммарная очаговая доза на средостение колебалась от 32 до 40 Гр (ср. 35,18 Гр). Шесть (15%) из 40 пациентов с целью консолидации ремиссии получали высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ИДГиТ им Р.М. Горбачевой). В режиме кондиционирования у всех использованы мелфалан (140 мг/м^2 - 2 день) и бусульфан (150 мг/м^2 с - 6 по - 3 день) обладающие выраженным алкилирующим и кардиотоксическим действием.

1.13. Оценка результатов и статистические методы.

Результаты обследования пациентов оценены на декабрь 2010 г. Длительность наблюдения за больными колебалась от 3 до 33 лет и в среднем составила 10,1 ± 5,5 лет.

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 корреляционный анализ Спирмана и

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

Глава II

Изменения тиреоидного гомеостата у пациентов, леченых в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей

2.1. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

За последние десятилетия продолжительность жизни детей со злокачественными новообразованиями заметно улучшилась, более 60 - 80% больных достигают длительных полных ремиссий (Gatta G.et al., 2009; Mertens A.S. et al., 2007; Mauz-Körholz C. et al., 2015; Winther J.F.et al., 2015). Связано это, прежде всего, с использованием химиотерапии, которая стала бурно развиваться в 80-90 годы прошлого века.

Однако, известно, что осложнения, возникающие в процессе лечения или после его окончания, могут затрагивать как различные органы и системы, так и отражаться на уровне образования, социальном статусе и адаптации в обществе (Brier M.J. et al.,2015; Cheung Y.T. et al.,2015; Oeffinger K.S. et al.,2006; Zeltzer L.K. et al., 2009;). Среди поздних осложнений противоопухолевого лечения наиболее часто встречается патология со стороны эндокринной (снижение фертильности, гипотиреоз, остеопороз, задержка роста), моче – половой (интерстициальные нефриты, хроническая почечная недостаточность), сердечно-сосудистой (нейроциркуляторная дистония, нарушение проводимости, кардиодистрофии, инфаркты), дыхательной и других систем (Bagur J. et al., 2015; Landier W. et al., 2015; Sadurska E. 2015).

Детская онкология наука сравнительно “молодая”, которая в развитых странах насчитывает не более 50 – 60 лет. В связи с этим, а так же с низкими результатами лечения до 90-х годов прошлого века, проблема отдаленных последствий терапии злокачественных опухолей у детей практически не изучалась. В последние десятилетия в иностранной специальной литературе появляется все больше публикаций, касающихся тяжести отдаленных последствий противоопухолевого лечения у детей и взрослых. Однако, учитывая многообразие форм злокачественных новообразований у детей, многочисленность вариантов лекарственной терапии, значительные колебания доз облучения, объемов оперативных пособий и различных сочетаний методов лечения, до настоящего времени нет единого мнения о характере, сроках появления и тяжести поздних осложнений лечения у пациентов, леченных в детском возрасте. Так, ряд исследователей считает, что 58% пациентов имеют, по крайней мере, одну проблему со здоровьем, а 32% выживших - две и более и эти проблемы возникают тем чаще, чем более длительное время выжившие пациенты находятся под динамическим наблюдением (свыше 10 лет)

(Нечушкина И.В. 2001; Calaminus G. et al., 2014; Ruiter M.A. et al., 2015). По данным M.L.Lindsey с соавт. (2014) 25% детей, выживших после онкологических заболеваний, страдают тяжелыми или угрожающими жизни заболеваниями. C. Thomas-Teinturier и соавт. (2015) считают, что от 40 до 60% детей, которые получали лечение по поводу злокачественных опухолей в детском возрасте, в последующем имеют эндокринную патологию. Чаще всего эти нарушения развиваются после лучевой терапии, но наблюдаются и после химиотерапии. Эндокринные нарушения развиваются в разные сроки и авторы считают, что эти пациенты должны находиться под наблюдением длительное время.

В отечественной литературе существует лишь крайне немногочисленные публикации подобного рода, и касаются они, в основном, пациентов с лейкозами и опухолями центральной нервной системы (Васильева М.В. и соавт. 2011; Винокуров А.А. и соавт. 2011; Колыгин Б.А. и соавт. 2011; Белогурова М.Б. и соавт. 2014). Эти пациенты имеют наиболее тяжелые поздние осложнения, связанные с использованием высокодозной химиотерапии, облучения головного мозга или краниоспинальной лучевой терапией (Armstrong G.T. et al.,2009). Так, по мнению P. Frange (2009) среди пациентов, получивших краниоспинальное облучение, в 70% случаев развиваются неврологические расстройства и в 50% эндокринные нарушения. Однако и стандартные курсы химиотерапии и облучения, используемые при лечении новообразований с более благоприятным течением, таких как злокачественные лимфомы, опухоль Вильмса, опухоли костей и других солидных опухолей, приводят к возникновению различных, иногда тяжелых и угрожающих жизни отдаленных последствий (Gatta G. et al., 2009; Oeffinger K.S. et al., 2006).

Как указывалось выше, поздние ятрогенные осложнения могут затрагивать различные органы и системы. В частности, 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 (MiyoshiY et al.,2008). При этом повреждение тиреоидного эпителия, по мнению ряда исследователей, развиваются не только при попадании щитовидной железы в зону облучения, но и при проведении курсов химиотерапии. В частности, отмечено развитие аутоиммунных тиреоидитов (Vároczy 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). Так, в работе A. Moryl-Bujakowska и соавт. (2004) показано, что отличный от нормы уровень тиреотропного гормона у детей в возрасте от 2,6 до 18,3 лет (средний возраст 14,3 года), получавших химиотерапию и облучение в СОД 15-25 Грей по поводу лимфомы Ходжкина, обнаружен до начала лечения у 8,3% пациентов, на протяжении первого и второго года лечения у 8,8%, и у 21,4% больных соответственно, и у 10,2 % больных

через 2 года после окончания терапии. Важно отметить, что однократное нарушение продукции тиреотропного гормона на фоне лечения было обнаружено у 50 % детей, в то время как у 27,6% пациентов это было стойкое повышение уровня ТТГ, т.е. развитие гипотиреоза и в 12% случаев этим пациентам понадобилась заместительная терапия тиреоидными препаратами.

Из 461 ребенка, леченного в Мемфисском госпитале, через 11,3 года после терапии лимфомы Ходжкина гипотиреоз выявлен в 43% случаев. При этом отмечено, что у афроамериканцев гипотиреоз развивался в 2 раза реже - в 21% случаев. Кроме того, у женщин гипотериоз наблюдался в 1,4 раза чаще, чем у мужчин (MetzgerML et al., 2006).

Как уже говорилось, риск развития осложнений в системе тиреоидного гомеостата зависит от характера получаемого лечения. Так, среди 291 пациента, лечившегося в отделении детской онкологии Университетской клиники г. Турку (Финляндия), различные нарушения состояния щитовидной железы обнаружены у 24% больных. При этом имелась связь между частотой развития патологических изменений в щитовидной железе, нозологической формой опухоли и проводимым лечением. У больных с опухолями мозга они наблюдались в 46% случаев, с лимфомой Ходжкина - в 48%, с лейкозом, неходжкинскими лимфомами и остальными опухолями в 14% наблюдений. Эти исследователи не выявили зависимости нарушений тиреоидного статуса от возраста, в котором дети получали противоопухолевое лечение (Madanat L.M. et al.,2007**).** По данным M. Schmiegelow и соавт. (2003) у детей, получивших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, субклинический и выраженный клинически гипотиреоз был выявлен в 73% и 27% случаев. Пациенты обследовались в среднем через 12 лет (от 2 до 28 лет) после окончания лечения. При этом, со временем, прошедшим после окончания лечения, проявления гипотиреоза усиливались, что подтверждалось статистически достоверной корреляцией между сроком обследования пациентов и уровнем тиреотропного гормона ($p < 0,001$).

Под влиянием лекарственной терапии и облучения может происходить как повреждение и гибель тиреоцитов, так и выработка антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе с последующим развитием аутоиммунного тиреоидита. В результате у пациентов может развиваться как гипо - , так и гипертиреоз. Среди 3579 детей, наблюдавшихся 15 лет после окончания химиотерапевтического лечения по поводу лейкозов, нарушения функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) наблюдали в 1,6% по сравнению с 0,6% случаев у 3846 здоровых сверстников (Chow E.J. et al.,2009). M.Schmiegelow с соавторами (2003), отмечают влияние дозы лучевой терапии на изменение функции щитовидной железы. Гипотериоз развивался при облучении щитовидной железы в СОД равной или превышающей 10 Гр и при облучении гипофиза в дозе 12 Гр и более.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что облучение щитовидной железы является наиболее мощным повреждающим фактором (van Dorp W. et al.,2012). Вопрос о роли химиотерапии в этом процессе остается не ясным. В исследовании S.C. Yeung с соавт. (1998) было показано, что при химиотерапии цисплатином и винкристином гипотериоз регистрировался в 15% случаев. Однако, в работе H.M. van Santen и соавт. (2003) с помощью многофакторного анализа проведено сравнение патологического воздействия химиотерапии и облучения на тиреоидный эпителий и показано, что при комбинированном лечении все нарушения функции щитовидной железы (от гипотиреоза до папиллярной карциномы), выявленные у 55 (26,8%) из 205 леченых пациентов произошли в результате проводимой лучевой терапии. В 93% случаев в лекарственной терапии использовался винкристин, в 84,9% глюкокортикостероиды, а 72,7% применялись цитостатические препараты. СОД лучевой терапии составила от 19,9 до 66,0 Гр (ср. 37,7 Гр). Лекарственная терапия, по мнению этих исследователей не оказывала патологического влияния на тиреоидный гомеостат. К такому же выводу приходит C. Bonato с соавт. (2008). Эти исследователи наблюдали 59 пациентов, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина, и через 3,5 года после завершения лучевой терапии выявили гипотиреоз у 23 (39%) больных. Более редкое повреждение щитовидной железы под влиянием химиотерапии эти авторы объясняют тем, что у детей чаще использовались химиотерапевтические препараты, не относящиеся к группе алкилирующих соединений и не обладающие выраженным повреждающим действием на тиреоидный эпителий.

К серьезным поздним осложнениям, возникающим после проведенного противоопухолевого лечения, следует относить развитие вторых злокачественных новообразований, в частности рака щитовидной железы (РЩЖ). Мнения онкологов о частоте его возникновения не однозначны. Так J.P.Neglia с соавт. (2001), M.C.Carbous-Ubbinkc соавт. (2007) отмечают, что после лучевой терапии на область шеи и/или средостения опухоли щитовидной железы регистрируются в 6 раз чаще, чем в общей популяции. Другие считают, что при облучении средостения риск развития гипотиреоза увеличивается на 50%, по сравнению со здоровой популяцией, риск возникновения узлов в щитовидной железе - на 20%, а риск тиреоидного рака увеличивается в 18 раз (von der Weid N.X. 2008). Ряд онкологов отмечают сравнительно невысокую частоту развития рака щитовидной железы при использовании курсовой химиотерапии и невысоких доз облучения. Так S.S. Donaldson с соавт. (2007) наблюдали 110 детей со злокачественными лимфомами, которые получили 4 цикла VAMP (винбластин, доксорубицин, метотрексат и преднизолон) и облучение очагов поражения в СОД от 15 Гр до 25 Гр. В последующем у 42% пациентов был выявлен гипотиреоз и только у одного (0,9%) рак щитовидной железы. A.J. Taylor с соавт. (2009) изучили данные о 17980 пациентов, переживших 5 лет и более, после лечения злокачественных лимфом и лейкозов. Они выявили через 17,4 года лишь 50 больных

(0,29%) с опухолями щитовидной железы. Из них у 31 пациента (62%) зарегистрирован папиллярный, а у 15 (30%) фолликулярный рак. Авторы заключили, что в 88% опухоли развились вследствие облучения области шеи. Наиболее высоким был риск возникновения рака щитовидной железы у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами и составил 3,3 и 3,4 соответственно. У пациентов с лейкозами риск составил лишь 1,0.

В отдельных исследованиях отмечается непропорциональная зависимость частоты развития рака щитовидной железы от дозы облучения. Риск увеличивался с возрастанием СОД до 20-29Гр, а при дальнейшем увеличении дозы лучевой терапии этого не происходило (Acharya S. et al., 2003; Siimes M.A. et al., 1995).

Опухоли щитовидной железы могут появляться на протяжении, практически, всей жизни пациента, но, с другой стороны, есть наблюдения, что поражение щитовидной железы отмечается преимущественно в течение первых 10 лет после проведения лучевой терапии, что требует более частого обследования пациентов именно в этот период (Acharya S. et al., 2003; Neglia J.P, et al., 2001; Ron E. et al., 1995). Хотя по данным E. Brignardello и соавт. (2008), которые наблюдали 129 больных, получавших в детстве облучение головы, шеи и грудной клетки, а также тотальное облучение, как подготовку к пересадке костного мозга по поводу опухолей центральной нервной системы и лимфомы Ходжкина, срок выявления опухолей щитовидной железы колебался от 6,1 до 34,8 лет, составляя в среднем 15,8 лет. Возникающие в щитовидной железе узловые образования часто не определяются пальпаторно и поэтому обязательно проведение УЗИ у таких пациентов. Важный вывод, который делают авторы, касается необходимости тонкоигольной аспирационной биопсии непальпируемых узлов, которые выявляются только при УЗИ**.**

Существуют мнения о различии механизмов развития рака щитовидной железы в зависимости от сроков, прошедших после облучения. Это может быть либо прямое повреждение тиреоцитов с молекулярно – генетическими поломками, возникающее в короткие сроки после облучения. Либо более медленный механизм, в котором существенную роль играет развитие аутоимунного тиреоидита и повышение уровня тиреотропного гормона (Виноградова Ю.А. с соавт., 2003).

2.2. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе

Наибольшую по численности группу больных, обследованных в данной работе, составили 55 пациентов, страдавших в детском возрасте лимфомой Ходжкина. Средняя длительность наблюдения за этими пациентами составила 11,7 ± 6,6 лет, а их средний возраст на момент обследования равнялся 22,7 ± 5,0 лет. В табл. 9 представлены средние, минимальные и максимальные значения гормонов щитовидной железы у пациентов, страдавших лимфомой Ходжкина.

Таблица 9

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов с лимфомой Ходжкина в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=27)			Женщины (n=28)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	0,855	18,82	3,6±1,7	1,34	12,2	4,6±0,9
свТ4 (пмоль/л)	11,13	23,4	16,4±10,3	10,32	18,38	14,9±1,0
а/т к ТПО (Ед/мл)	0	17,3	7,1±3,8	0	54,5	9,9±4,4

Колебания уровней св. Т4 и а/т к ТПО у мальчиков и девочек соответствовали нормальным значениям (табл.9). Это свидетельствует о том, что ни одного случая аутоимунного тиреоидита среди пациентов с лимфомой Ходжкина выявлено не было. Средние значения уровня ТТГ так же соответствовали норме, но были несколько выше у женщин - 4,6 ± 0,9 мЕД/л против 3,6 ± 1,7 мЕД/л у мужчин. Максимальные значения уровня ТТГ у мужчин равнялись 18,8 мЕД/л, у женщин 12,2 мЕД/л.

Анализируя показатели тиреоидного гомеостата у конкретных больных, мы зарегистрировали гипотиреоз - у 9 (16,4%) из 55 пациентов, страдавших в детстве лимфомой Ходжкина (у 4 женщин и 5 мужчин). Содержание свободного тироксина у этих пациентов колебалось от 10,3 до 11,13 пмоль/л и имело тенденцию к снижению, либо находилось на нормальном уровне, средние значения уровня тироксина для этой группы составили 10,9 ±1,0 пмоль/л. Исходя из этого, мы сделали выводы о наличии у этих пациентов субклинического гипотиреоза и,

возможно о снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию тироксина

Среди 4 (14,3%) пациенток женского пола с гипотиреозом, на момента установления диагноза II стадия заболевания была диагностирована у двух больных, III - у одной и IV стадия у одной пациентки. Средний возраст на момент начала лечения составил 10,25±0,85 (от 3 до 14 лет), а на момент обследования 26,25±2,05 (от 21 до 36 лет), то есть средний срок наблюдения составлял 15,8 ± 11,1 лет (см табл.10). В программе комбинированного лечения у одной пациентки использовался протокол DAL HD 90 (2 курса по схеме OPPA и 2 по схеме COPP), у 2-х - протокол СПБ ЛХ 05 (у одной проведено 3 курса VBVP и 3 курса ABVD, а у другой - 2 курса VBVP и 2 курса ABVD). Четвертая пациентка получила в индукции ремиссии 6 курсов по схеме MOPP. У этих 4 больных СОД лучевой терапии на шейно-надключичные лимфатические узлы колебалась от 20 до 26 Гр, на средостение составила 20 Гр, парааортальные 25 Гр, паховоподвздошные 20 Гр. То есть, доза возможного облучения щитовидной железы составила от 20 до 26 Гр. Уровень ТТГ у них колебался от 7,031 до 16,6 мЕД/л (табл.10). Наибольшее значение ТТГ (16,6мЕД/л) выявлено у одной женщины 23 лет, со II стадией заболевания, находящейся в клинической ремиссии 10 лет. СОД лучевой терапии на область шеи у нее составила 25 Гр. Ни одна из четырех пациенток жалоб на момент осмотра не предъявляла, и на учете врача эндокринолога не состояла.

Среди 5 (18,5%) мужчин с зарегистрированным гипотиреозом, I стадия заболевания при первичном обследовании была у 2, третья – у 2 и четвертая - у одного пациента (табл.10). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 7,4 ± 2,3 года (от 2 до 14 лет), а на момент настоящего обследования - 19,4 ± 2,7 года (от 13 до 27 лет), то есть средний срок наблюдения составил 14 ± 7,7 лет. В программе специфического лечения, у всех пациентов, использовались схемы протокол DAL HD 90 (у одного - 2 курса по схеме COPP, у одного - 2 OEPA и 2 COPP и у трех - 2 OEPA и 4 COPP). Лучевая терапия проведена только у 4 пациентов. Дозы колебались в зависимости от группы риска: шейно-надключичная зона облучалась в СОД от 18,7 до 42 Гр (ср. 28,9 ± 11,3 Гр), средостение в СОД 30-36 Гр (31,5 ± 2,9 Гр).

Таблица 10

Характеристика и методы терапии у 9 больных с гипотиреозом,

леченных в детстве с диагнозом лимфома Ходжкина в зависимости от пола

	Мужчины (n=5)	Женщины (n=4)
Средний возраст на момент Заболевания	7,4 ± 2,3	10,25 ± 0,85
Средний возраст на момент обследования	19,4 ± 2,7	26,25 ± 2,05
Средняя длительность наблюдения	14 ± 7,7	15,8 ± 11,1
Уровень ТТГ (мЕД/л)	6,674-18,82(11,59±5,8)	7,031-16,6 (9,1±5,2)
Стадия		
I	2	-
II	-	2
III	2	1
IV	1	1
ПротоколDAL-HD 90		
1 группа риска(2 COPP)	2	-
2 группа риска(2 COPP+ 2 OEPA)	1	1
3 группа риска(4 COPP+ 2 OEPA)	2	-
Протокол СПБ-ЛХ 05		
1 группа риска	-	-
2 группа риска(2ABVD + 2VBVP)	-	1
3 группа риска(3ABVD + 2VBVP)	-	1
Схема MOPP	-	1
СОД облучения у больных леченных по протоколу DAL-HD 90		
1 группа риска		
шейно-надключичные л/у	35;35Гр	-
средостение	30;36Гр	-
2 группа риска		
шейно-надключичные л/у	42Гр	20Гр
средостение	30Гр	20Гр
3 группа риска		
шейно-надключичные л/у	18,7; 35Гр	-
средостение	30;30Гр	-
СОД облучения у больных, леченных по протоколу СПб ЛХ 05		
1 группа риска		
шейно-надключичные л/у	-	-
средостение	-	-
2 группа риска		
шейно-надключичные л/у	-	23Гр
средостение	-	20Гр
3 группа риска		
шейно-надключичные л/у	-	25Гр
средостение	-	25Гр
СОД облучения у больных, леченных по схеме MOPP	-	26Гр

Уровень ТТГ, в среднем, у этих 5 мужчин составил 11,59 мЕД/л ±2,3 (от 6,674 до 18,82 мЕД/л), при этом у двух, содержание ТТГ в сыворотке крови было наиболее высоким и составляло 16,876 и 18,82 мЕД/л соответственно. На момент начала лечения их возраст оставлял 6 и 12 лет, на момент нашего обследования 22 и 27 лет, сроки ремиссии равнялись 10 и 21 годам. У обоих больных зарегистрирована 3 стадия заболевания. Оба получили комбинированное лечение (2 курса по схеме OPPA, 4 – по схеме COPP и лучевую терапию на пораженные шейно-надключичные лимфоузлы и средостение в СОД 35 Гр, на парааортальные лимфатические узлы 40 Гр, подвздошные лимфоузлы - 35Гр, на селезенку - 30Гр).

Таким образом, у 7 из 9 больных с выявленным гипотиреозом, в лечении лимфомы Ходжкина были использованы схемы протокола DAL HD – 90 и схема MOPP и лишь двое больных с развившимся гипотиреозом получали в детстве химиотерапию по протоколу СПб ЛХ – 05.

На рисунке 1 представлена частота выявления гипотиреоза у пациентов, перенесших лимфому Ходжкина в детском и подростковом возрасте, в зависимости от протокола лечения.

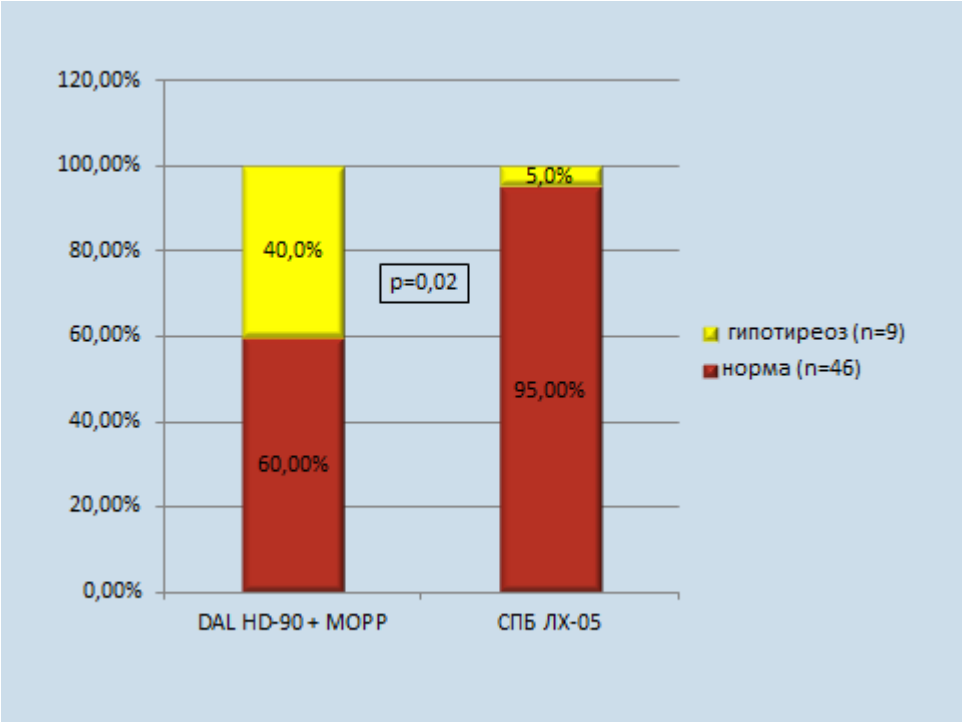

Рисунок 1. Частота гипотиреоза у больных лимфомой Ходжкина, в зависимости от лечебной программы.

Развитие гипотироза чаще встречалось у больных, леченных по протоколу DAL HD 90 и схеме MOPP (40%), по сравнению с 5% у пациентов получивших терапию по протоколу СПб ЛХ- 05 (рис.1). Связано это было не только с использованием лучевой терапии на область шеи и / или средостение (когда в поле облучения попадала щитовидная железа), которую получали,

практически, все пациенты обоих протоколов, но, нам представляется в большей степени с использованием алкилирующих препаратов. Протокол DAL HD – 90 содержал два таких цитостатика - натулан и циклофосфан, а в протоколе СПб ЛХ 05 в первой и второй группе риска алкилирующих цитостатиков не было, а у пациентов 3-й группы риска суммарная доза прокарбазина была в 2 раза ниже, чем в протоколе DAL. В этом виделось главное достоинство протокола СПб ЛХ- 05. Различия в частоте развития гипотиреоза в этих группах больных были статистически достоверны (p=0,02).

Следует так же отметить, что повышенный уровень ТТГ коррелировал с длительностью наблюдения и отмечался у пациентов, переживших пятилетний срок наблюдения, тогда как у больных с меньшей длительностью ремиссии он находился в нормальных значениях. Так у 16 больных с длительностью наблюдения менее 5 лет, уровень ТТГ колебался от 0,855 до 2,54 мЕД/л, составляя в среднем 1,685 ± 0,1мЕД/л, тогда как у 39 пациентов с длительность наблюдения от 5 до 33 лет (ср. 14,5 ± 1,04) уровень ТТГ был от 1,515 до 18,82 мЕД/л. Различия оказались статически не достоверными (P = 0,06) и коэффициент корреляции *r =0,25* так же оказался статистически не достоверным.

2.3. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе

С диагнозом неходжкинская лимфома обследовано 26 пациентов. Средний срок наблюдения за данными пациентами колебался от 3 до 28 лет, в среднем составляя 11,7 ± 6,3 года. В табл.11 представлены средние значения и колебания гормонов (ТТГ и св.Т4) и антител к тиреоидной пероксидазе у пациентов, страдавших в детском возрасте неходжкинскими лимфомами.

Из 26 обследованных пациентов с неходжкинскими лимфомами у 7 (26,9%) выявлена патология щитовидной железы. У одного пациента был выявлен явный клинически выраженный гипотиреоз. Уровень ТТГ у него составил 16,7 мЕД/л. На момент обследования юноше исполнилось 16 лет. Ремиссия длилась в течение 7 лет, и все это время пациент находился под наблюдением эндокринолога и получал гормонозаместительную терапию L - тироксином. При обследовании он предъявлял жалобы на слабость, плохую память, быструю утомляемость. В программе комбинированного лечения использовалось 6 курсов цикловой химиотерапии по протоколу NHL-BFM 92 (чередование блоков АА-ВВ) суммарные дозы циклофосфана и ифосфамида составили 3200 мг/м^2 и 12000мг/м^2 соответственно и профилактическое облучение оболочек головного мозга в СОД 12 Гр.

Таблица 11

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов с неходжкинскими лимфомами в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=16)			Женщины (n=10)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	0.5	16,7	3,0±1,0	0,57	8,1	3,95±2,1
свТ4 (пмоль/л)	11,97	25,8	14,9±0,6	12,7	19,0	13,8±0,7
а/т к ТПО (Ед/мл)	0	3,1	8,9±5,9	0,1	8,4	1,6±0,4

У четырех из 7 больных с изменениями функции щитовидной железы (трех мужчин и одной женщины) выявлен субклинический гипотиреоз. Два пациента были со второй и два с третей стадией заболевания. Возраст на момент заболевания колебался от 4 до 15 лет (ср. 7,7 ± 2,7 лет) а на момент обследования от 13 до 31 года (ср. 20,2 ± 4,4). Средняя длительность наблюдения составила 10,25 ± 2,18 (от 6 до 15 лет). Показатели ТТГ у них составили 4,2 мЕД/л; 4,3 мЕД/л; 5,4 мЕД/л и 8,1 мЕД/л. Средний уровень ТТГ равнялся 4,53 ± 1,2 мЕД/л. Среди этих четырех пациентов трое получали стандартную полихимиотерапию и лишь один комбинированное химиолучевое лечение, при котором СОД на носоглотку и шейно-надключичные лимфатические узлы равнялись 30 Гр. Суммарные дозы алкилирующих препаратов равнялись: циклофосфан 2300мг/м^2, 3230 мг/м^2, 3436 мг/м^2 и 3648 мг/м^2, для голоксана 11800 мг/м^2 и 12300 мг/м^2.

Оставшиеся два из семи пациентов с гипотиреозом, страдали новообразованиями щитовидной железы. У молодого мужчины 22 лет, через 9 лет после окончания химио-лучевой терапии, была выявлена аденома щитовидной железы, по поводу которой выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия. В настоящее время пациент без признаков рецидива заболевания продолжает получать заместительную гормонотерапию. СОД лучевой терапии на область шеи у него составила 35 Гр, а 6 курсов химиотерапии чередованием блоков А - В проведено по программе NHL-BFM 92 для II группы риска. Суммарная доза алкилирующих препаратов составили: циклофосфан 5800мг/м^2.

Вторая пациентка обследована в возрасте 26 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 6 лет она проходила лечение с диагнозом лимфома Беркитта с поражением илеоцекального уг-

ла. Первым этапом лечения, в связи с кишечной непроходимостью, была выполнена резекция илеоцекального угла. После операции и обследования больная стратифицирована в I группу риска и получила 2 блока (A, B) химиотерапии по протоколу NHL-BFM 90 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. По результатам гистологического исследования выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов, что послужило поводом к выполнению футлярно – фасциальной лифодиссекции с двух сторон, которая осложнилась повреждением правого возвратного нерва и была наложена трахеостома. В настоящее время сохраняется полная ремиссия в течение 20 лет после лечения неходжкинской лимфомы и 18 лет после лечения рака щитовидной железы. Пациентка успешно закончила школу и ВУЗ. В течение 5 лет находится замужем. Менструальный цикл сохранен, живет регулярной половой жизнью, предохраняется оральными контрацептивами. Беременностей не было. Наблюдается онкологом и эндокринологом, получает заместительную терапию L – тироксином (рис.2). Развитие папиллярного рака щитовидной железы в данном случае мы рассматриваем как первично множественную метахронную опухоль, хотя полностью исключить роль химиотерапии в развитии второй опухоли нельзя, так как использовались, в том числе и алкилирующие препараты (суммарная доза циклофосфана равнялась 3216 мг/м^2).

Рисунок 2. Больная З., 26 лет, получавшая лечение по поводу В-клеточной НХЛ илеоцекального угла и рака щитовидной железы.

На рисунке 2 видны выраженные косметические деффекты в виде значительного уменьшения объема мягких тканей шеи с обеих сторон и рубцовых изменений кожи, как неизбежное следствие экстирпации щитовидной железы и двухстороннего футлярно-фасцального иссечения клетчатки и лимфатических узлов шеи.

Таким образом, у пациентов с неходжкинской лимфомой в анамнезе мы выявили сравнительно большее число больных с патологией щитовидной железы (26,9%), чем у пациентов лимфомой Ходжкина (16,4%).

На рисунке 3 представлена частота развития гипотиреоза у пациентов лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в зависимости от варианта лечения

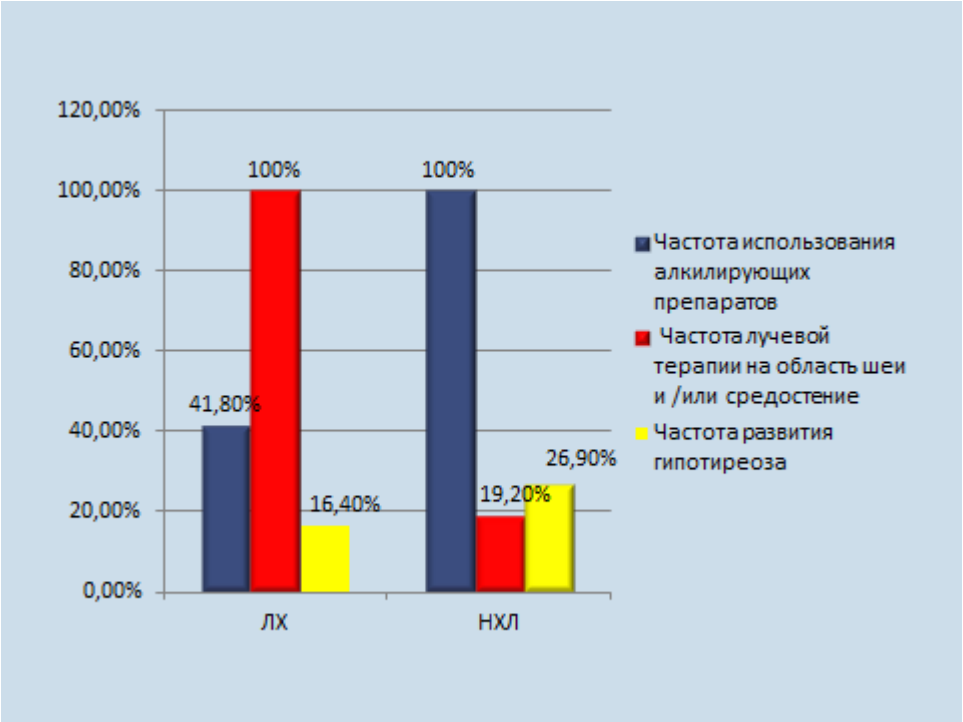

Рисунок 3. Частота развития гипотиреоза у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в зависимости от частоты использования облучения шеи и / или средостения и алкилирующих препаратов.

Лучевую терапию на шею и/или средостение получали все пациенты лимфомой Ходжкина, тогда как алкилирующие препараты использовались у 41% больных, а патология щитовидной железы развилась в 16% случаев (рис.3). Среди больных неходжкинскими лимфомами все получали сравнительно высокие дозы алкилирующих препаратов (суммарные дозы в пересчете на циклофосфан варьировали от 2300 мг/м^2 до 3933 мг/ м^2), а лучевая терапия на шею и / или средостение проведена только в 19% случаев (у трех пациентов на область шеи в 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 ча-

стоте развития гипотиреоза у пациентов лимфомой Ходжкина и неходжинскими лимфомами были достоверными (p = 0,05).

2.4. Результаты обследования пациентов солидными и эпителиальными опухолями

С различными солидными и эпителиальными опухолями обследовано 70 пациентов. Среди них опухолью Вильмса страдали в детстве 27 больных (16,9%). Средний срок наблюдения за ними составил 9 лет 4 месяца. 17 пациентов получили лечение по поводу нейробластомы (10,6%), 10 (6,2%) лечились с герминогенными опухолями, 20 (12,5%) с опухолями костей (по 10 пациентов с саркомой Юинга и остеосаркомой), три ребенка (1,9%) с ретинобластомой и два (1,3%) с носоглоточным раком

2.4.1. Результаты обследование тиреоидной функции у пациентов нефробластомой в анамнезе

Как показало наше обследование, среди пациентов, страдавших солидными опухолями, так же встречались случаи гипотиреоза. Так, среди 27 больных страдавших нефробластомой, у трех (11,5%) (одного мужчины и двух женщин) выявлен клинический гипотиреоз. Срок прошедший после окончания лечения у них колебался от 3 до 12 лет (ср. 6,3 ± 2,7 года). Все трое жаловались на быструю утомляемость, сонливость и плохую память. Уровень ТТГ составил 4,041 мЕД/л, 4,5 мЕД/л и 4,889 мЕД/л, а тироксина - 14,27 пмоль/л, 16,05 пмоль/л, 18,05 пмоль/л. Вторая стадия заболевания диагностирована у 2 пациентов, четвертая - у одного. Возраст на момент начала лечения колебался от 2 до 6 лет, а на момент нашего обследования от 5 до 12 лет. В программе лечения данных пациентов использовалась полихимиотерапия не содержащая алкилирующих соединений: сочетание винкристина, космегена и адриабластина. У одного из 3 больных с гипотиреозом проводилась лучевая терапия на ложе удаленной почки и парааортальные лимфатические узлы в СОД 30 Гр. Лучевой терапии на область шеи, средостение и головной мозг не было ни в одном случае. Интересно отметить, что из 24 больных с опухолью Вильмса, у которых обследование не выявило гипотиреоз, 9 пациентов получали химиотерапию по группе высокого риска с использованием алкилирующих агенов. Суммарные дозы циклофосфана у них колебались от 5430 до 7460 мг/м^2 (ср.6980 ± 228,1 мг/м^2), карбоплатина от 1328 до 2258 мг/м^2 (ср.1656,5 ± 104 мг/м^2). Так же у этих 24 больных ни в одном случае не проводилась лучевая терапия на область шеи и средостение.

В таблице 14 представлены результаты обследования состояния щитовидной железы у 27 пациентов с нефробластомой.

Таблица 14

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов с нефробластомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=12)			Женщины (n=15)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	0,57	4,09	2,9±0,5	0,65	4,889	1,7±0,2
свТ4 (пмоль/л)	12,7	19	15,8±0,8	11,4	18,5	16,7±1,0
а/т к ТПО (ЕД/мл)	0,1	8,9	4,0±3,4	0	3,97	7,5±4,0

Среди больных нефробластомой ни в одном случае не было обнаружено повышение титра антител к тиреоидной пероксидазе, что может свидетельствовать об отсутствии влияния проводимой терапии на развитие аутоиммунных нарушений в тиреоидной системе (табл.12).

2.4.2. Результаты обследование тиреоидной функции у пациентов костными саркомами в анамнезе

Среди 20 больных с костными саркомами в анамнезе (10 – саркомой Юинга и 10 – остеосаркомой) явления субклинического гипотиреоза выявлены лишь у одной (5%) пациентки, страдавшей в возрасте 6 лет локализованной формой остеосаркомы правой большеберцовой кости. На момент обследования женщина находилась в клинической ремиссии 23 года. Лечение включало один курс полихимиотерапии сочетанием винкристина, низкодозного метотрексата, блеоцина и циклофосфана, предоперационную лучевую терапию на первичный очаг в СОД 15 Гр (крупными фракциями за 5 дней) и оперативное лечение в объеме ампутации конечности на уровне средней трети бедра. Суммарная доза циклофосфамида, единственного в схеме алкилирующего агента составила 6850 мг/м^2. На момент обследования пациентка жалоб не предъявляла, а уровень ТТГ сыворотки крови составлял 4,832 мЕД/л. В таблице 13 и 14 приведены данные обследования больных с костными саркомами.

Таблица 13

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов остеосаркомами в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=7)			Женщины (n=13)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	0,439	0,889	0,67±0,3	1,13	4,8	2,8±0,7
свТ4 (пмоль/л)	12,0	13,2	12,6±0,8	11,0	21,9	14,6±2,1
а/т к ТПО (ЕД/мл)	0,204	1,0	0,8±0,5	1,9	3,4	2,4±0,3

У 6 (60%) пациентов опухолью Юинга, в связи с распространенной формой заболевания, неблагоприятной локализацией первичной опухоли или размерами первичного очага, превышающими 300см^3, в консолидации ремиссии была использована высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК (с высокими дозами алкилирующих препаратов, бусульфан от 600 до 650 мг/м^2, мелфалан 140 – 160 мг/м^2).

Таблица 14

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов саркомой Юинга в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=5)			Женщины (n=5)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ(мЕД/л)	0,446	3,9	2,35±1,5	0,569	2,0	1,8±0,5
свТ4(пмоль/л)	13,5	19,5	18,8±11,7	13,2	14	13,7±1,3
а/т к ТПО (ЕД/мл)	0	2,9	1,5±0,9	23	63,2	43,8±13,8

Эти больные находились в состоянии полной клинической ремиссии в срок от 3 до 5 лет. И лишь у одной из 6 пациентов, отмечено увеличение титра антител к ТПО до 63,2 ЕД/мл, а уровни ТТГ и св Т4 находились в пределах нормы. Тенденция к повышению титра антител

может свидетельствовать о риске развития аутоиммунного тиреоидита, что требует регулярного динамического наблюдения за пациенткой.

У остальных 5 из 6 пациентов, как и у пациентов, получавших в анамнезе стандартную терапию (в том числе алкилирующие препараты - циклофосфан, мелфалан и бусульфан), не выявлено нарушений функции щитовидной железы. Уровни ТТГ, тироксина и титр антител к тиреоидной пероксидазе соответствовали референсным значениям.

2.4.3. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов нейробластомой в анамнезе

Максимальные, минимальные и средние значения тиреотропного гормона, свободного Т4 и антител к тиреопероксидазе определены у 17 пациентов, получавших лечение в детском возрасте с диагнозом нейробластома. В табл. 15 представлены данные обследования тиреоидного гомеостата у этих больных.

Среди 17 пациентов с нейробластомой нарушения функции щитовидной железы обнаружены лишь у одной пациентки, получавшей лечение в возрасте 5 лет и находившейся в клинической ремиссии 14 лет. Уровень ТТГ у нее составил 9,98 мЕД/л, тогда как уровень свободного Т4 был равен 9,3 пмоль/л. В программе специфической терапии она получила 3 курса полихимитерапии по схеме CADO, суммарная доза циклофосфана в них составила 4300 мг/м^2 и 3 курса сочетанием вепизида с карбоплатином, суммарная доза карбоплатина равнялась 1760 мг/м^2. С целью консолидации ремиссии проводились: лучевая терапия на опухоль в за-брюшинном пространстве в СОД 40 Гр и высокодозная химитерапия с ауто-ТГСК. Алкилирующих препаратов в режиме кондиционирования не было, а использовано сочетание высоких доз винкристина и вепезида. В этом случае поражение щитовидной железы, вероятно, связано с лекарственной терапией, содержащей алкилирующие препараты циклофосфан и карбоплатин в схемах стандартной терапии. Последний не имеет алкильной группы, но его механизм действия на ДНК аналогичен алкилирующим агентам.

Таблица 15

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов нейробластомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=9)			Женщины (n=8)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	1,3	4,3	2,47±0,8	1,45	9,98	3,87±1,1
свТ4 (пмоль/л)	12	21,9	15,8±1,6	9,3	18,4	14,3±1.3
а/т к ТПО (МЕд/мл)	0	1,01	0,52±0,16	0	11,78	3,26±1,6

Следует отметить, что у всех 16 пациентов нейробластомой, не имеющих патологии щитовидной железы, схемы лекарственной терапии содержали алкилирующие препараты. Суммарные дозы циклофосфана колебались от 4300 мг/м^2 до 5200 мг/м^2, карбоплатина 1700 мг/м^2 до 1980 мг/м^2 и у 4 пациентов они превышали дозы, которые получила единственная пациентка с гипотиреозом.

2.4.4. Результаты обследования тиреоидной функции у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе.

У 10 пациентов, страдавших в детстве герминогенными опухолями, так же оценивалась тиреоидная функция. Средний срок наблюдения за пациентами этой группы составил 7,1 ± 2,9 лет. В табл. 16 приведены средние и крайние значения уровней гормонов и а\т к ТПО, полученные при обследовании.

Таблица 16

Показатели тиреоидного гомеостата у пациентов
герминогенными опухолями в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=3)			Женщины (n=7)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ТТГ (мЕД/л)	2,18	2,27	2,22±0,03	1,1	4,47	2,6±1,1
свТ4 (пмоль/л)	10	18,32	14,6±0,9	14,2	19,0	16,5±0,8
а/т к ТПО (ЕД/мл)	0,33	11,57	5,2±3,3	0	2,67	1,4±0,5

Среди пациентов, страдавших герминогенными опухолями лишь в одном случае (10%) было выявлено нарушение функции щитовидной железы, которое заключались в незначительном повышении уровня тиреотропнорго гормона до 4,473 мЕД/л (при референсных значениях - до 4,0 мЕД/л). Активных жалоб пациентка не предъявляла. На момент начала заболевания ей было 7 лет. Срок полной ремиссии составил 10 лет. В программе лечения использовалась цикловая полихимиотерапия с применением цисплатина в суммарной дозе 395 мг/м^2 и односторонняя овариоэктомия.

У остальных 9 пациентов с герминогенными опухолями, патологии щитовидной железы выявлено не было.

2.5. Обсуждение полученных результатов.

В нашем исследовании патология щитовидной железы и тиреоидного статуса регистрировалась с частотой от 5,8 до 26,9%. При этом наиболее часто отмечалось наличие субклиничекого 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 пациентов лимфомой Ходжкина, 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 и в

большинстве случаев СОД составляла 25 – 30 Гр и более. Показатели ТТГ в этой группе были наиболее высокими до 18,8 мМЕ/л у мужчин и до 12,2 мМЕд/л у женщин. У больных неходжкинскими лимфомами субклинический гипотириоз и опухоли щитовидной железы выявлены в 26,9% случаев, то есть чаще, чем при лимфоме Ходжкина. Уровень ТТГ у них был несколько ниже, по сравнению с пациентами, страдавшими лимфомой Ходжкина, и находился в диапазоне от 4,2 до 8,1 мЕД/л, а лучевая терапия на область шеи и оболочек головного мозга проведена у 3 из 6 пациентов с гипотиреозом. Эти результаты согласуются с данными других авторов, которые считают, что при сочетании химиотерапии и лучевого лечения у больных с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами гипотиреоз развивается в 14 – 48% случаях (Madanat L.M. et al.,2007). Подчеркивается также, что нарушения функции щитовидной железы при комбинированном лечении возникают только при воздействии лучевой терапии и зависят от дозы облучения, возраста пациентов и пола (Chin D. et al., 1997; Sklar C. et al., 2000). Необходимо отметить, что шесть из 9 пациентов лимфомой Ходжкина, у которых был выявлен гипотиреоз, получали специфическую терапию по схемам OPPA/OEPA и COPP протокола DAL HD 90, а у одного использовалась схема MOPP, 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 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 MOPP, который составил 18,5 ± 3,6 лет, тогда как у пациентов, леченных по протоколу СПб ЛХ 05, средний срок наблюдения был существенно короче - 7,5 ± 0,6 года.

Применение одной лекарственной терапии или химиолучевого лечения, без облучения области шеи у пациентов страдавших неходжкинской лимфомой, нейробластомой и опухолью Юинга, так же в ряде случаев приводило к развитию гипотиреоза. Так, среди всех обследованных нами пациентов нефробластомой выявлено 3 (11,5%) случая гипотериоза, а среди пациентов с костными саркомами только один больной. При этом уровень ТТГ был незначительно повышен до 4,889 мЕД/мл у пациентов перенесших нефробластому и 4,832 у пациентки с остеосаркомой. Необходимо отметить, что лучевой терапии на область шеи, средостения или головной мозг эти больные не получали, и алкилирующие препараты использованы не у всех больных. При этом частота развития гипотиреоза явно превышала его частоту в общей популяции. Кроме того, эти результаты не совпадают с данными полученными E.J.Chow с соавт. (2009), именно, западными исследователями сделан вывод, что стандартная химиотерапия не

вызывает выраженных повреждений щитовидной железы и частота гипотиреоза у больных, получавших в детстве противоопухолевую терапию, составляет лишь 1,6%. Однако, следует учитывать, что кроме алкилирующих соединений высокодозная химиотерапия с ауто - ТГСК, также может привести к развитию гипотиреоза (Diller L. et al., 2009). Среди наших пациентов, у двух, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК 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, было выявлено увеличение титра антител к ТПО до 63,2 ЕД/мл, при нормальных значениях ТТГ и св Т4. В тоже время наш опыт показывает, что использование алкилирующих препаратов, даже в высоких дозах режимов кондиционирования, далеко не у всех больных приводит к нарушению функции щитовидной железы.

Кроме того, есть наблюдения, что у женщин повреждения щитовидной железы развиваются чаще, чем у мужчин (Sklar C. et al., 2000) и мы можем подтвердить это утверждение. Нарушения тиреоидного статуса мы выявили у 14 (63,6%) лиц женского пола и лишь у 8 (36,1%) лиц мужского пола, хотя объяснить эти различия мы пока не можем.

Таким образом, лучевая терапия на область шеи и/или средостение, когда щитовидная железа попадает в зону облучения, 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, что создает условия для развития хронической патологии.

Очень важным нам представляется и тот факт, что у значительной части больных явления гипотиреоза имели субклинический характер. Это отчетливо показывает, что пациенты, получавшие противоопухолевое лечение должны находиться под наблюдением не только онколога, но и врача эндокринолога.

Глава III

Изменения репродуктивной системы у пациентов, леченых в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей

3.1.Современное состояние проблемы (обзор литературы)

Известно, что у пациентов, получивших в детстве лечение по поводу онкологической патологии, существенные нарушения могут возникать в состоянии репродуктивной системы (Ильяшенко В. В. и соавт., 1997). Эти нарушения могут быть как следствием самого заболевания, так и результатом проводимого лечения и регистрироваться до начала и на фоне терапии, а также в отдаленные сроки после ее окончания. Частота и тяжесть изменений в репродуктивной системе могут колебаться в зависимости от возраста пациентов в момент выявления опухолевого процесса, вида новообразования и характера проводимого лечения. Функция гонад может страдать у 50% детей с онкологической патологией органов малого таза и у 25% при других видах опухолей (Schover L.R. et al., 2014). Близкие данные по частоте нарушений репродуктивной функции приводят A.Vatanen и соавторы (2013) из университетской клиники г. Хельсинки. Эти авторы показали, что из 92 девушек и молодых женщин, получивших лечение с трансплантацией аллогенных стволовых клеток в возрасте 9 ± 4,3 года (от 1 до 19 лет) и обследованных в возрасте 22 ± 6,3 лет (от 9 до 41 года), спонтанное пубархе отмечено у 40 (43%) и менархе у 30 девочек (32%). У 10 пациенток в последующем наступила беременность. Утрата фертильности наблюдалась чаще при тотальном облучении тела и применении бусульфана. A. El-Shalakany и соавторы (2013) обследовали 30 молодых женщин, леченных в детстве по поводу солидных опухолей и лейкозов и выявили нарушения менструального цикла только у 6 пациенток (20%). У остальных 24 девушек менструальный цикл был сохранен, но в то же время выявлены некоторые симптомы овариальной недостаточности, особенно выраженные у пациентов, леченных по поводу солидных опухолей. H. Hamre и соавторы (2012) отметили нарушения репродуктивной функции у 20 % из 62 девочек и у 11% из 74 мальчиков, которые получали лечение по поводу злокачественных лимфом.

Факторами, от которых зависит поражение гонад, могут быть вид, дозы и длительность применяемого лечения, а также возраст пациентов в момент начала противоопухолевой терапии (Chemaitilly W. et al., 2006; Mackie E.J. et al., 1996; Wallace W.H.B. et al.,1989).

То, что, несмотря на токсичность проводимой терапии, в половине случаев нарушения в репродуктивной системе не наблюдаются, связано как с использованием различных препара-

тов и видов химиотерапии, которые обладают неодинаковым повреждающим действием на гонады, и, вероятно, в большой степени с возрастом пациентов. При этом влияние возраста в отношении девочек и мальчиков следует рассматривать отдельно.

Известно, что пул зародышевых клеток в яичнике ограничен. В первые месяцы внутриутробного развития в яичниках существует несколько миллионов овоцитов в виде примордиальных фолликулов. У новорожденной девочки их насчитывается около миллиона. К моменту полового созревания их остается около 300 тысяч, а в зрелые яйцеклетки в течение жизни женщины превращается всего 300-400 овоцитов. Остальные фолликулы постепенно гибнут и чем старше женщина, тем меньший резерв примордиальных фолликулов у нее имеется. В яичнике девочки фолликулы находятся на разных стадиях зрелости: примордиальные фолликулы, первичные преантральные, вторичные преантральные, антральные и преовуляторный фолликул. Чувствительность этих фолликулов к повреждению различна. При проведении противоопухолевой терапии в яичниках в первую очередь страдают активно делящиеся овоциты - происходит торможение выхода фолликуллов из фазы покоя, задержка развития фолликулов на ранних стадиях (до стадии овуляции). Кроме гибели фолликулов, вошедших в фазу развития, этот процесс может затрагивать и примордиальные фолликулы (Meirow D. et al.,2001).

Гибель примордиальных фолликулов находится в прямой корреляции с возрастом больных, в результате чего в старших возрастных группах противоопухолевая терапия может приводить к развитию стойкой аменореи в большом числе случаев (DeVita V.T. et al., 2005; Hudson M.M. et al., 2014). В литературе имеются данные о том, что при лечении лимфомы Ходжкина у девочек в препубертатном периоде, как правило, впоследствии устанавливается нормальный менструальный цикл. При аналогичной терапии женщин в возрасте до 30 лет частота аменореи составляет 11 - 50% , а в группе старше 30 лет - 60 - 80% (Mauch P.V. et al., 2001). Есть мнения, что фолликулы, вошедшие в фазу развития, и те, которые находятся в начальной стадии стимуляции, гибнут под влиянием химиотерапии и лучевого воздействия, а примордиальные фолликулы остаются неповрежденными (Mattle V. et al.,2005).

Признаками овариальной недостаточности являются повышение уровня ФСГ и снижение овариального резерва, который может оцениваться по содержанию в сыворотке АМГ (для девочек) и ингибина В (для девочек и мальчиков) (El-Shalakany A.H. et al., 2013).

По-видимому, чем моложе пациенты, в частности девочки, тем больше шансов у них сохранить фертильность по окончании терапии. Роль возраста пациентов в чувствительности яичников к повреждающему действию химиотерапии особенно выражена у взрослых пациенток. У молодых женщин (до 25 лет), получивших в качестве первичного лечения стандартную полихимиотерапию с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникает в 28% слу-

чаев, у женщин старше 25 лет – в 86%, а у пациенток старше 40 лет – почти в 100% случаев (Пылова И.В. с соавт., 2007)

В ряде исследований отмечают, что менструальный цикл при использовании интенсивной полихимиотерапии у девочек и подростков, может не нарушаться совсем или восстанавливаться спустя некоторое время (Wikstrom A. et al., 2003). У пациенток в возрасте 6 – 15 лет, получавших химиотерапию по поводу остеосаркомы отмечалось нарушение менструального цикла на фоне лечения, но в последующем у 9 из 10 пациенток циклическая функция яичников спонтанно восстанавливалась. Авторы также отмечают, что у 4 пациентов, трое из которых получали высокие дозы алкилирующих препаратов, отмечался гипергонадотропизм с высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (14,4 - 132 МЕд/л), а у троих из этих четырех больных менструальный цикл восстановился после нормализации уровня ФСГ. На основе этих наблюдений исследователи делают вывод, что детям свойственна нормализация функции яичников, после многокомпонентной химиотерапии, которая может произойти даже через несколько лет (Wikstrom A. et al., 2003).

Наиболее сильное повреждение яичников развивается при сочетании химио- и лучевой терапии. E. Thibaud и соавт. (1998) выполнили обследование овариальной функции у 31 девочки в возрасте от 11,7 до 18,6 лет (ср. возраст 13,4 ± 0,4 года). Возраст на момент лечения составлял от 3,3 до 17 лет (ср. возраст 10,3 ± 0,6 лет). У восьми пациенток проведена полихимиотерапия и высокодозная химиотерапия с ауто – ТГСК. Химиотерапия с лучевой терапией в режиме «все тело» в СОД 12 Гр выполнена у 9, в СОД 10 Гр - у 7, в СОД 6 Гр - у 7 пациентов. Обследование показало, что в группе, где проводили только химиотерапевтическое лечение - у 3 девочек (в возрасте 9,5 - 12,7 лет) функция яичников сохранилась, у пяти в возрасте от 12,9 до 17,5 яичники пострадали. Тотальное облучение всего тела, независимо от дозы, у всех пациенток кроме двух (одной в возрасте 7,5 лет с СОД 12 Гр и второй в возрасте 7,7 лет с СОД 6 Гр) привело к утрате овариальной функции. Авторы предполагают, что ранний возраст является одним из факторов, способствующих сохранению функции яичников.

Имеются наблюдения, в которых сочетание химиотерапии и облучения не всегда приводило к поражению яичников. Так, в работе M.M. Hudson и соавторов (1993) показано, что среди 36 детей, которые лечились по поводу лимфомы Ходжкина в возрасте от 4 до 20 лет (средний возраст 14 лет), с использованием 5 курсов полихимиотерапии по схеме COP (онковин, циклофосфан, прокарбазин) или 4 курсов по схеме ABVD (адриамицин, блеоцин, винбластин, дакарбазин) с применением лучевой терапии на первично манифестирующие зоны в СОД 20 Гр, через 4 года у 6 (17%) пациенток развилась яичниковая недостаточность, а остальные 83% больных сохраняли нормальный цикл. У 10 (27,7%) пациенток впоследствии родились здоровые дети.

В отдельных исследованиях, важное значение в повреждении яичников придается дозе облучения гонад, и онкологи считают, что риск развития ранней менопаузы у молодых женщин, после того как они получили в детстве лучевую терапию на область малого таза, возрастает по мере увеличения СОД. Так, при СОД от 20 до 35 Гр бесплодие развивалось у 22 % пациентов, а при СОД 35 Гр у 32 % (Chiarelli A.M. et al.,1999). Авторы сделали вывод, что большие дозы лучевой терапии убивают весь пул примордиалных фолликулов, а малые дозы только часть из них, что приводит к ранней менопаузе.

В программе Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), в которой представлены 5-летние результаты наблюдения из 26 онкологических центров за 5149 пациентами, получившими различные виды химио- и лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей, и за 1441 здоровым человеком соответствующего возраста и пола, показано, что пациенты, получившие лучевую терапию на гипоталамо-гипофизарную область в СОД 30 Гр и более или облучение матки и яичников в СОД больше 5 Гр не имели в последующем беременности. Аналогичное снижение фертильности отмечено и при применении алкилирующих соединений, в частности ломустина или циклофосфана (Green D.M. et al.,2009).

Облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40 - 50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40% женщин до 20 лет и у 90 - 95% женщин в возрасте старше 35 лет. У молодых женщин преждевременная яичниковая недостаточность длится от нескольких месяцев до 3 лет, а у большинства пациенток старше 35 лет она становится постоянной (Barry R.M. et al.,1962; DeVita V.T. et al., 2005).

Интересна так же работа D.M. Gershenson (1988), касающаяся оценки функции после односторонней овариоэктомии с химиотерапией по схеме VAC. В работе показано, что у девочек, которые в 15 летнем возрасте лечились по поводу герминогенной опухоли яичника, спустя 10 лет после окончания лечения при среднем возрасте 25,5 лет в 36% случаев отмечены нарушения менструального цикла, тогда как у 64% пациентов цикл был сохранен.

Однако, следует понимать, что в случаях, восстановления менструального цикла после окончания лечения, яичники все равно остаются измененными. Так, M. Green с соавт. (2009) показали, что у девочек, которым в возрасте от 1,5 до 15,3 лет (средний возраст 5,4 года) проводилась химиолучевая терапия и обследованных в возрасте от 18,5 до 44 лет (средний возраст 25,7 лет), яичники были меньших размеров (4,8 см против 6,8 см в контрольной группе; $P < 0,001$) и содержали меньшее количество антральных фолликулов (7,5 против 11 в группе контроля; $P < 0,001$) даже в тех случаях, когда менструальный цикл был сохранен.

Важным фактором, определяющим степень нарушения функции репродуктивной системы, является характер применяемого лечения. Повреждающий эффект различных химиотерапевтических препаратов неодинаков. В рамках американского многоцентрового исследова-

ния (CCSS) оценивался риск развития ранней менопаузы у 2819 молодых женщин старше 18 лет, получивших лечение в детском возрасте по поводу злокачественных опухолей. Среди 126 пациенток частота ранней менопаузы составила 8%, тогда как среди 33 здоровых сиблингов женского пола из контрольной группы она была равна 0,8%. Авторы подчеркивают, что факторами риска для развития ранней менопаузы является возраст, увеличение дозы лучевой терапии на область яичников, количество и кумулятивная доза алкилирующих препаратов, применяемых для лечения и диагноз лимфома Ходжкина. Для выживших пациентов, в программе лечения которых использовались алкилирующие препараты и лучевая терапия на малый таз, общая частота ранней менопаузы составила 30% (Sklar C.A., et al., 2006). W.H. Wallace с соавт. (1989) показали, что доза лучевой терапии на область малого таза равная 4 Гр, приводит к гибели до 50% фолликулов.

По-видимому, репродуктивная система женщин при применении только химиотерапии страдает меньше. По данным 5 центров США, в результате анкетирования 2283 человек, получивших противоопухолевую терапию до 20 летнего возраста и находившихся в ремиссии не менее 5 лет, в сопоставлении с данными о 3270 здоровых соответствующего возраста и пола, вероятность беременности в группе имевших противоопухолевое лечение, составила 0,85 ($p<0,05$). Кроме того, авторы пришли к заключению, что изолированное применение алкилиирующих соединений, практически, не снижало фертильности (Byrne J. et al., 1987). Аналогичные данные приводит V. Papadakis и соавторы (1999), которые через 6,7 лет после завершения полихимиотерапии у девочек с диагнозом лимфома Ходжкина в 20% случаев отмечали повышение уровня гонадотропинов, но у половины из них через 4 года гормональные показатели нормализовались.

D.M. Green и соавт. (2009) сопоставили данные о 5149 молодых женщин в возрасте от 15 до 44 лет, проходивших лечение в детстве по поводу злокачественных новообразований, с данными о 1441 женщине (сиблинге) аналогичного возраста и выяснили, что относительная вероятность возможной беременности у пациентов с онкопатологией, рассчитанной в зависимости от дозы алкилирующих соединений, оказалась равной 0,81 (0,73 -0,90).

Есть мнение, что облучение брюшной полости ниже диафрагмы снижает фертильность для обоих полов на 25%, а химиотерапия с использованием алкилирующих агентов независимо от сочетания с облучением у мужчин уменьшала фертильность на 60% (Papadakis V. et al., 1999), что значительно превышает данные для девочек и женщин, представленные выше.

Данные о величине дозы лучевой терапии, приводящей к кастрации не однозначны. Ряд исследователей считает, что сохранение нормального менструального цикла возможно только, если доза облучения, захватывающая область яичников, будет меньше 4 Гр. Доза в 4 Гр летальна для овоцитов, облучение в 5 – 10,5 Гр полностью выключает функцию яичников (Тао

T. et al., 2008). W. Wallace с соавт. (2003) на основании данных, полученных при исследовании фолликулов у пациенток в возрасте 12,5 - 16 лет, которые получали тотальное облучение тела в дозе 14,4 Гр в возрасте от 4,9 до 15,1 лет, показали, что 50% летальная доза для овоцитов составляет < 2 Гр. Доза лучевого воздействия на яичники более 8 Гр обладает 100% стерилизующим эффектом. Кроме того, риск полного выключения яичников при облучении увеличивается с возрастом пациентов и длительностью облучения.

В более поздней работе W.H. Wallace и соавт. (2005) при помощи компьютерной томографии показали, что стерилизующая доза облучения, при которой у 97,5% пациентов происходит полное выключение овариальной функции, снижается по мере увеличения возраста пациенток - в 10 лет она равнялась 18,4 Гр, в 20 лет - 16,5 Гр, а в 30 - 14,3 Гр.

В другом исследовании, при ультразвуковом обследовании 18 девочек, которые в возрасте от 14 месяцев до 6 лет получали лучевое лечение по поводу опухоли Вильмса, выявлено что, из трех пациенток, которым облучалась вся брюшная полость, у двух яичники не определялись, а у третьей они были менее 1 $см^3$, тогда как размеры матки менее 4 см и высокий уровень гонадотропинов отмечался у всех трех. Из 10 девочек, у которых лучевая терапия выполнялась лишь на параортальные лимфатические узлы и ложе удаленной почки, у трех облученный яичник при УЗИ не определялся и у двух был очень маленький, тогда как размер матки и уровень гонадотропинов у всех 10 больных были в пределах нормы (Nussbaum Blask A.R. et al.,1999). Авторы сделали вывод, что, если яичник не попадает непосредственно в зону облучения его функция сохраняется, либо утрачивается частично.

W.H. Wallace (2005) приходит к выводу, что исключение яичников из поля облучения не приводит к повреждению гонад. S.S. Donaldson и соавторы (2007) наблюдали 110 детей ЛХ I-II стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов, которые получили 4 цикла VAMP (винбластин, доксорубицин, метотрексат и преднизолон) и облучение пораженных зон в дозе 15 Гр или 25 Гр. У всех девочек остался сохраненым менструальный цикл, и у 106 пациентов в последствие родилось 18 здоровых детей.

Существуют мнения, что пациенты, получавшие в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей и сохранившие фертильную функцию после завершения лечения, имеют повышенный риск развития ранней менопаузы (Chiarelli A.M. et al., 1999; Green D.M. et al.,2009). Предполагается, что главными факторами риска ранней менопаузы является использование алкилирующих соединений, их суммарная доза и облучение яичников. Из 706 пациенток, леченных в детстве по поводу лимфомы Ходжкина, у 62 менопауза наступила в 44 года. Относительный риск менопаузы при применении химиотерапевтического лечения составил 9,95% (CI: 2,7-28, P < 0,0003), а при сочетании химиотерапии и малых доз облучения яичников 29,95% (CI: 8-108, P < 0,0001). У 2 % обследованных пациентов, получивших алкилирующие

препараты (циклофосфамид и мелфалан) и лучевую терапию на малый таз, менопауза развилась в 40 лет (Thomas-Teinturier C. et al., 2013).

По данным M. Brydøy и соавт. (2007) раннее прекращение менструального цикла было зафиксировано у 37 % больных лимфомой Ходжкина, лечение которых проходило в молодом возрасте (от 9 до 29 лет). Аналогичные данные приводят J. Byrne и соавт. (1992), которые провели сравнение 1067 женщин в возрасте от 13 до 19 лет, получивших лечение злокачественных новообразований, с 1599 здоровыми женщинами соответствующего возраста и показали, что у пациентов риск возникновения ранней менопаузы в течение 21 - 25 лет после окончания лечения в 4 раза выше, чем у здоровых. За 31 год у 42% пациенток зарегистрирована менопауза по сравнению с 5% в контроле. Согласно программе по изучению выживаемости детей с онкологическими заболеваниями Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), в которой были проанализированы отдаленные последствия лечения пациентов лимфомой Ходжкина показано, что у пациенток с сохраненной менструальной функцией после завершения лечения, количество премордиальных фолликулов сокращается и это приводит к раннему, в течение последующих 13–20 лет, наступлению менопаузы (Sklar C.A. 2005., Sklar C.A.et al., 2006).

Есть данные, что лучевая терапия оказывает негативное влияние не только на яичники, но и на матку. Особенно чувствительна к лучевой терапии матка девочек в препубертатном возрасте (Bath L.E. et al., 1999). Облучение всего тела в дозе 14,4 Гр и более, приводит к необратимым изменениям мышц и сосудов матки (Hilary O.D. et al., 2005). Исследования показали, что при меньших дозах лучевой терапии в эндометрии сохраняются рецепторы половых гормонов и на фоне применения заместительной гормонотерапии объем матки может увеличиваться с 6,5 мл до 16,3 мл, хотя и этот размер существенно отличается от объема матки у здоровых женщин, который составляет в среднем 41,5 мл. Чувствительность эндометрия к половым гормонам после химиотерапии снижается в меньшей степени, чем после облучения (Critchley H.O. et al., 1990; Critchley H.O. et al., 2005; Larsen E.C et al., 2004).

E. Larsen и коллеги (2004) измеряли объем матки у 100 детей, которые после лучевой терапии на область малого таза получали заместительную терапию эстрогенами. В случаях, когда доза облучения органов малого таза составила 30 Гр и выше, под влиянием эстрогенов не происходило изменения объема матки и толщины эндометрия, т.е. вызванные облучением повреждения имели необратимый характер. Если после лучевой терапии у пациенток возникали беременности, то они часто заканчивались выкидышем, досрочными родами и рождением плода весом менее 2500 Гр (Green D.M. et al., 2009). К факторам, которые могут приводить к рождению плода с низкой массой тела, относят нарушение кровоснабжения матки и эндометрия (Hilary O.D. et al., 2005). Однако важно отметить, что овоциты, которые не погибают во время лечения, сохраняют свою нормальную структуру. Частота врожденных аномалий ребенка при

наступлении беременности у матерей, получавших ранее лечение по поводу злокачественных опухолей, не отличаются от здоровых женщин (Green D.M. et al., 2009; Sudour H. et al., 2010).

В ряде исследований показано, что беременность не ухудшает течение онкологического заболевания, в частности лимфомы Ходжкина. Первые наблюдения течения лимфомы Ходжкина при беременности, опубликованы еще в середине 60-х годов (Barry R. M., 1962). Авторы проанализировали течение заболевания у 347 женщин детородного возраста, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center с 1910 по 1960 гг. У 84 женщин было 112 беременностей при уже диагностированном заболевании. Авторы показали, что общая выживаемость, в группах женщин, имевших беременность и без нее, была одинакова и составила 90 месяцев.

Репродуктивная система мальчиков, как правило, страдает при проведении противоопухолевой терапии в большей степени. Под наблюдением E.J. Mackie и соавт. (1996) находились 46 мальчиков и 32 девочки, получившие в детском возрасте лечение по поводу болезни Ходжкина с использованием схемы ChlVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбозин и преднизолон). Мальчики в возрасте от 8,2 до 15,3 лет (ср. 12,2 года), а девочки от 9 до 15,2 (ср. 12,2 года). Все дети были обследованы в среднем через 6 лет (от 1,9 до 11,5) после завершения лечения. У 41 мальчика (89,1%) имело место повышение уровня ФСГ, что является свидетельством повреждения клеток Сертоли. Герминативные клетки Лейдига были повреждены у 24,4% пациентов, что определялось по повышению уровня ЛГ. У девочек повышение гонадотропинов отмечено в 17 случаях (53%), из них у 10 имелись непостоянные признаки овариальной недостаточности, а у 6 (18,7%) были клинические симптомы овариальной недостаточности и они получали заместительную гормонотерапию.

По мнению многих авторов алкилирующие препараты в значительной степени снижают фертильность у мальчиков. Особенно токсичен в этом отношении циклофосфан (Levy M.J. et al., 1991), менее токсичен метотрексат (Wikstrom A. et al., 2003). M.W. Ben Arush с соавторами (2000) показали, что среди 20 мальчиков с лимфомой Ходжкина, которые получали химиотерапию по схеме MOPP и лучевую терапию, лишь у 4 в последующем не было нарушений репродуктивной функции. У 8 выявлена олигоспермия и у 8 - азооспермия. Авторы сделали вывод, что лучевая терапия и химиотерапия с использованием эмбихина или циклофосфамида, вызывает высокую частоту олигоспермии и азооспермии.

Важным наблюдением являлся и тот факт, что возраст, в котором проводили лечение, не влиял на повреждение гонад. Исследование уровня ФСГ и тестостерона у мальчиков, которые получали лечение по поводу лимфомы Ходжкина с применением лучевой и химиотерапии в возрасте от 2,4 до 22,6 лет и находившихся в ремиссии в среднем 6,7 лет (от 2 до 19,8), показало, что повышение уровня ФСГ и снижение тестостерона наблюдалось у 13 из 25 мальчиков, получавших только химиотерапию по схеме MOPP (мустарген, прокарбазин, преднизолон и

винкристин) и у 5 из 6 пациентов, которые кроме химиотерапии получали лучевое лечение. В этой же работе показано, что в 30 % случаев при всех видах лечения уменьшался объем яичек (Papadakis V. et al., 1999).

О факте, что фертильность у мальчиков страдает больше, чем у девочек свидетельствуют и другие работы. На основании данных, полученных при обследовании 2283 детей, в сравнении с 3270 здоровыми, показано, что алкилирующие препараты снижают фертильность у 60% мужчин. В то же время, после 3 и 6 курсов по схеме МОРР, у пациенток в возрасте от 16 до 45 лет, в программе лечения которых так же использовалась лучевая терапия, олигоменорея наблюдалась только у 26,4%. Как упоминалось ранее, у взрослых больных, частота олигоменореи зависела от возраста пациенток (Byrne J. et al., 1987). Так у пациенток, получавших комбинированное лечение в возрасте до 30 лет она наблюдалась в 4,8%, а у женщин старше 30 лет - в 61,5% ($p < 0,001$). В целом, 50 женщин (73,6%) продолжали менструировать, имели 30 беременностей и родили 22 ребенка. Таким образом, для этой группы женщин, химиотерапия по схеме МОРР очень слабо влияла на их фертильность (Andrieu J.M et al., 1983). Однако и курсы МОРР могут вызвать существенное повреждение яичников, если число циклов увеличивается с 4-х до 6-8. В этом случае аменорея возникала у 40-60% женщин (Mauch P.V. et al., 2001).

Многие исследователи считают, что защита гонад и сохранение фертильности является очень важной проблемой для молодых пациентов. В этом отношении разрабатывается ряд методов, которые зависят, прежде всего, от возраста пациентов и степени их зрелости. Для мужчин и юношей этот метод состоит в криоконсервации сперматозоидов (Thomson A.B. et al., 2002).

У лиц женского пола к методам, используемым для сохранения фертильности следует отнести хирургическое перемещение яичников в сторону от полей облучения (Thomas P.R. et al., 1976), забор и криоконсервацию ткани яичника (Adams E. et al., 2013) и применение средств временно «выключающих» яичники (Игнашена Е.В. с соавт. 1997). Однако, не все методы возможно использовать у девочек и в процессе обсуждения находится их эффективность и безопасность. Так, некоторые авторы высказывают опасения о возможности внесения в организм опухолевых клеток при пересадке криоконсервированного яичника, несмотря на то, что у детей яичники редко поражаются метастазами, но могут быть занесены опухолевые клетки, постоянно циркулирующие в кровяном русле. Для девочек пубертатного возраста большое значение может иметь защита яичников применением контрацептивов, позволяющих задерживать примордиальные фолликулы на время цитостатической терапии в фазе покоя, в которой они менее чувствительны к повреждающему воздействию цитостатиков. У женщин с этой целью используют низкодозированные эстроген-гестагенные препараты (комбинированные оральные контрацептивы - КОК) (Игнашена Е.В. с соавт., 1997) .

Исследователи из Германии наблюдали 405 взрослых женщин в возрасте до 40 лет, страдавших лимфомой Ходжкина в среднем 3,2 года назад. После использовании эскалированной схемы BEACOPP аменорея развилась у 51,4% пациенток. Она была более выражена у женщин с высокими стадиями ($p < 0,0001$), старше 30 лет ($p < 0,0065$) и у пациенток, которые не принимали оральные контрацептивы во время химиотерапии ($p < 0,0002$) (Behringer K. et al., 2005). Аналогичные исследования этими авторами были проведены в 2010 году. Среди женщин моложе 30 лет, получавших курсы полихимиотерапии, часть пациенток получала КОК. Аменорея развивалась чаще в группе, где больные не принимали КОК (44,1% против 10,1%, $p < 0,001$). Авторы приходят к выводу, что прием КОК позволяет сохранить овариальную функцию у женщин на фоне курсов химиотерапии (Е.А. Демина с соавт.2005; K. Behringer et al, 2010). В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с этой целью использовали регулон, в непрерывном режиме в течение всего времени проведения химиотерапии с последующим переводом пациенток на цикловой режим приема и полную отмену заместительной гормонотерапии. 28 женщин репродуктивного возраста во время проведения полихимиотерапии по схеме CVPP получали КОК и 43 женщины проводили лечение без защиты репродуктивной функции. В результате у пациенток, которые принимали КОК менструальный цикл не восстановился в 31,7% случаев, а в группе, где была только химиотерапия в 50,6% ($p=0,04$) (Игнашена Е.И. с соавт., 1997).

Временное выключение функции яичников с целью их защиты может быть получено в результате снижения секреции гонадотропинов, которое возникает при введении агониста гонадотропин рилизинг гормона (ГТРГ). В рандомизированном исследовании введение ГТРГ 125 молодым пациенткам в возрасте от 15 до 40 лет, получавшим химиотерапевтическое лечение, привело к тому, что только у 7% пациентов развилась необратимая гипергонадотропная аменорея, а у 93% сохранился нормальный менструальный цикл (Blumenfeld Z., 2007).

Имеются и противоположные мнения. В исследовании, проводимом немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) также применялась защита яичников с помощью КОК и ГТРГ на фоне циклов BEACOPP. В исследование были включены женщины от 18 до 40 лет, которые получали либо ежедневно КОК, либо ежемесячно инъекции ГТРГ. Авторы не выявили защитного эффекта использованных схем (K. Behringer et al., 2005). Не получено защитного эффекта для функции яичников и в работе K. Oktay и соавт. (2009), так же использовавших ГТРГ и КОК у пациентов, леченных в детстве по поводу злокачественных опухолей.

Криоконсервация ткани яичника может применяться не только у взрослых, но и у девочек. Есть мнения, что для девочек в препубертатном периоде это может быть единственным методом сохранения фертильности (Weintraub M. et al., 2007).

Как уже говорилось выше, фертильность мальчиков при применении алкилирующих соединений страдает в большей степени, чем фертильность девочек (Levy M. J. et al., 1991;

Weid N.X. et al., 2008). Клетки Сертоли, по сравнению с клетками Лейдига, более чувствительны к повреждению в результате воздействия небольших доз лучевой и химиотерапии алкилирующими агентами. Поэтому нарушения фертильности, у таких пациентов, отмечаются чаще, чем гипогонадизм. После лечения у них развивается олиго- и персистирующая азооспермия (M. Brydoy et al., 2007). В исследовании фертильности группой EORTC (H6-H9) у 2362 пациентов с лимфомой Ходжкина показано, что у 90% больных до начала лечения сперматогенез не был нарушен (M.A. Kaaij et al., 2009). Но на фоне проводимой терапии клетки Сертоли и процессы сперматогенеза страдали в первую очередь. У 41 % больных качество спермы оценивалась как хорошее (концентрация сперматозоидов ≥20 $\times 10^6$ / мл и их подвижности ≥50), у 49% - среднее (концентрация ≥5 $\times$ 10^6/ мл), у 7 % - плохое (концентрация <5 $\times$ 10^6/ мл, но> 0). У трех процентов наблюдалась азооспермия (M.A. Kaaij et al., 2009). Нарушения сперматогенеза проявляются, в частности, и снижением уровня ингибина В, вырабатываемого клетками Сертоли и служащего маркером состояния сперматогенеза. Уровень гонадотропинов и тестостерона у юношей пубертатного возраста, леченных в препубертатном периоде по поводу лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, не менялся (Krawczuk-Rybak M. et al., 2008; Krawczuk-Rybak M. et al., 2009). Но при сочетании химиотерапии с облучением могут повреждаться оба вида половых клеток. Так, юноши, которые в препубертатном периоде получали химио- и лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкин, в сравнении с соответствующей по возрасту группой контроля имели олиго - или азооспермию, сниженный уровень тестостерона (4,1 ± 0,6 против 5.9 ± 0.3 нг/мл), повышенный уровень ФСГ (19,7 ± 18 против 4,8 ± 1.8 мкМе/мл), ЛГ (49,2 ± 31 против 33,4 ± 10 мкМе/мл) и уменьшение объема яичек (16,6 ± 2,8 против 22,5 ± 2,4 мл) (Guillen S.L. et. al., 2000). В других исследованиях показано, что продукция тестостерона и у этих пациентов может сохраняться на нормальном уровне (Krawczuk-Rybak M. et al., 2006). При щадящих курсах терапии, которые используют при I и IIb стадиях, 31 пациент с лимфомой Ходжкина и 16 неходжкинскими лимфомами через 5,9 ± 3,3 года после проведенной терапии имели нормальные значения уровня ФСГ, ЛГ, тестостерона и ингибина В (Krawczuk-Rybak M. et al., 2006).

В ряде публикаций проведены специальные сравнения воздействия на репродуктивную систему различных схем химиотерапии. В результате было показано, что два алкилирующих соединения мехлоретамин и прокарбазин обладают наиболее выраженным повреждающим действием в отношении репродуктивной системы. При лечении мужчин в возрасте от 16 до 45 лет с лимфомой Ходжкина показано, что схема MOPP (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) у 97% больных приводила к развитию необратимой азооспермии и повышению уровня ФСГ, при выраженном снижении выработки тестостерона. В то же время, на фоне применения схемы ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) азооспермия

наблюдалась лишь в 54% случаев, уровень ФСГ не менялся и в последующем сперматогенез восстановился у всех пациентов (Berg H. et al., 1997; Viviani S. 1985). Меньшее повреждение репродуктивной системы имеет место при сокращении числа курсов MOPP до трех (Berg H. et al., 2004). Хотя, в одной из работ показано, что и 6 курсов MOPP не всегда приводят к полному выключению фертильной функции, но при этом авторы считают необходимым проводить постоянное диспансерное наблюдение таких детей (Marleen A.E. et al., 2005).

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) объединила данные нескольких центров по изучению осложнений лечения у больных с лимфомой Ходжкина с 1982 по 2004 г. В анализ включены 2064 мужчины из 11 европейских стран, которых наблюдали не менее 32 месяцев после завершения лечения. Повышенный уровень ФСГ, как следствие снижения продукции тестостерона, был отмечен у 3% больных, которые получали только лучевое лечение, и у 8% получавших химиолучевую терапию без алкилирующих препаратов схемами ABVD (доксорубицин блеоцин, дакарбазин, преднизон) и EBVP (эпирубицин, блеомицин, винбластин, преднизолон). Число пациентов с тестикулярной недостаточностью и имевших высокий уровень ФСГ увеличилось до 60% ($P < 0,001$), при использовании в лекарственной терапии алкилирующих препаратов (схема MOPP - мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон и BEACOPP - блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин). Авторы отметили, что у 82% пациентов, леченных без алкилирующих препаратов, в среднем через 19 месяцев фертильность восстанавливалась. Тогда как при применении схем с алкилирующими соединениями восстановление фертильности наблюдалось только у 30% и наступало оно позже – через 27 месяцев. На основании этого, был сделан вывод, что при отсутствии в схемах химиотерпии алкилирующих соединений, риск утраты фертильности может быть достаточно низким (Marleen A.E. et al., 2005).

Повреждение гонад может характеризоваться как полной потерей функции фолликулярного аппарата, часто развивающейся при облучении малого таза или применении высокодозной химиотерапии (Кравченко Д.Н. с соавт., 2012; Donaldson S. S. et al., 2007), так и утратой части примордиальных фолликулов, что приводит к раннему (в течение последующих 13–20 лет) наступлению менопаузы (Brydoy M. et al., 2007; Siviero - Miachon A. A. et al., 2008; Sklar C. A. et al., 2006). В связи с этим, нам представлялась важной оценка овариального резерва у пациенток, находящихся длительное время в полной ремиссии.

Под овариальным резервом следует понимать запас в яичнике фолликулов, которые способны нормально развиваться и обеспечивать естественную овуляцию яйцеклетки или её выход в ответ на искусственную гормональную стимуляцию. Состояние репродуктивного гомеостата может быть охарактеризовано по уровню ФСГ, продукции в яичниках ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ).

Повышение уровня ФСГ в сыворотке крови в фолликулярную фазу цикла может служить показателем наличия антральных фолликулов, но, учитывая значительную вариабельность базальных значений ФСГ, а также его существенные колебания в разные дни цикла, есть мнения, что уровень ФСГ не позволяет достаточно точно оценить состояние овариального резерва (Klein N. et al., 1996). Другим маркером состояния яичников является ингибин В, который вырабатывается гранулезными клетками растущих антральных фолликулов в раннюю фолликулярную фазу (Johnston R. J. et al., 2009). Уровень ингибина В снижается с возрастом, а также при развитии преждевременной овариальной недостаточности. Однако, существуют исследования показывающие, что ингибин В отвечает на снижение овариальной функции с определенным запаздыванием (Domingues T. S. et al., 2010).

Более специфичным показателем в оценке овариального резерва, по мнению ряда исследователей, является содержание в сыворотке крови антимюллерова гормона (АМГ), который вырабатывается в гранулезных клетках примордиальных фолликулов и, следовательно, отражает их количество в яичнике (Brougham M.F. et al., 2012; Lunsford A.J. et al., 2014; Zec I. et al., 2011).

Уровень АМГ не меняется в зависимости от фазы овариального цикла и от одного цикла к другому, т.к. его продукция не зависит от гипоталамо-гипофизарной регуляции. Однако, несмотря на высокую специфичность АМГ как критерия овариального резерва, его значение для оценки фертильности и риска развития ранней менопаузы у пациенток, получивших противоопухолевое лечение в детстве, требует дальнейшего изучения (Lunsford A. J. et al., 2013).

Таким образом, изменения в состоянии репродуктивной системы являются частым осложнением терапии больных со злокачественными опухолями, требующим диспансерного наблюдения и возможно продуманной корригирующей терапии. Однако, следует отметить, что большинство исследований и публикаций посвящены взрослым контингентам больных и касаются в первую очередь пациентов с лимфомами, лейкозами и опухолями центральной нервной системы. Кроме того, среди исследователей нет единого мнения о роли в нарушении репродуктивной системы, отдельных схем и видов цитостатиков, числа курсов химиотерапии, её сочетания с облучением.

3.2. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе

Максимальные, минимальные и средние уровни гормонов, характеризующих состояние репродуктивной системы у 55 пациентов, страдавших в детстве лимфомой Ходжкина, представлены в табл.17

Таблица 17

Уровень половых гормонов у пациентов с лимфомой Ходжкина в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=27)			Женщины (n=28)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	2,17	22,98	16,3±8,5	2,78	140,0	19,8+12,1
ЛГ (МЕд/л)	2,8	16,6	7,7±1,5	3,39	44,0	13,1±3,3
Эстрадиол (пмоль/л)	-	-	-	32,45	559,1	246,8±60,0
Тестостерон (нг/мл)	0,137	6,239	5,5±1,04	-	-	-
Пролактин (мМЕд/л)	0,378	335,7	143,4±37,6	119,2	377,9	204,9±24,8

Со стороны репродуктивной системы явления гипогонадизма отмечены у 4 (14,29%) из 28 обследуемых девушек, получавших лечение с диагнозом лимфома Ходжкина. На момент постановки диагноза у 2 пациенток диагностирована II, у одной – III и у одной четвертая стадия заболевания. Они проходили лечение в возрасте от 15 до 18 лет и проводили обследование в 23 года (т.е. через 5, 6, 7 и 8 лет после окончания лечения). Все они получили комбинированное лечение, сочетающее лучевую и лекарственную терапию: 2 пациентки получили 6 курсов по схеме МОРР, содержащей два алкилирующих препарата, (суммарная доза эмбихина 374,4 мг/м^2 и 388,2 мг/м^2, прокарбазина 11700 мг/м^2 и 118004 мг/м^2), лучевую терапию на шейно-надключичные лимфатические узлы у обеих пациенток в СОД 25 - 26Гр, и у одной на парааортальные лимфтические узлы и селезенку в СОД 25Гр. У 2 проведено 4 курса полихимиотерапия по протоколу СпбЛХ 05 (2 VBVP и 2 ABVD) и лучевая терапия на шейно-надключичные лимфатические узлы в СОД 22 - 35 Гр, средостение 35 – 40 Гр. У одной из этих двух пациенток проведена лучевая терапия на парааортальные лимфатические узлы в СОД 37 Гр и паховоподвздошные лимфатические узлы справа в СОД 40 Гр. Во время обследования уровень гонадотропинов у этих 4 пациенток находился в следующих пределах: ФСГ колебался от 24 до 140 МЕд/мл, ЛГ от 36 до 44 МЕд/мл. Характер нарушений менструального цикла был различным: у 3 пациенток цикл был нерегулярным, с периодическими задержками до 1 - 2 месяцев. У одной пациентки, которой с целью консолидации ремиссии проводилась лучевая терапия на паховоподвздошную область справа в СОД 41 Гр, отмечена аменорея.

В целом частота гипогонадизма у больных с лимфомой Ходжкина составила 10,9 %. Мы выяснили, что существенную роль в этом играл используемый протокол лечения. На рисунке 4 представлена частота возникновения гипогонадизма в зависимости от протокола лечения.

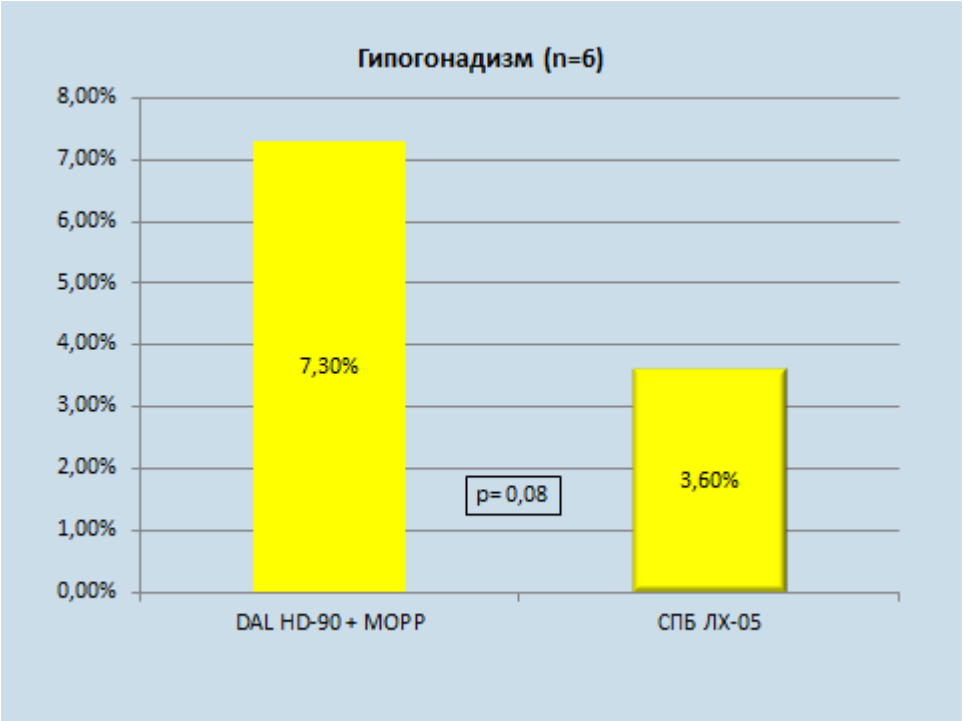

Рисунок 4. Частота гипогонадизма у больных лимфомой Ходжкина, в зависимости от лечебной программы.

У пациентов, леченных по протоколу DAL и схеме MOPP, частота развития гипогонадизма была в 2 раза выше, чем у больных, леченных по протоколу СПБ ЛХ 05 – 7,3 % и 3,6 % соответственно, но различия не имели достоверности (p = 0,08)(рис.4).

При дальнейшем анализе выяснено что, частота гипогонадизма могла быть связана с использованием алкилирующих препаратов в протоколе DAL и схеме MOPP. На рисунке 5 представлена частота развития гипогонадизма в зависимости от наличия в схемах лечения алкилирующих агентов.

Рисунок 5. Частота возникновения гипогонадизма у пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия в схемах ПХТ алкилирующих агентов.

Явления гипогонадизма почти в 3 раза чаще встречались у пациентов, в схемах лечения которых, содержались препараты с алкильной группой (рис. 5).

Однако, и проведение лучевой терапии на пахово-подвздошный лимфатический коллектор, когда в поле лучевой терапии могли попадать гонады, тоже приводило к развитию гипогонадизма. На рисунке 6 представлены данные, о частоте гипогонадизма у пациентов, страдавших злокачественными новообразованиями в детском и подростковом возрасте, в зависимости от проведения лучевой терапии.

Среди пациентов получивших облучение пахово-подвздошной зоны, гипогонадизм встречался в половине случаев, а у больных без облучения этих лимфатических коллекторов - лишь у 7,8 % больных (рис. 6). Различия результатов были близки к достоверным (p = 0,06).

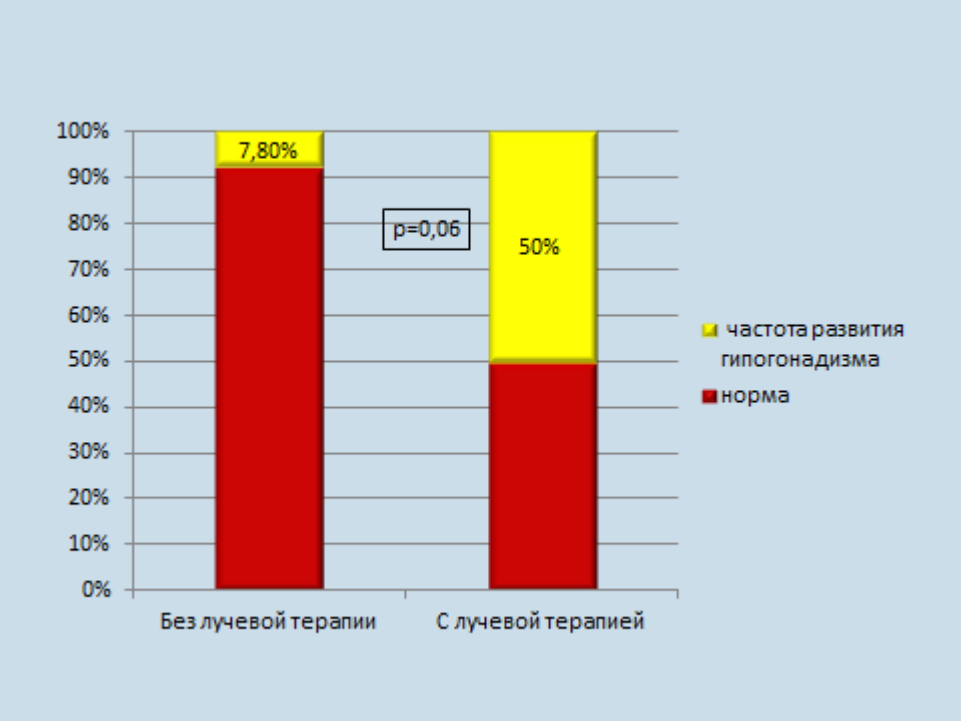

Рисунок 6. Частота гипогонадизма у пациентов лимфомой Ходжкина в зависимости от проведения облучения пахово-подвздошных лимфоузлов

Мы проанализировали и семейный статус у 28 обследованных нами лиц женского пола, леченных с диагнозом лимфома Ходжкина. На время нашего обследования, 26 излеченных были в возрасте 18 лет и старше. Восемь из 26 пациенток находились в браке и родили 6 здоровых детей в сроки от 3 до 16 лет после окончания специфической терапии. Все 8 пациенток получали цикловую полихимиотерапию по протоколу DAL HD 90 (2 OPPA и 2 COPP – у пяти) и СПб ЛХ 05 (2 VBVP+2 ABVD – у двух, и 2 VBVP – у одной) с использованием алкилирующих препаратов. Суммарные дозы дакарбазина составляли от 2100 мг/м^2 до 6800 мг/м^2 а циклофосфана от 600 до 4000 мг/м^2. Лучевая терапия на парааортальные лимфатические узлы проведена у одной из 8 пациенток в СОД 35 Гр. Облучение пахово-подвздошных лимфатических узлов, при котором в поле лучевой терапии могли попадать яичники, не проводилось ни в одном случае.

Среди пациентов мужского пола, леченных в детстве с диагнозом лимфома Ходжкина гипогонадизм выявлен лишь у двух (3,6%) из 27 больных. Уровень тестостерона у них на момент обследования составлял 0,137 и 2,725 нг/мл. Лечение этих пациентов начато в возрасте от 8 и 12 лет и на время обследования им исполнилось 26 и 36 лет, соответственно. В программе лечения у обоих пациентов использовалась полихимиотерапия по протоколу DAL HD 90, содержащая 2 курса – OPPA и 4 – COPP. Для консолидации ремиссии у обоих проведена лучевая терапия на носоглотку в СОД 30 и 35 Гр, шейно-надключичные лимфатические узлы 32 и 36 Гр, средостение - 40 Гр и парааортальные лимфатические узлы СОД 24 и 26 Гр. Кроме того, у одно-

го из них проведено дополнительно облучение пахово-подвздошных лимфатических узлов с двух сторон СОД 41 Гр и правой подвздошной кости СОД 40 Гр. Через 21 год после окончания лечения первичной опухоли, у этого пациента выявлен рак ректосигмоидного отдела толстой кишки, по поводу которого ему выполнена операция Гартмана. В настоящее время пациент наблюдается в течение 38 месяцев без признаков заболевания. Таким образом, гипогонадизм у обоих пациентов может быть связан, с использованием алкилирующих препаратов (циклофосфана и натулана), а у одного из них и с применением высоких доз лучевой терапии.

Из 27 мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина в детском возрасте, 22 пациента были при нашем обследовании в возрасте старше 18 лет. Семь из 22 мужчин находятся в браке. Однако детей в этих семьях пока нет.

3.3. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе

Состояние репродуктивной системы изучено у 16 мужчин и 10 женщин, страдавших в детском возрасте неходжкинскими лимфомами. В табл. 18 представлены данные гормонального обследования.

Таблица 18

Показатели репродуктивной системы у пациентов с неходжкинскими лимфомами в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=16)			Женщины (n=10)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	1,32	8,21	3,5±0,7	0,552	4,2	3,6±1,0
ЛГ (МЕд/л)	1,5	15,98	5,1±1,8	0,339	8,4	6,0±2,8
Эстрадиол (пмоль/л)	-	-		8,18	817	182,9±128
Тестостерон (нг/мл)	1,96	14,1	4,2±1,1	-	-	-
Пролактин (мМЕд/л)	60,25	432,2	162,3±20,9	42,2	273	221,7±63,7

Минимальное значение уровня тестостерона у мужчин составило 1,96 нг/мл и было выявлено лишь у одного (6,25%) пациента, страдавшего IV стадией анапластической неходжкинской лимфомы в возрасте 4 лет (табл. 18). В программе специфической терапии ребенок получил 6 блоков цикловой химиотерапии по протоколу NHL-BFM 92 (AA-BB), без использования лучевой терапии. Суммарные дозы алкилирующих препаратов составляли для ифосфамида – 12000 мг/м^2, для циклофосфамида – 3000 мг/м^2.

У остальных 15 лиц мужского пола и 10 женщин неходжкинскими лимфомами в анамнезе нарушений репродуктивной функции выявлено не было. Уровень половых гормонов, ФСГ и ЛГ находился в пределах возрастных норм, хотя все пациенты в схемах лекарственной терапии получали алкилирующие препараты.

Из 26 обследованных больных, леченных в детстве по поводу неходжкинских лимфом, 12 пациентов на время нашего обследования находились в возрасте 18 лет и старше, и 7 из них (3 мужчины и 4 женщины) состояли в браке. В двух семьях (от отцов, получивших в возрасте 13 лет лечение по поводу II и III стадии неходжкинской лимфомы), рождено 3 здоровых детей, в срок от 7 до 13 лет после окончания специфической терапии. В программе лечения у этих двух мужчин, использовано 4 блока химиотерапии по протоколу NHL-BFM92, дозы алкилирующих препаратов составили для эндоксана - 5800мг/м^2 и циклофосфамида - 4200мг/м^2.

3.4. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов нефробластомой и нейробластомой в анамнезе

Мы исследовали состояние репродуктивной системы у 27 пациентов, получивших в детстве специфическое лечение с диагнозом нефробластома и у 17 больных, леченных по поводу нейробластомы. В табл. 19 и 22 представлены средние значения и колебания уровней гормонов, характеризующих состояние репродуктивной системы у этих пациентов.

Полноценный анализ нарушений репродуктивной системы возможен лишь у больных, достигших половой зрелости. Напомним, что пубертатный период у большинства девочек начинается в возрасте 12 лет, а заканчивается к 16 - 17 годам, у мальчиков он продолжается с 13 до 17 - 18 лет. В нашей серии наблюдений были пациенты с двумя локализациями врожденных опухолей, манифестирующих чаще всего в первые годы жизни. Это были больные с опухолью Вильмса и нейробластомой. Средний возраст детей на время диагностики этих новообразований составлял 4 ± 0,5 года и 3,4 ± 0,4 года соответственно, а на время нашего обследования он равнялся 12,1 ± 1,4 лет для пациентов с нефробластомой и 14,8 ± 1,6 года для больных с нейробластомой. Таким образом, большинство из этих детей были далеки от средних сроков

достижения половой зрелости и оценка нарушений репродуктивной системы у них была не совсем корректной. Тем не менее, некоторые из зарегистрированных нарушений мы не могли не отметить.

Таблица 19

Показатели репродуктивной системы у пациентов с нефробластомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=12)			Женщины (n=15)		
	Минимальное Значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	0,1	8,7	5,1±0,7	0,75	97,6	4,2±0,8
ЛГ (МЕд/л)	0	17,98	7,3±1,5	0,031	39,4	4,3±1,6
Эстрадиол (пмоль/л)	0,001	419,23	150,8±34,9	0	45,74	45,8±22,0
Тестостерон (нг/мл)	0,3	2,8	1,9±0,8	-	-	-
Пролактин (мМЕд/л)	0	266,7	167±22,9	113,9	270,0	174,0±30,0

При обследовании пациентов опухолью Вильмса в анамнезе (табл. 19) выявлены очень низкие уровни тестостерона в сыворотке крови у лиц мужского пола (от 0,3 до 2,8 нг/мл, среднее значение - 1,9 ± 0,8 нг/мл). Анализируя уровни этого гормона у конкретных больных (табл. 20), мы выяснили, что содержание тестостерона было очень низким от 0,3 до 1,7 нг/мл у 5 (41,7%) из 12 мальчиков, начавших специфическое лечение опухоли Вильмса в возрасте 5 лет и старше. Они проходили обследование в возрасте от 8 до 22 лет (ср.13 ± 3,2 года).

Таблица 20

Показатели репродуктивной системы у больных опухолью Вильмса
в зависимости от возраста и пола на момент лечения

Показатели и единицы измерения	Мужчины, леченные в возрасте младше 5 лет (n=5)	Мужчины, леченные в возрасте 5 лет и старше (n=7)	Женщины, леченные в возрасте младше 5 лет (n=9)	Женщины, леченные в возрасте 5 лет и старше (n=6)
ФСГ (МЕд/л)	1,7±0,3	3,7±2,5	4,5±0,9	2,6±0,75
ЛГ (МЕд/л)	1,7±0,7	10,14±7,4	5,1±1,9	0,7±0,7
Эстрадиол (пмоль/л)			52,8±27,0	18±1,8
Тестостерон (нг/мл)	2,6±1,1	0,3±0,2		
Прогестерон (нг/мл)			1,2 ±1,0	0,14±0,1
Пролактин (МЕд/л)	167±23		160,4±34,9	235±35
Средний возраст на момент заболевания (в годах)	2,4±0,4	6,25±0,9	2,6±0,4	5,5±0,5
Средний возраст на момент обследования (в годах)	10,7±1,9	13±3,2	11,0±1,5	9±0,1
Длительность ремиссия (в годах)	8,3±1,9	6,75±3,4	7,9±1,5	3,5±0,5

У 7 пациентов мужского пола, леченных в возрасте до 5 лет и обследованных в возрасте от 5 до 16 лет (ср. 10,7 ± 1,9 года) уровень тестостерона соответствовал нормальным значениям от 2,4 до 2,8 нг/мл (ср. 2,6 ± 1,1 нг/мл). Необходимо отметить, что средний возраст во время обследования у пациентов последней группы, с нормальным уровнем тестостерона, был даже несколько ниже, чем у детей, начавших лечение в возрасте старше 5 лет (10,7 ± 1,9 лет против 13 ± 3,2 года). Полученные результаты могут свидетельствовать о более выраженном повреждающем действии химиотерапии на гонады у мальчиков, начавших лечение в возрасте 5 лет и старше, поскольку «агрессивность» лечения, в целом, была выше у 7 больных, которые лечились в более младшем возрасте (табл.21).

Таблица 21

Характеристика заболевания и методов лечения у пациентов мужского пола, страдавших нефробластомой в зависимости от возраста на начало лечения

	Начало лечения в возрасте младше 5 лет (n=7)	Начало лечения в возрасте 5 лет и старше (n=5)
Стадия заболевания		
II	2	4
III	3	1
IV	2	-
Лучевая терапия		
- на парааортальные л\у и ложе опухоли СОД30-35Гр	2	1
- на всю брюшную полость СОД 20Гр	2	-
- на парааортальные л\у СОД 34Гр и легкие 15Гр	1	-
- не было лучевой терапии	2	4
Всего:	**7**	**5**
Используемые цитостатики:		
ВК, АМД, доксорубицин	4	5
Ифосфамид, циклофосфан, Карбоплатин	3	-
Всего:	**7**	**5**

В группе из 7 пациентов, начавших лечение опухоли в возрасте младше 5 лет было 5 пациентов с III и IV стадией заболевания, а в группе более старших детей был только один с III стадией заболевания (табл.21). В младшей возрастной группе все пациенты получали лучевую терапию, и у двух из них облучалась вся брюшная полость (поле облучения наиболее близкое к гонадам). В сравниваемой группе, более старших пациентов, у 4 из 5 детей вообще не было лучевой терапии, и ни у кого не облучалась вся брюшная полость. Кроме того, у больных младшей группы химиотерапия содержала алкилирующие препараты ифосфамид, циклофосфамид и карбоплатин (последний не имеет алкильной группы, но повреждает ДНК сходным с алкилирующими агентами образом). Тогда как в группе больных старше 5 лет подобные препараты не использовались. Таким образом, выявлена связь возраста пациента с повреждающим действием

лекарственных препаратов на гонады - у мальчиков, получавших лечение по поводу опухоли Вильмса. У пациентов, начавших противоопухолевую терапию в возрасте старше 5 лет, отмечается более выраженное лекарственное повреждение репродуктивной системы, чем у больных, леченных в более младшем возрасте.

У ряда больных, перенесших в детстве опухоль Вильмса, мы отметили и выраженные косметические нарушения так, у двух пациенток, леченных в возрасте 4 и 6 лет с распространенными формами нефробластомы с метастатическим поражением легких, при физикальном осмотре, через 14 и 27 лет после завершения лечебной программы, выявлена выраженная асимметрия молочных желез (рис.7 и 8). Данные пациентки получили цикловую полихимиотерапию с использованием циклофосфана в суммарной дозе 3460 мг/м^2 и 5200 мг/м^2 и лучевой терапии на ткань обоих легких в СОД 12 и 15 Гр. Одна из этих пациенток в возрасте 21 года родила здорового ребенка, а через 10 лет у нее наступила аменорея, как проявление раннего климакса. При обследовании выявлено, что уровень гормонов соответствовал менопаузальному (ФСГ 97,6 Мед/л, ЛГ 39,4 Мед/л).

На рисунке 7 представлено фото больной К., страдавшей нефробластомой правой почки с метастатическим поражением легких

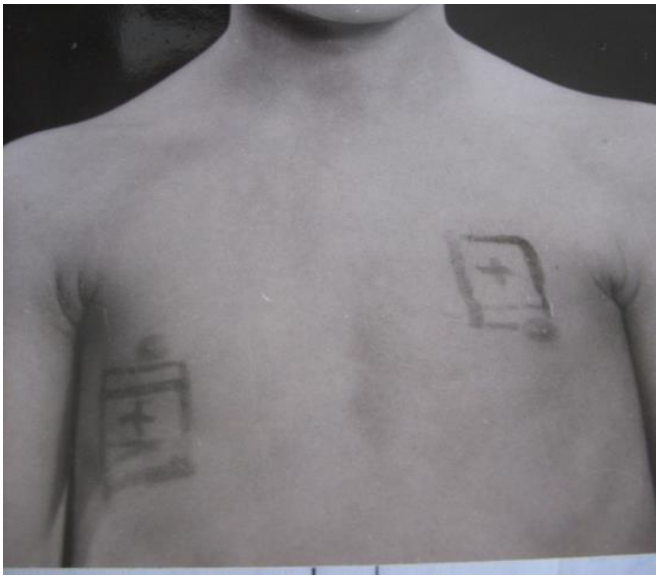

Рисунок 7. Больная К. 5 лет*:* разметка полей лучевой терапии на одиночные метастазы опухоли Вильмса в обоих легких

Рисунок 8. Таже больная К. в возрасте 33 лет. Выраженная гипоплазия левой молочной железы через 28 лет после облучения метастазов опухоли Вильмса в легкие.

Такую выраженную гипоплазию левой молочной железы, без сомнения, можно связать с проведением лучевой терапии на очаг в легком в сравнительно небольшой СОД равной 15 Гр, когда в поле облучения попал зачаток железы.

Среди 17 пациентов, страдавших нейробластомой в детском возрасте, так же определены уровни гормонов для оценки состояния репродуктивной системы. В табл.22 приведены средние, максимальные и минимальные значения этих показателей.

У мужчин и у женщин, страдавших нейробластомой, выявлено увеличение максимальных значений уровня ФСГ до 26 - 58 Мед/л (табл. 22). Анализируя уровни ФСГ у каждого из 17 больных выяснено, что явления гипогонадизма определялись у 2 мужчин и 2 женщин. Уровень ФСГ у женщин составил 13,58 МЕд/л и 15,9 МЕд/л, а уровень ЛГ был увеличен до 30 МЕд/л. Возраст на момент начала лечения данных пациенток равнялся одному году и 5 годам. У пациенток были диагностированы III и IV стадии нейробластомы. На момент обследования им было 14 и 17 лет. В программе комбинированного лечения обе получили четырехкомпонентную полихимиотерапию. Суммарные дозы алкилирующих препаратов составили: циклофосфамид – 1404 мг/м^2, карбоплатин – 588 мг/м^2 у одной пациентки и циклофосфамид – 6160 мг/м^2, а цисплатин – 300 мг/м^2 у другой. Лучевая терапия у них не проводилась. Однако, для консолидации ремиссии у пациентки с 4 стадией заболевания, выполнена ВДПХТ с ауто-ТГСК В режиме кондиционирования использовано сочетание неалкилирующих препаратов вепезида и винкристина.

Таблица 22

Гормональные показатели репродуктивной системы у пациентов нейробластомой в анамнезе

Гормоны и единицы измерения	Мужчины (n=9)			Женщины (n=8)		
	Минимальное значени	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	2,11	26,7	12,4±3,8	2,54	58	15,58±7,7
ЛГ (МЕд/л)	0	7,8	3,7±1,2	3,1	30	11,04±3,8
Эстрадиол (пмоль/л)	-	-	-	2	250	129,1±34,7
Тестостерон (нг/мл)	0,05	6,1	2,4±0,95	-	-	-
Прогестерон (нг/мл)	_	_	_	0,04	4	1,13±0,54
Пролактин (мМЕд/л)	86,1	193,7	152,7±17	82,2	350	213,0±37

У двух мужчин, страдавших нейробластомой и расцененных нами после обследования, как имеющие нарушения репродуктивной функции, уровни ФСГ составили 15 и 26,7 МЕд/л. Они заболели в возрасте 3 и 7 лет и проходили обследование в возрасте 21 и 24 лет. На момент постановки диагноза у обоих пациентов диагностирована II стадия заболевания. В программе комбинированного лечения, они получили химиотерапию альтернирующими курсами CADO и VP/Carbo. Суммарные дозы алкилирующих цитостатиков составили: циклофосфамид 930 мг/м^2 и 1060 мг/м^2, карбоплатин 1890 мг/м^2 и 2106 мг/м^2. У одного из пациентов (уровень ФСГ у которого был несколько выше и равнялся 26,7 МЕд/л) была проведена лучевая терапия на метастаз в области левой орбиты в СОД 30 Гр. Уровень ЛГ у них находился в пределах референсных значений 3,192 и 7,87 МЕд/л, а уровни тестостерона равнялись 3,8 и 6,67 нг/мл, что также соответствует нормальным значениям.

3.5. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов костными саркомами в анамнезе

Среди 20 пациентов, страдавших костными саркомами (10 – остеосаркомой и 10 саркомой Юинга) с целью выявления изменений репродуктивной системы, определялся уровень ФСГ, ЛГ, пролактина и половых гормонов (табл. 23 и 24).

Таблица 23

Показатели репродуктивной системы у пациентов остеосаркомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=2)			Женщины (n=8)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ(МЕд/л)	14	26,9	10,04±7,5	4,3	7,46	6,1±0,8
ЛГ (МЕд/л)	7,0	9,74	8,37±1,7	5,27	7,46	7,2±1,7
Эстрадиол (пмоль/л)	-	-	-	125	767,6	323,3±123,6
Тестостерон (нг/мл)	2,9	5,7	4,33±1,7	-	-	-
Прогестерон (нг/мл)	-	-	-	0,37	3,35	1,7±0,6
Пролактин (мМЕд/л)	113,9	123	118,5±5,7	134,3	312	236,5±34,7

Таблица 24

Показатели репродуктивной системы у пациентов саркомой Юинга в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=5)			Женщины (n=5)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	1,4	48	17,65±8,9	13,76	56	30,7±14,4
ЛГ (МЕд/л)	0,6	34	17,47±6,4	9,4	34	37,4±30,9
Эстрадиол (пмоль/л)	20,94	30	25,75±1,7	12,0	56,17	34±15,1

Тестостерон (нг/мл)	5,5	7,2	5,6±0,3	-	-	-
Прогестерон (нг/мл)	-	-	-	0,13	0,28	0,2±0,05
Пролактин (мМЕд/л)	180	213	197,4±6,3	110	212	161,2±34,9

Из 20 пациентов, которые в детстве получали лечение по поводу костных сарком, нарушение состояния репродуктивной системы отмечены в двух случаях (10%). Явления гипогонадизма зарегистрированы у одного пациента, страдавшего локализованной формой остеобластической остеосаркомы левой большеберцовой кости. Пациент проходил лечение в возрасте 13 лет и находится в полной клинической ремиссии в течение 7 лет. В программе комбинированного лечения пациент получил 6 курсов полихимиотерапии сочетанием доксорубицина (СД – 348 мг/м^2) и цисплатина (СД – 608 мг/м^2) и резекцию кости с опухолью с эндопротезированием левого коленного сустава. При обследовании его в 20 летнем возрасте уровень ФСГ составлял 26 МЕд/л и ЛГ 9,7 Мед/л при показателях тестостерона 2,9 нг/мл (на нижней границе нормы).

Из 10 больных с опухолью Юинга в анамнезе, нарушения репродуктивной системы мы зарегистрировали лишь у одной женщины (10%) 20 лет, которая в возрасте 13 лет получила лечение по поводу распространенной формы саркомы Юинга с поражением правой лонной и седалищной костей. Аменорея у неё развилась после облучения первичного очага в СОД 54 Гр и ВДХТ с ауто-ТГСК, с использованием в режиме кондиционирования двух алкилирующих препаравов - мелфалана (120 мг/м^2) и бусульфана (720 мг/м^2). В настоящее время больная жива в течение 7 лет после окончания лечения, без признаков рецидива заболевания. При обследовании содержание в сыворотке гормонов соответствовало менопаузальному состоянию (ФСГ-65,9 Мед\л, ЛГ – 98,84 МЕд\л).

Анализируя семейное положение пациентов с костными саркомами, мы выяснили, что из 20 больных во всей группе было 10 пациентов в возрасте 18 лет и старше. Из них 2 пациентки состоят в браке. В одной из семей рожден здоровый ребенок, от матери находившейся в ремиссии в течение 6 лет. В программе специфического лечения использована химиотерапия с одним алкилирующим препаратом (суммарная доза цисплатина составила 680 мг/м^2) и калечащая операция в объеме ампутации нижней конечности на уровне нижней трети бедра.

3.6. Результаты обследования репродуктивной системы у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе

У 10 пациентов, страдавших в детстве герминогенными опухолями, так же оценивалось состояние репродуктивной системы, и определялись уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, прогестерона и пролактина. Максимальные, минимальные и средние значения данных гормонов представлены в табл.25

Таблица 25

Гормональные показатели репродуктивной системы у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=3)			Женщины (n=7)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
ФСГ (МЕд/л)	2,18	11,57	8,59 ±1,8	1,1	5,7	2,8±0,67
ЛГ (МЕд/л)	3,33	4,68	4,05±0,5	1,2	4,7	2,5±0,5
Эстрадиол (пмоль/л)	-	-	-	0	193,9	138,8±32,2
Тестостерон (нг/мл)	2,248	7,165		-	-	-
Прогестерон (нг/мл)	-	-	-	0,2	9,5	
Пролактин (мМЕд/л)	134,0	180,0		117,6	223	131,16±37,1

Среди 10 пациентов с герминогенными опухолями в анамнезе, так же как и при других локализациях новообразований, выявлены изменения репродуктивной системы (табл. 25). Так, из трех лиц мужского пола увеличение уровня ФСГ до 11,57 Мед/л отмечено у одного юноши. Данный пациент в возрасте 6 лет заболел локализованной формой герминогенной опухоли левого яичка. На момент нашего обследования он в течение 9 лет находился в стойкой клинической ремиссии. В программе комбинированного лечения ребенок получил 7 курсов полихимиотерапии по схеме BVP (суммарная доза цисплатина составила 395 мг/м^2). Радикальное оперативное лечение заключалось в левосторонней орхфуникулэктомии. Уровень тестостерона у него находился на нижней границе нормы и составил 2,248 нг/мл.

У всех 9 оставшихся пациентов, нарушений репродуктивной системы выявлено не было. Хотя у 3 из них в лечении использована тубовариоэктомия, а у двух облучение ложа опухоли после удаления новообразования хиазмально – селлярной области и у 2 из 9 в лечении применялись алкилирующие препараты.

3.7. Обсуждение полученных результатов

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 с нейробластомой - у 23,5% пациентов, с опухолью Вильмса - в 22,2 % случаев, с лимфомой Ходжкина - в 10,9% и неходжкинскими лимфомами - у 3,8% пациентов. При этом в большинстве случаев гипогонадизм был связан с использованием лекарственной терапии и преимущественно алкилирующих препаратов. Лишь у больных с лимфомой Ходжкина гипогонадизм можно связать и с использованием лучевой терапии. Так, среди пациентов с лимфомой Ходжкина гипогонадизм выявлен у 4 женщин и 2 мужчин в возрасте от 23 до 36 лет, все они получили химиолучевое лечение с использованием алкилирующих цитостатиков. 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. У пациентки, страдавшей распространенной формой саркомы Юинга, получившей химиотерапию с высокими дозами алкилирующих препаратов, лучевую терапию на область таза в СОД 54 Гр и ВДХТ с ауто-ТГСК, на момент осмотра отмечено отсутствие менструального цикла, а уровень половых гормоном соответствовал менопаузальному.

На момент обследования возраст пациентов колебался от 12,1 до 22,7 лет, в среднем составляя 16,9 ± 2,7 лет. Мы предполагаем, что в связи с этим частота выявления гипогонадизма была низкой, так как в возрасте 17 - 22 лет еще имеются резервные возможности яичников за счет сохранения части примордиальных фолликулов. Как известно, судить о повреждении фолликулярного аппарата яичников по повышению уровня гонадотропинов можно только в юношеском возрасте, у девочек препубертатного периода при повреждении фолликулярного аппарата уровень гонадотропинов не повышается (Carr B.R. et al.,1992). Считается также, что если речь не идет о прямом облучении гонад, то, как правило, пациенты не имеют больших проблем в состоянии репродуктивной системы. К факторам риска относят более поздний возраст начала лечения и действие некоторых алкилирующих препаратов (Chemaitilly W.et al.,2009).

Известно, что под влиянием химиотерапии повреждение фолликулярного аппарата,

проявляющееся ранней менопаузой, может возникать как сразу после проведения химиотерапии, так и через много лет после ее окончания (Sklar C.A. et al., 2006). В связи с этим представляется важным исследование резервных возможностей яичников и, в частности, определение сроков наступления ранней менопаузы, которая может регистрироваться у 37 % пациенток, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина (Brydøy M. et al., 2007; Byrne J. et al., 1992). В нашем исследовании установлено, что среди пациенток страдавших лимфомой Ходжкина у 3 выявлены нарушения цикла в виде его нерегулярности и аменореи.

Репродуктивная система мальчиков более чувствительна к действию облучения и химиотерапии (Behringer K. et al., 2010; Chow E.J. et al., 2009) и страдает в первую очередь за счет повреждения клеток Сертоли (клеток сперматогенеза), в то время, как гормонпродуцирующие клетки Лейдига более резистентны к повреждающему действию цитостатиков (Behringer K. et al., 2005; DeVita V.T. et al., 2001). 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 ± 1,9 года имели более высокий уровень тестостерона, чем мальчики, начавшие лечение в возрасте после 5 лет и обследованные в возрасте 13 ± 3,2 года. Возможно, это согласуется с тем фактом, что повреждающее действие лечебных агентов проявляется тем сильнее, чем старше возраст пациента (Andrieu J.M. et al., 1983), но подобных результатов, касающихся больных с опухолью Вильмса в литературе мы не встретили.

Все пациенты, леченные в детстве по поводу костных сарком в программе терапии, получали алкилирующие препараты: больные с остеосаркомой - цисплатин в суммарной дозе 600 мг/м^2, больные с саркомой Юинга - ифосфамид 54000 мг/м^2 или циклофосфан - 27000 мг/м^2 поверхности тела или даже сочетание ифосфамида с циклофосфаном у больных получавших 8 адъювантных курсов VAC протокола Euro-Ewing 99. Нарушения же 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 суммарной дозе 36700 мг/м^2, циклофосфамида - 1600 мг/м^2, облучение первичного очага в высокой дозе (в поле облучения могли попадать гонады) и ВДПХТ содержащую еще два алкилирующих цитостатика – бусульфан и мелфалан. То есть у больной к аменорее привел целый комплекс причин сочетание химиолучевой терапии. В отношении 20 летнего юноши, леченого по поводу остеосаркомы и получившего за время лечения только сравнительно невысокую дозу цисплатина, развитие гипогонадизма может быть связано с индивидуальной чувствительностью к данному препарату. Пример данного пациента свидетельствует о важности наблюдения за больными, леченными в детстве от злокачественных опухолей. Представленный юноша не имел субъективных жалоб, и выявленные нарушения явились первым симптомом начальных проявлений гипо-

гонадизма. Таким образом, проведенное нами разовое обследование, оказалось очень важным для больного, у которого ещё нет семьи и детей. Этот факт подчеркивает необходимость длительного динамического наблюдения и обследования пациентов, леченных в детстве по поводу злокачественных новообразований.

3.10. Результаты исследования овариального резерва

Исследование овариального резерва проведено у 29 случайно взятых пациенток, леченных в детстве по поводу злокачественных новообразований и 10 здоровых женщин, составивших группу контроля. Во время противоопухолевого лечения возраст больных колебался от 3 до 17 лет (ср. 8,6 ± 0,6 лет). Возраст на момент обследования колебался от 16 до 33 лет (ср. 22,2 ± 0,9 лет). На рисунке 9 мы схематически напоминаем, как распределялись 29 пациенток на группы, в зависимости от проведённого лечения (см. “Материал и методы” стр.27)

Рисунок 9. Распределение 29 пациенток, у которых обследован овариальный резерв, в зависимости от проведенного лечения.

При обследовании выяснено, что менструальный цикл был сохранен у 23 (79,3%) из 29 больных, получавших в детстве противоопухолевую терапию. Менструальный цикл был регулярным у 22 больных (у 11 из I гр. и у 11 из II гр.) и нерегулярным у одной пациентки из I гр. У 6 женщин из II гр. отмечена аменорея, при этом у 3 из них лечение включало ВДПХТ ауто - ТГСК, у 2 – ПХТ с облучением таза, у одной – химиолучевое лечение без облучения таза, но лекарственная терапия содержала алкилирующий препарат циклофосфамид в суммарной дозе 4600 мг/м^2. Среди 23 больных с сохраненным менструальным циклом 10 получили в детстве

лечение по поводу лимфомы Ходжкина, 4 - опухоли Вильмса, 4 - неходжкинской лимфомы, 3 - нейробластомы и одна лечилась с диагнозом остеосаркома. Таким образом, у 20 из 23 больных с сохраненным циклом в лечении так же использованы алкилирующие препараты и суммарные дозы циклофосфамида колебались от 1932 мг/м^2 до 5784 мг/м^2, ифосфамида от 3600 мг/м^2 до 6800 мг/м^2, натулана от 1486 мг/м^2 до 5250 мг/м^2 .

Результаты УЗИ яичников показали, что при сохраненном менструальном цикле у всех 12 пациенток I гр., получивших только ПХТ, и у 11 (64,7%) пациенток II гр., лечение которых включало сочетание ПХТ с ЛТ (без облучения малого таза), в яичниках имелись антральные фолликулы размерами от 3 до 8 мм. В то время как у 5 (29,4%) из 17 больных II гр., у которых менструальный цикл прекратился после ВДПХТ и/или после облучения области таза, антральные фолликулы в яичниках не определялись. Антральные фолликулы не определялись и у одной из пациенток II гр., получившей ПХТ с алкилирующими препаратами (циклофосфамид 4600 мг/м^2) и ЛТ (без облучения таза и пааортальных лимфатических узлов). Таким образом, мы подтвердили положение о том, что ультразвуковое определение в яичниках антральных фолликулов может служить определенным показателем овариального резерва, но не позволяет говорить о функциональных свойствах этих фолликулов.

В обеих группах молодых женщин, в сыворотке крови были определены уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, АМГ и ингибина В (табл.26).

Таблица 26

Средние уровни гормонов у здоровых женщин и 29 пациенток, получавших в детстве противоопухолевую терапию, в зависимости от наличия менструального цикла

Менструальный цикл (число больных)	Средний возраст при обследовании	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Ингибин В (пг\мл)	АМГ (нг\мл)
Сохранен (n=23)	22,1±1,1	10,7±4,2	6,7±1,4	204,9±59,8	65,4±6,9	3,3±0,6
Отсутствует (n=6)	19±2,5	35,4±19,7	31,1±18,3	108,8±64,2	17,8±11,2	0,43±0,3
Контрольная группа(n=10)	28,1±1,1	5,46±0,6	3,8±0,5	234,5±26,6	90,2±8,2	3,7±0,5
P		0,1	0,1	0,2	<0,001	<0,001

У пациенток с сохраненным менструальным циклом по сравнению с группой контроля, соответствующей по возрасту, имелась тенденция к снижению уровня эстрадиола (204,9 ± 59,8 пмоль/л против 234,5 ± 26,6 пмоль/л) и повышению уровня гонадотропинов (ФСГ 10,7 ± 4,2 Мед/мл и ЛГ 6,7 ± 1,4 Мед/мл), но различия показателей не имели достоверности ($p>0,05$) (табл. 26). Следует отметить, что у 3 (13%) из 23 пациенток с сохраненным циклом уровень ФСГ был выше 10 МЕд/мл, а у одной больной он достигал 76 МЕд/мл, являясь несомненным признаком ранней менопаузы. Значение АМГ у этой последней пациентки равнялось 1,6 нг/мл, а ингибина В - 50 пг/мл.

Содержание ингибина В ниже 45 пг/мл отмечено у 5 (22 %) из 23 пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом, при этом его среднее значение составило 65,4 ± 6,9 пг/мл и было достоверно ниже, чем в контрольной группе - 90,2 ± 8,2пг/мл ($p<0,05$).

У 6 женщин с аменореей средний уровень ингибина В равнялся лишь 17,8 ± 11,2 пг/мл. Необходимо отметить, что у одной из них, несмотря на существующую в среднем 4,5 года менопаузу, содержание этого гликопротеина было в пределах нормы, составляя 62,9 пг/мл (при низком значении АМГ – 0,7 нг/мл).

Уровень АМГ у пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом и в контрольной группе имели нормальное значение (3,3 ± 0,6 и 3,7 ± 0,5 нг/мл), а у больных с аменореей содержание АМГ составило 0,43 ± 0,3 пг/мл, различия оказались статистически высоко достоверными ($p<0,001$). Примером наступления ранней менопаузы после специфического противоопухолевого лечения в детстве может служить и одна из пациенток II группы, страдавшая распространенной формой нефробластомы, получившая химиотерапию с алкилирующим агентом (циклофосфамид 4600 мг/м^2) и лучевую терапию (без облучения таза). Программа лечения у неё окончена в возрасте 5 лет. Нормальный менструальный цикл отмечался с 14 лет, а в возрасте 22 лет эта женщина от первой и единственной беременности родила здорового ребенка, который находился до 3 месяцев на грудном вскармливании. Регулярный менструальный цикл сохранялся еще 10 лет. При нашем обследовании, в возрасте 33 лет, цикл отсутствовал, а уровень гормонов соответствовал менопаузальному (ФСГ - 97,6 МЕд/л, ЛГ - 39,4 Мед/л, эстрадиол - 27,8 пмоль/л и нулевые значения АМГ и ингибина В).

При оценке состояния репродуктивной функции у 23 женщин с сохраненным после лечения менструальным циклом выявлено, что уровни ФСГ и ингибина В не имели корреляции с возрастом, в котором пациенты получали противоопухолевое лечение. Уровень ФСГ для пациенток, начавших лечение в возрасте до 10 лет составил 7,6 ± 1,7 МЕд/мл, леченных в возрасте от 10 до 15 лет - 6,9 ± 0,4 МЕд/мл, а старше 15 лет - 4,9 ± 0,9 МЕд/мл . Средний уровень ингибина В в этих возрастных интервалах составил 50,2 ± 6,2 пг/мл, 73,2 ± 10,3 пг/мл и 63,3 ± 18 пг/мл, соответственно. Исключение составило статистически недостоверное повышения со-

держания ФСГ и эстрадиола у пациенток, получавших лечение в возрасте младше 10 лет (ФСГ 4,9 ± 0,9 Мед/мд и эстрадиол 440,1 ± 155 пмоль/л) (табл.27).

Таблица 27

Средний уровень гонадотропинов, эстрадиола, ингибина В и АМГ
у 23 пациенток с сохраненным менструальным циклом в
зависимости от возраста, в котором начато лечение.

Возраст в начале лечения (в годах)	Абс числ больных	Возраст при обследовании (в годах)	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ/ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Ингибин В (пг/мл)	АМГ (нг/мл)
Менее 10 лет	8	18,7±1,7	7,6±1,7	4,7±1,3	4,8 ±42,2*	50,2±6,2	3,4±0,8**
от 10 до 15 лет	8	23,9±1,2	6,9±0,4	9,2±2,9	143,1±36,7	73,2±10,3	4,4±1,1
старше 15 лет	7	22,6±2,3	4,9±0,9	6,3±2,9	440,1±155*	63,3±18,	1,4±0,4**

Примечание: *- различия не достоверны $p<0,1$

** - различия достоверны $p<0,05$

Содержание АМГ было достоверно более низким у женщин, начавших терапию в возрасте старше 15 лет, чем у больных в возрасте от 10 до 15 лет (1,4 ± 0,35 нг/мл против 4,4 ± 1,1нг/мл) и начавших лечение в возрасте до 10 лет (3,4 ± 0,8 нг/мл) ($p<0,05$). Данный факт может свидетельствовать о более низком овариальном резерве на момент обследования у этих пациенток

Отмечена также зависимость состояния овариального резерва от стадии заболевания (табл.28), которая нашла свое выражение в статистически достоверном ($p<0,05$), снижении уровня АМГ у пациентов с III и IV стадиями заболевания (1,9 ± 0,2 нг/мл) по сравнению с больными со II стадией (4,3 ± 1 нг/мл). Сам факт лучевой терапии, вне зависимости от дозы, не влиял на состояние овариального резерва, если в поле облучения не входила область таза.

Таблица 28

Состояние овариального резерва у 23 пациенток, с сохраненным менструальным циклом, в сопоставлении со стадией опухолевого процесса и проведенным лечением.

	Абс. числ боль-ных	Возраст на начало заболевания (в годах)	Возраст при обследовании (в годах)	ФСГ (МЕд/мл)	ЛГ (МЕд/мл)	Эстрадиол (пмоль/мл)	Ингибин В (нг/мл)	АМГ (нг/мл)
Стадия								
II ст.	12	11,1±1,4	21,9±1,5	6,45±0,65	4,2±1,0	188,2±72,0	67,4±9,2	4,3±1,0
III, IV ст.	11	11,2±1,6	22,5±1,3	16,9±11,9	10,7±3,1	366,9±121,1	57,9±11,7	1,9±0,2
Вид лечения								
ПХТ	12	9,3±1,3	21,7±4,9	16,2±8,7	6,9±1,5	156,3±98,5	70,8±10,6	3,4±0,7
ПХТ+ ЛТ (без облучения таза)	11	15,4±1,0	22,3±4,9	5,7±0,6	6,6±2,4	248,2±74,1	60±9,3	3,2±0,9

Как видно их табл. 28, средний уровень АМГ у 12 больных, получавших только ПХТ составил 3,4 ± 0,7 нг/мл, и у 11 женщин, леченных сочетанием ПХТ с облучением различных областей в СОД от 25 до 40 Гр, уровень АМГ был, практически, таким же - 3,2 ± 0,9 нг/мл.

3.11. Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование показало, что специфическая противоопухолевая терапия у пациентов в детском и юношеском возрасте, может приводить к нарушениям репродуктивной функции. При этом нарушения выражаются не только в полной утрате функции яичников после проведенного лечения, но и в снижении овариального резерва и наступлении ранней менопаузы. Из 29 обследованных женщин со злокачественными новообразованиями в анамнезе, аменорея зарегистрирована у 6 пациенток, при этом 5 больных получали ВДПХТ (бусульфан, мелфалан и высокие дозы винкристина и вепезида) или облучение органов малого таза и лишь у одной, аменорея развилась после сочетания ПХТ с использованием алкилирующего соединения - циклофосфана в дозе 4600 мг/м^2. 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 уровня 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. Полученные в исследовании результаты подтверждают итоги работы R.A. Anderson с соавт.(2012) о том, что уровень ФСГ повышается достоверно только при полном исчезновении антральных фолликулов. В других случаях его колебания могут быть значительными, но и не позволяют достоверно судить об овариальном резерве. Следует также учесть, что продукция ФСГ может меняться не только в результате гибели фолликулов, но и под влиянием других причин – мутации рецепторов к ФСГ или появления антител к клеткам яичников (Beck-Peccoz P. et al., 2006).

Содержание ингибина В у пациенток с сохраненным после лечения менструальным циклом, оказалось достоверно снижено как по среднему значению, так и по индивидуальным данным - у 10 (43,5%) из 23 пациенток он был ниже 55 пг/мл. Выраженное снижение ингибина В до 17,8 ± 11,2 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 является менее точной. Это согласуется с немногочисленными исследованиями, в которых показано, что такие гормоны репродуктивной системы, как ФСГ, ЛГ, ингибин В и стероиды отражают активность крупных растущих фолликулов, что снижает их значение в оценке овариального резерва (Visser J.A. et al., 2012).

Наиболее объективным показателем овариального резерва может служить АМГ, который вырабатывается гранулезными клетками яичников и уровень его не зависит от фазы менструального цикла и гипоталамо-гипофизарной регуляции. В нашем исследовании отмечено незначительное снижение среднего уровня АМГ у пациентов с сохраненным менструальным циклом по сравнению с контрольной группой и делать, какие-то выводы по этому факту мы считаем преждевременным. Однако выявлено достоверное снижение уровня АМГ у пациентов с сохраненным менструальным циклом, заболевших в возрасте старше 15 лет. Именно эти молодые женщины должны быть отнесены в группу риска наступления ранней менопаузы. Значение уровня АМГ, как критерия для оценки овариального резерва, подчеркивается и в других исследованиях. Так, Y.Miyoshi и соавторами (2013) отметили сниженный уровень АМГ у 53% больных, перенесших в детстве терапию по поводу злокачественных опухолей, и только у трети из этих пациентов были выявлены изменения уровня ФСГ. Подчеркивается, что АМГ является продуктом гранулезных клеток мелких примордиальных фолликулов, и поэтому его уровень позволяет судить об истинном овариальном резерве (Anderson R. A. et al., 2012; Van Beek

R. D. et al.,2007). M.R. Sowers с соавторами (2008), предполагают, что снижение уровня АМГ происходит за 5 лет до наступления менопаузы.

Изменение уровня АМГ, прежде всего, зависит от степени гонадотоксичности используемых цитостатиков и схем лекарственной терапии. К гонадотоксичным относят алкилирующие препараты, особенно циклофосфамид и бусульфан (Brough M.F.H et al., 2005). Однако, Zec I. с соавт. (2011) показывает, что АМГ может меняться как при применении цитостатиков высокого риска, так и в случае использования препаратов средней и малой степени гонадотоксичности. В нашем исследовании, практически, все схемы ПХТ содержали алкилирующие соединения, но больные с III и IV стадией получали более высокие суммарные дозы этих препаратов. Этим мы объясняем статистически достоверное снижение уровня АМГ у пациентов с III- IV стадией заболевания по сравнению с больными со II стадией. 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%). Кроме того, выявлено, что лучевое лечение, не направленное на область малого таза, не усиливало гонадотоксический эффект химиотерапии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о значении возраста, в котором проводится лечение как фактора, определяющего чувствительность репродуктивной системы к повреждающим воздействиям. Пациентки, которым противоопухолевая терапия была начата в возрасте 15 лет и старше имели при обследовании достоверно более низкий уровень АМГ.

Эту точку зрения не поддерживают M. Krawczuk и соавт. (2013), которые наблюдали дисменорею у пациентов с лимфомой Ходжкина, леченных, как до-, так и после наступления пубертата. С другой стороны, имеются единичные исследования, в которых подчеркивается роль возраста как фактора риска в проявлении гонадотоксичности химиотерапии (Thomas-Teinturier C. et al., 2013). A.H.El-Shalakany и соавт. (2013) показали, что у 30-летних женщин, пролеченных в детстве, утрата овариального резерва, выражавшаяся в повышении ФСГ и снижении АМГ, была значительно выраженной, чем у пациентов, получавших лечение в более старшем возрасте.

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

Глава IV

Изменения метаболического статуса у пациентов, леченых в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей

4.1. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

Проведение противоопухолевого лечения сопровождается также и метаболическими нарушениями, которые могут развиваться как непосредственно после лечения (Zhang B.H. et al., 2014), так и в отдаленные сроки (Bizzarri C. et al., 2014; Shalitin S. et al., 2014).

Наиболее выраженные изменения метаболического гомеостата наблюдаются у пациентов, которые получали лечение по поводу опухолей головного мозга. Так, спустя 5 лет после проведенного лечения у 52% из этих больных развивается ожирение (Daousi C. et al., 2005) и возникают изменения жирового и углеводного обменов (Wallace W.H.B. et al., 2003). Основной причиной развития ожирения и других метаболических нарушений у пациентов с опухолями мозга и другими злокачественными новообразованиями, при которых проводится облучение головного мозга, является развивающийся при этом дефицит гормона роста. J.G. Gurney и соавторы (2006) обследовали 75 пациентов 30 летнего возраста (31 женщина и 44 мужчины), которые 25 лет находились в ремиссии после лечения острого лимфобластного лейкоза. У 60 % пациентов, с облучением головного мозга в последующем развилось ожирение, а в группе, где этот вид терапии не применялся, метаболические нарушения и избыток массы тела констатирован только в 20% случаев. Облучение головного мозга в 66% случаев вызывает снижение уровня соматотропного гомона и появление признаков, характерных для метаболического синдрома (Wójcik M. et al., 2010).

Ретроспективный анализ состояния 98 пациентов, которые лечились в детском возрасте в Медицинском центре Сеула, выявил метаболический синдром у 19 человек (19,4%). Содержание жира в теле и ИМТ коррелировали с дозой краниального облучения ($r=0,38$, $p<0,001$). Важно отметить, что 61 пациент (62,2%) имел, по крайней мере, один нарушенный показатель липидного обмена. Кроме того, холестерин и липопротеины высокой плотности негативно коррелировали с содержанием жира в теле $r = -0,26$, $p=0,03$ (Sohn Y.B. et al., 2011).

Развитие метаболических нарушений может происходить и в ранние сроки после облучения. Обследование детей, получивших в возрасте до 18 лет лечение по поводу злокачественных гематологических заболеваний с пересадкой стволовых клеток костного мозга, в 15,6% случаев выявило нарушение толерантности к глюкозе (Bizzarri C.et al., 2015).

Наиболее выраженные метаболические изменения возникают при облучении всего тела перед пересадкой костного мозга. В работе W. Chemaitilly и соавт. (2015) обследованы 10 детей (6 мальчиков и 4 девочки), которые получали лечение с трансплантацией стволовых клеток и облучением всего тела. Лечение проводилось в возрасте 13 ± 1,0 лет, а обследование в 24±1,1 года. В результате показано, что у 5 из 10 пациентов были выявлены признаки инсулинорезистентности, и у всех имелось абдоминальное ожирение.

У больных, получавших лечение по поводу лимфобластного лейкоза, нарушение толерантности к углеводам и нарушенный ответ инсулина на введение глюкозы, обнаружен в 69% случаев (Oeffinger K.C. et al., 2003). S. Skoczeń и соавт. (2011) обследовали 82 пациента со средним возрастом 13,2 года (4,8-26,2), которые за 3,2 года до этого получили лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза, и показали, что в 31% наблюдений имело место ожирение и в 43% повышенный уровень липидов.

В западной литературе нам встретилось наибольшее число работ, посвященных изменению метаболического статуса у взрослых после лечения в детстве лимфом и тем более солидных опухолей. В отечественной литературе существуют лишь единичные публикации подобного рода. Тем не менее, метаболические нарушения являются одними из серьезных поздних осложнений не только у больных с опухолями ЦНС и лейкозами, но также у пациентов с лимфомами и солидными новообразованиями, лечение которых так не затрагивает гипоталамо-гипофизарную систему. 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 наклонность к ожирению.

Больные, перенесшие в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей, имели достоверно больший вес, повышенное содержание жира в теле, сниженный холестерин ЛПВП, более высокий уровень глюкозы и инсулина натощак, сниженный уровень СТГ (Talvensaari K.K. et al., 1996). Изменения метаболизма, обозначаемые как метаболический синдром с висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину, дислипидемией, гипертриглицеридемией, нарушением толерантности к углеводам описаны при саркомах мягких тканей и костей, раке яичка, лимфомах, нейробластомах и опухоли Вильмса и у больных, получавших трансплантацию костного мозга (Nuver J. et. al., 2005). K.E. Hoffman с соавт. (2008) указывают, что пациенты в среднем 36,5 лет, леченные в детстве по поводу костных сарком, имели признаки метаболического синдрома в 2 раза чаще, чем в группе здоровых лиц соответствующего возраста. Показано также, что частота диабета среди бывших пациентов с онкологическими заболеваниями выше, чем в группах сравнения, особенно эти изменения характерны для лейкозов, опухоли Вильмса и нейробластомы. Через 9 лет (1,2-29,5 лет) после завершения лечения детей по пово-

ду солидных опухолей наряду с уже упоминавшимися изменениями в состоянии репродуктивной и тиреоидной функций у 9,4% обследованных пациентов было отмечено статистически достоверное снижение роста ($p< 0,004$), а у 15,1 % обнаружены различные признаки метаболического синдрома, в частности, отмечена тенденция к увеличению индекса массы тела (Shalitin S. et al., 2014).

Причиной развития метаболического синдрома у людей, получавших в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей, являются снижение функции щитовидной железы, гипогонадизм (Nuver J. et al., 2005), уменьшение продукции гормона роста (Talvensaari K.K. et al., 1996; Siviero-Miachon A.A. et al., 2008), использование глюкокортикоидов, повышение аппетита и снижение расхода энергии. Похудение в возрасте 5-7 лет возможно является одним из факторов, способствующих последующей прибавке веса. Развитие ожирения, возникающее после облучения головного мозга, может быть связано с двумя типами нарушений: либо с дефицитом гормона роста (Oeffinger K.C. et.al. 2006), либо с нечувствительностью к лептину, который, наряду с адипоцитокинами, в норме участвует в регуляции энергетического обмена на гипоталамическом уровне (Krawczuk-Rybak M. et al., 2004). Показано также, что резистентность к инсулину, изменение уровня липидов и адипоцитокинов могут возникать как следствие проводимой терапии, так и под влиянием самой опухоли (Hoffman K.E. et al., 2008). При проведении противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина отмечена тенденция к увеличению массы жира у мальчиков пубертатного и девочек постпубертатного возраста.

Из публикаций, в которых метаболический статус пациентов оценивался в отдаленные сроки после лечения, следует упомянуть работу van Waas (2010), в ней были обследованы 5500 пациентов обоих полов со средним возрастом 28 лет и средним сроком наблюдения 19 лет после лечения, в сопоставлении с группой здоровых людей. Исследовали уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП, артериального давления, индекса массы тела и наличие сахарного диабета. Отмечено достоверное повышение уровня холестерина у женщин, ранее страдавших в детстве злокачественными новообразованиями.

Еще одной причиной приводящей к метаболическим нарушениям является снижение уровня половых гормонов и, в частности, тестостерона (Hyodo H. et al., 2012). Мальчики в среднем взрасте 10 лет были обследованы после аллогенной трансплантации стволовых клеток в среднем через 15,9 года. Хотя и в этой работе отмечается, что наиболее выраженные метаболические нарушения, в частности, жировая инфильтрация печени и развитие резистентности к инсулину наблюдались у пациентов, которые получили облучение головного мозга, но в то же время, показано, что жировая инфильтрация печени коррелировала со снижением уровня тестостерона.

Важна разработка критериев, позволяющих при наблюдении за детьми оценить характер и степень метаболических нарушений. Считается, что диагностика метаболического синдрома у детей представляет определенные трудности, т.к. в процессе роста и созревания у них меняется чувствительность к инсулину и может расти уровень инсулина и адипонектина. Согласно консенсусу Международной федерации по диабету (International Diabetes Federation), абдоминальное ожирение расценивается как ключевой фактор в развитии диабета 2 типа, дислипидемии, гипертриглицеридемии (>40 мг /дл), повышении холестерина ЛПНП, С-пептида, нарушении толерантности к углеводам и повышении артериального давления. P. Zimmet и соавт. (2007) считают, что у детей в возрасте до 10 лет нельзя говорить о метаболическом синдроме, даже если присутствует избыток массы тела, основным критерием метаболических нарушений в этом возрасте является объем талии, а после 10 лет учитываются уровень триглицеридов (>1,7 ммоль/л), холестерина ЛПВП (>1,03 ммоль/л) и тощаковый уровень глюкозы (< 5,6 ммоль/л).

Не только лучевое лечение, но и применение химиотерапевтических препаратов могут приводить к развитию метаболических нарушений. В эксперименте на крысах показано, что циклофосфамид вызывает повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина ЛПВП (Kavey R.E. et al., 2006). При применении препаратов платины развиваются: инсулинорезистентность, гипертония, атеросклероз и сердечная недостаточность (Nuver J. et al., 2005).

У 76 % пациентов мужского пола и 49 % женского, получивших в детстве лечение по поводу саркомы Юинга, рабдомиосаркомы и других сарком мягких тканей в возрасте от 7,1 до 34,2 лет (ср.15,4±1,2 года) и обследованных через 17,3 года после окончания лечения в возрасте от 17,5 до 55,4 лет (ср.37,4±1,6), были выявлены повышение массы тела, гиперлипидемия и снижение фертильности. В данном случае нарушение метаболических показателей вызвано, с одной стороны гипогонадизмом, возникающим в результате проводимого химиотерапевтического лечения, а с другой, снижением двигательной активности этих пациентов (Mansky P. et al., 2007). Аналогичные данные приводит и K.E Hoffman. с соавт. (2008).

Таким образом, проблема метаболических нарушений, возникающих в различные сроки у детей с онкологическими заболеваниями представляется очень важной, в том числе в плане создания фона для развития сердечно-сосудистой патологии. В публикациях на русском языке рассматриваются вопросы метаболического синдрома у детей как отдельной патологии (Балыкова Л. А. и соавт., 2010), но практически нет работ, анализирующих влияние противоопухолевой терапии, полученной в детском возрасте, на развитие метаболических нарушений. Кроме того, в западных публикациях главным образом рассматривается развитие метаболических нарушений при лечении детей с лейкозами и опухолями ЦНС. Вопрос о частоте и характере метаболических нарушений у больных с лимфомами и солидными опухолями практически не

рассматривался, в то же время, учитывая характер получаемого этими пациентами лечения и возникающие в дальнейшем нарушения в состоянии репродуктивного и тиреоидного гомеостатов, нам казалось, что необходимо определить, при каких видах терапии риск развития метаболических нарушений особенно велик, полученные данные будут способствовать разработке мер профилактики и лечения таких пациентов.

4.2. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов лимфомой Ходжкина в анамнезе.

Обследованы 55 пациентов, с диагнозом лимфома Ходжкина в анамнезе. С целью выявления нарушений метаболизма проводились: измерение роста, определение массы тела, подсчет индекса массы тела, определение инсулина, глюкозы, холестерина, триглицеридов и β – липопротеидов в сыворотке крови. Полученные результаты, представлены в табл. 29.

Таблица 29

Показатели метаболизма у пациентов с лимфомой Ходжкина в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=27)			Женщины (n=28)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	155	188	172,6±2,5	153	175	164,2±1,2
Вес (кг)	52	90	67,9±3,3	42	85	56,9±2,4
ИМТ	17,0	27,17	22,8±1,0	16,8	31,6	21,1±0,9
Инсулин (мМЕд/л)	3,0	21,0	11,4±1,7	4,2	8,9	5,7±0,8
Глюкоза (ммоль/л)	4,1	6,0	4,8±0,4	4,5	5,0	4,3±0,2
Холестерин (мМоль/л)	4,6	6,0	4,6±0,4	3,6	4,3	4,2±1,3
Триглицериды (мМоль/л)	0,9	1,6	1,2±0,1	0,9	1,3	1,2±0,1
ß липопротеиды (Ед/л)	232,0	446,0	316,0±34,7	218	380	240,6±65,4

Метаболический статус как показатель основного обмена у больных с лимфомой Ходжкина оценивался по уровню гликемии, индексу массы тела и индексу инсулинорезистентности. Уровня глюкозы в крови равного или превышающего 7 ммоль/л, который является признаком сахарного диабета по классификации ВОЗ (Дедова И.И., с соавт. 2015) не обнаружено ни у одного обследуемого пациента, перенесшего в детстве лимфому Ходжкина. Однако, учитывая,

что по тем же критериям углеводный обмен считается нарушенным при содержании глюкозы натощак в венозной крови ≥ 6,1 ммоль/л, а в капиллярной ≥ 5,6 ммоль/л, мы выбрали показатель гликемии 5,5 ммоль/л как пороговый, считая, что именно такой уровень может быть расценен, как имеющий тенденцию к повышению.

Значения глюкозы крови более 5,5 ммоль/л выявлено у 5 (18,5%) из 55 пациентов болевших лимфомой Ходжкина. Все они были мужчинами в возрасте от 20 до 33 лет (ср. 29,2 ± 0,3), проходившими лечение в возрасте от 4 до 16 лет (ср.13,4 ± 0,35). На момент лечения, в подростковом возрасте находились только 2 пациента из 5 (13 и 16 лет), возраст оставшихся 3 пациентов составлял 4, 6 и 8 лет, соответственно. У двух пациентов была первично диагностирована II стадия заболевания, у одного - III и у двух - четвертая. В программе комбинированного лечения у четырех пациентов использовалась стратегия протокола DAL HD 90 (у двух – 2 курса OEPA и 2 COPP, и еще у двух - 2 курса OEPA и 4 COPP). У одного пациента проведена специфическая терапия по протоколу СПб ЛХ 05 (3 VBVP и 3 ABVD). Все пациенты получили лучевую терапию на первично пораженные зоны. На органы и ткани выше диафрагмы СОД составила: на шейно - надключичные лимфатические узлы и средостение от 35 до 40 Гр, на носоглотку (у двух пациентов) – 30 Гр и на легкие у одного больного – 15 Гр. Только у двух из пяти больных выполнено облучение органов, расположенных ниже диафрагмы (селезенка, парааортальные и пахово-подвздошные лимфатические узлы) в СОД от 32 до 40Гр. На момент обследования вес у 5 пациентов составлял от 53 до 80 кг (ср.71,8 ± 7,1 кг), ИМТ от 19,46 до 27,12 (ср. 24 ± 1,5). У них так же имелась незначительная тенденция к увеличению содержания суммарных липопротеинов, так уровень триглицеридов в среднем составлял 1,4 мМлоль/л, тогда как В-липопротеины 432 Ед/л.

Индекс массы тела у остальных 50 пациентов с лимфомой Ходжкина в среднем составил 22,8 ± 1,0 для мужчин и 21,1 ± 0,9 для женщин, что соответствует среднестатистическим показателям (табл.29).

Корреляция метаболических нарушений с возрастом на момент начала лечения прослеживается, практически, у всех пациентов, леченных по поводу лимфомы Ходжкина. В табл. 30 представлены данные метаболического статуса пациентов, с учетом возраста на момент проведения терапии.

Таблица 30

Показатели метаболического обмена у пациентов, перенесших в детстве лимфому Ходжкина, в зависимости от возраста на момент проведения лечения

Пол	Возраст на начало лечения (число больных)	Средний возраст на момент начала лечения	Средний возраст на момент обследования	Длительн. ремиссии (в годах)	Глюкоза (ммоль/л)	Инсулин (мЕд/л)	Индекс HOMA	ИМТ
муж	≤8 (n=15)	4,4±0,5	23,8±2,0	19,4±1,7	4,8±0,5	11,8±2,2	2,7±0,7	22,2±1,4
ской	>8 (n=12)	14,4±0,9	22,8±2,3	8,4±2,2	5,1±0,3	10,5±1,5	2,4±0,2	23,3±1,4
жен	≤13(n=14)	11,9±0,5	20,16±1,4	8,2±1,4	4,98±0,2	4,8±0,4	1,1±0,2	22,1±1,3
ский	>13(n=14)	15,1±0,12	23,5±0,9	8,4±0,9	4,8±0,2	6,4±1,4	1,4±0,4	20,1±1,1

Среди молодых мужчин, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина в возрасте меньше или равном 8 годам (ср. 4,4 ± 0,5 лет), и обследованных в среднем в 23,8 ± 2,0 года, имеет место тенденция к повышению индекса инсулинорезистентности (2,7 ± 0,7) и уровня инсулина (11,8 ± 2,2 мЕд/л) (табл. 30). Уровень суммарных липопротеидов у мужчин, заболевших в возрасте старше 8 лет, был несколько выше (356 ± 38,25 Ед/л), чем у тех которые начали лечение в более раннем возрасте (277,2 ± 20,6 Ед/л), но различия результатов оказались статистически не достоверными ($p<0,1$). Это может свидетельствовать о том, что возраст, в котором начато лечение в нашем исследовании не повлиял на этот показатель.

Нам представлялось важным определить наличие метаболических нарушений в зависимости от возраста на момент обследования. В табл. 31 приведены показатели метаболического статуса пациентов, в зависимости от возраста на момент обследования.

Таблица 31

Показатели метаболического обмена у пациентов, перенесших в детстве лимфому Ходжкина, в зависимости от возраста на момент проведения обследования

Пол	Градация возраста при обследовании	Средний возраст на начало лечения	Средний возраст при обследовании	Длительн. ремиссии (в годах)	Глюкоза (ммоль/л	Инсулин (мЕд/л)	Индекс HOMA	ИМТ
мужской	≤22 (n=14)	9,8±2,1	20,0±1,02	10,2±2,2	4,6±0,4	9,6±0,9	2,06±0,2	21,3±1,3
	>22 (n=13)	8,8±2,0	29,4±1,3	20,6±1,8	5,5±0,15	13,3±3,2	3,3±0,9	25,3±0,7
женский	≤ 22 (n=18)	12,9±0,6	19,0±0,7	6,1±0,9	4,7±0,2	6,4±1,02	1,3±0,3	21,2±1,2
	>22 (n=10)	14,0±0,5	25,5±1,0	11,6±1,3	5,0±0,2	4,0±0,9	0,9±0,2	20,9±1,3

Из 13 мужчин обследованных в возрасте старше 22 лет (ср. 29,4 ± 1,3), у 4 (30,8%) отмечено увеличение индекса массы тела от 25,15 до 27,17. Среднее значение для всей этой группы было так же несколько выше нормы и составило 25,3 ± 0,7. Но надо отметить, что и длительность наблюдения в этой группе составила 20,6 ± 1,8 лет. Так же у этих пациентов отмечено повышение индекса HOMA до 3,3 за счет увеличения инсулина в сыворотке крови. У одного из четырех пациентов диагностирована II стадия заболевания, у двух – III, и у одного – IV. Все мужчины получали лечение по протоколу DAL HD 90. Один получил 2 курса OEPA, суммарная доза прокарбазина составила 3000мг/м^2, доза лучевой терапия на шейно-надключичные узлы равнялась 32 Гр, на средостение – 30 Гр. Второму пациенту проведено 2 курса OEPA и 2 COPP, суммарная доза прокарбазина составила 3000 мг/м^2 и эндоксана – 2100 мг/м^2. Лучевая терапия проведена в СОД на шейно – надключичные лимфатические узлы 32 Гр, на средостение - 30 Гр. Оставшиеся двое из четырех мужчин получили 2 курса OEPA и 4 COPP, суммарная доза прокарбазина у них равнялась 3100 мг/м^2, а эндоксана - 4250 мг/м^2. Лучевая терапия проводилась на шейно-надключичные лимфатические узлы в дозе от 18 до 35 Гр, на средостение - 30 Гр, на парааортальные лимфатические узлы - 18-25 Гр.

4.3. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе

С целью выявления метаболических нарушений обследовано 26 пациентов, страдавших в детском возрасте неходжкинскими лимфомами (НХЛ). В табл. 32 приведены средние значения и колебания показателей, характеризующих метаболизм у больных НХЛ.

Таблица 32

Показатели метаболизма у пациентов неходжкинскими лимфомами в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=16)			Женщины (n=10)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	140	186	163,5±4,4	123	168	167,7±3,9
Вес (кг)	31	90	55,9±4,4	24	65	58,3±4,0
ИМТ	15,3	27,77	20,3±0,9	13,67	23,8	20,6±0,8
Инсулин (мМЕд/л)	8,7	10,3	9,8±1,6	9,9	11,3	10,8±3,2
Глюкоза (мМоль/л)	4,4	6,2	5,1±0,2	4,7	6,0	5,3±0,3
Холестерин (мМоль/л)	3,3	5,4	4,4±,2	4,1	5,4	4,0±0,2
Триглицериды (мМоль/л)	0,6	2,1	1,3±0,2	1,0	2,1	1,3±0,1
ß - Липопротеиды (Ед/л)	210	344	262,4±12,5	227	270	282,0±21,2

Истинной гипергликемии не выявлено ни в одном случае. Уровень гликемии, равный 5,5 ммоль/л и выше, был отмечен у 7 (26,9%) (4 мужчины и 3 женщины) из 26 пациентов, страдавших неходжкинской лимфомой (табл.32). Средний возраст на момент заболевания у этих 7 пациентов составлял 9 ± 1,5года (от 3 до 14 лет), на момент обследования 22,8 ± 2,7 лет (от 13 до 32 лет), а средняя длительность наблюдения равнялась 14±3,4 года. При первичной диагностике у 3 зарегистрирована II стадия, у 2 – III стадия, у 2 – IV стадия заболевания. В программе специфической терапии все больные получили от 2 до 6 курсов полихимиотерапии в соответствии со стратификацией протокола NHL-BFM 92. Суммарные дозы алкилирующих агентов для трех пациентов со второй стадией составили - циклофосфан 2450, 2625 и 2730 мг/м^2, для двух с 3 стадией - циклофосфан 4430 и 4560 мг/м^2, для двух больных с четвертой стадией - ифосфамид 12120 и 12300 мг/м^2, циклофосфамид 3130 и 3300 мг/м^2. Лучевая терапия не прово-

дилась ни у одного из 7 пациентов. Индекс массы тела и уровень суммарных липопротеинов в среднем находились в пределах нормальных значений.

При анализе полученных результатов выяснено, что у пациентов с неходжкинскими лимфомами, также как и у больных лимфомой Ходжкина, имела место связь нарушения метаболического статуса с возрастом на момент начала лечения. В табл. 33 представлены данные метаболического статуса у обследованных пациентов с НХЛ. Пациенты разделены на две группы по медиане возраста, в котором начато лечение.

Таблица 33

Показатели метаболического обмена у пациентов, перенесших в детстве неходжкинские лимфомы, в зависимости от возраста и пола на момент проведения лечения

Пол	Градации возраста на начало лечения	Средний возраст на момент начала лечения (в годах)	Средний возраст на момент обследования (в годах)	Средняя длительность ремиссии (в годах)	Глюкоза (ммоль/л)	Инсулин (мЕд/л)	Индекс HOMA	ИМТ
Мужской	≤10	5,5±0,6	16,4±2,4	10,9±2,6	5,3±0,2	10,7±2,2	2,4±0,4	20,9±1,1
	> 10	11,7±1,0	16,4±2,4	4,7±0,6	4,8±0,2	9,4±2,16	2,0±0,5	22,03±0,7
Женский	≤10	6,0±1,6	13,5±2,9	7,5±2,2	5,4±0,4	13,0±5,0	3,3±1,5	16,6±1,2
	>10	15,0±0,6	23,0±2,9	8,0±3,5	5,1±0,1	5,5±0,5	1,3±0,1	20,2±1,4

Как видно из табл. 33, тенденция к повышению уровня инсулина (13,0 ± 5,0 мЕд/л) и индекса инсулинорезистентности (3,3±1,5) выявлена у девочек, начавших лечение в возрасте 10 лет и младше. У девочек в возрасте старше 10 лет, показатели составляли 5,5 ± 0,5 мЕд/л и 1,3 ± 0,1 соответственно. Различия результатов оказались статистически достоверными для обоих показателей ($p<0,005$).

У всех 26 пациентов, страдавших неходжкинскими лимфомами, также определялся метаболический статус в зависимости от возраста на момент обследования (табл. 34).

Таблица 34

Показатели метаболического обмена у пациентов, перенесших в детстве неходжкинские лимфомы, в зависимости от возраста и пола на момент проведения обследования

Пол	Возраста на начало лечения	Средний возраст на момент начала	Средний возраст на момент обследования	Длительн. ремиссии (в годах)	Глюкоза (ммоль/л)	Инсулин (мЕд/л)	Индекс HOMA	ИМТ
мальчики	≤16	7,4±0,9	12,9±0,9	5,4±0,9	5,0±0,2	9,2±1,7	2,0±1,1	20,5±2,5
	>16	9,3±1,8	21,0±1,8	11,7±3,3	5,0±0,2	11,8±2,3	2,6±0,5	22,6±1,1
девочки	≤18	8,5±3,0	13,0±2,5	4,5±1,0	5,5±0,6	15,0±8,0	3,9±3,4	17,9±1,7
	>18	11,7±2,8	23,7±2,0	12,0±2,0	5,3±0,8	6,6±1,1	1,5±0,3	18,5±2,7

Необходимо отметить, что средний возраст пациентов с этой патологией значительно различался как у мужчин, так и у женщин. Как видно из табл. 34, имелась определенная связь показателей метаболического статуса и возраста пациентов на момент начала лечения. У девочек, которые заболели в возрасте 8,5 ± 3,0 года и были обследованы в возрасте 13,0±2,5 года имелась тенденция к более высокому уровню инсулина (15,0 ± 8,0 мЕд/мл) и индексу HOMA (3,9 ± 3,4). Тогда как у девушек, обследованных после 18 лет (ср. возраст 23,7±2,0 лет) эти показатели были ниже (разница статистически не достоверна). Можно предположить, что у девочек более выраженные изменения инсулина и инсулинорезистентности отмечается в более ранние сроки (4,5 ± 1,0 года) после проведенного лечения.

4.4. Результаты обследования пациентов нефробластомой в анамнезе, с целью выявления нарушений метаболизма

Максимальные, минимальные и средние показатели метаболического статуса у 27 пациентов страдавших в детстве нефробластомой представлены в табл. 35.

Таблица 35

Показатели метаболизма у пациентов нефробластомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=12)			Женщины (n=15)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	116	176	143±5,3	104	169	141,5±4,8
Вес (кг)	20	81	42,7±5,4	16	70	38,9±4,0
ИМТ	13,44	26,15	19,47±1,1	13,2	24,5	18,5±0,84
Глюкоза (мМоль/л)	4,7	5,8	5,2±0,09	4,1	6,2	5,0±0,1
Холестерин (мМоль/л)	3,9	5,6	4,8±0,14	3,5	5,3	4,7±0,2
Триглицериды (мМоль/л)	0,7	1,2	0,95±0,04	0,9	1,8	1,5±0,06
ß - Липопротеиды (Ед/л)	240	415	195,7±13,5	222	371	300,0±19,5

У пациентов, страдавших нефробластомой, содержание глюкозы крови натощак равное 5,5 ммоль/л и выше выявлено у 6 (22,2%) из 27 пациентов (у четырех девушек и двух мужчин) (табл. 35). Возраст девушек на момент обследования колебался от 9 до 14 лет (ср. 10,2 ± 0,37) все они заболели в среднем в возрасте 4,7±0,3 года. У двух диагностирована 2 стадия заболевания, у одной - 3 и еще одной - 4 стадия заболевания. В программе комбинированного лечения трое девушек получили цикловую ПХТ для группы среднего риска без использования алкилирующих препаратов (космеген, винкристин, адриабластин) и лишь одна получила четырех компонентную полихимиотерапию, содержащую два препарата с алкилирующим эффектом - карбоплатин и циклофосфамид. У пациенток с 3 и 4 стадией проведена лучевая терапия на ложе удаленной опухоли и парааортальные лимфатические узлы в СОД 30 и 40Гр. Уровень гликемии у 4 девушек колебался от 5,7 до 6,2 ммоль/л (ср. 5,95 ± 0,3 ммоль/л). ИМТ у них находился в диапазоне 13,2 – 17,4, что говорит о выраженном дефиците массы тела.

У двух пациентов мужского пола, со II и IV стадией нефробластомы, заболевших в возрасте 3 и 5 лет и обследованных в возрасте от 6 до 22 лет, в программе лечения использовалась стандартная ПХТ для группы среднего риска. У одного пациента проведена лучевая терапия на ложе удаленной почки и парааортальные лимфатические узлы в СОД 24,5 Гр. Уровень гликемии у этих двух пациентов составил 5,65 и 5,9 ммоль\л, а ИМТ 14,86 и 26,15, соответственно.

Для всех пациентов с увеличением уровня глюкозы крови, так же была характерна тенденция к повышению содержания липопротеидов. Так уровень триглицеридов находился в

диапазоне от 0,7 до 1,2 мМоль/л у мужчин и 0,9 до 1,8 мМоль/л у женщин, что соответствует нормальным значения для данного показателя, тогда как уровень ß -липопротеидов достигал 415 Ед/л у мужчин и 371 Ед/л у женщин.

Нужно отметить, что среди оставшихся 21 (80,8%) пациента перенесших лечение нефробластомы в детском возрасте, средний уровень глюкозы крови находился в пределах референсных значений и составлял 5,2 ± 0,09 мМоль/л для мужчин и 5,46 ± 0,15 мМоль\л для женщин. Индекс массы тела в среднем составил 19,47 ± 0,62 для мужчин и 18,5 ± 1,0 для женщин, что соответствует несколько сниженным значениям, по сравнению со среднестатистическим показателями.

4.5. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов костными саркомами в анамнезе

Среди 20 пациентов костными саркомами в анамнезе так же оценивался метаболический статус. В табл.36 и 37 приведены средние значения и колебания показателей для пациентов остеосаркомой и саркомой Юинга.

Таблица 36

Показатели метаболизма у пациентов остеосаркомой в анамнезе

Показатели и единицы Измерения	Мужчины (n=2)			Женщины (n=8)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя Величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	170	179	174,5±5,6	160	180	169,5±3,17
Вес (кг)	62	85	73,3±14,4	57	97	68,62±6,3
ИМТ	21,5	42,0	31,7±12,8	17,9	34,6	26,5±2,0
Глюкоза (мМоль/л)	4,5	5	4,8±0,3	3,9	5,7	5,06±0,3
Холестерин (мМоль/л)	3,8	5	4,4±0,8	3,4	6,3	4,7±0,5
Триглицериды(мМоль/л)	0,9	1	0,95±0,1	0,8	1,6	1,08±0,15
ß-Липопротеиды(Ед/л)	197	213	214±21,25	184	498	306,8±60,1

Для пациентов, леченных в детстве с диагнозом отеосаркома и для больных, получавших терапию по поводу саркомы Юинга, средний уровень гликемии находился в пределах референсных значений от 4,8 ± 0,15 мМоль/л до 5,3 ± 0,3 мМоль/л (табл. 36 и 37).

Таблица 37

Показатели метаболизма у пациентов саркомой Юинга в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=5)			Женщины (n=5)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	164	180	172,4±3,9	159	174	166,3±3,6
Вес (кг)	40	61	49,5±5,1	48	68	56,8±4,9
ИМТ	17	18,8	17,7±0,3	14,8	25,2	19,5±2,0
Глюкоза (мМоль/л)	4,6	5	4,8±0,12	4,7	5,1	4,8±0,13
Холестерин (мМоль/л)	3,8	5	4,5±0,1	3,3	4,8	4,1±0,51
Триглицериды (мМоль/л)	0,6	1	0,8±0,03	0,9	1,9	1,15±0,17
ß Липопротеид(Ед/л)	168	256	201±60,75	168	256	239±61,64

При обследовании пациентов, леченных с диагнозом остеосаркома, обращали внимание высокие средние значения индекса массы тела, как у женщин - 26,5±2,0, так и мужчин - 31,7±12,8, свидетельствующие об избыточной массе тела. Среди восьми обследованных лиц женского пола было две пациентки с ИМТ равным 33,96 и 34,6 (ожирение I степени), а из двух мужчин с остеосаркомой высокий ИМТ – 42,0 был только у одного (ожирение III степени). У обоих пациенток с избыточной массой тела лечение включало калечащие операции, а у мужчины, с первичным органосохраняющим оперативным пособием (эндопротезирование коленного сустава) в течении 15 лет наблюдения были выполнены две ревизионные операции с заменой эндопротезов и третье хирургическое пособие с целью фиксации перелома бедренной кости. То есть у всех трех больных с ожирением имело место значительное ограничение физической нагрузки, которое и послужило поводом к появлению избыточной массы тела.

Так же у одной женщины, у которой ИМТ составлял 25,0 и свидетельствовал о предожирении, было выявлено характерное для этих пациентов увеличение уровня бета-липопротеидов до 498 Ед/л.

Уровни холестерина и триглицеридов у всех остальных пациентов с костными саркомами находились в пределах нормы.

1.6. Результаты исследования нарушений метаболизма у пациентов нейробластомой в анамнезе

У 16 пациентов, страдавших нейробластомой в детстве, были выполнены исследования глюкозы, холестерина, триглицеридов и ß-липопротеидов с целью выявления нарушений метаболического статуса. В табл.38 приведены данные обследования показателей метаболизма.

Таблица 38

Показатели метаболизма у пациентов нейробластомой в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=8)			Женщины (n=8)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	116	174	145,2±7,2	128	170	153,2±5,2
Вес (кг)	20	72	43±6,5	29	58	45,3±3,6
ИМТ	12,2	29,44	20,33±2,1	16,26	22,22	19,1±0,74
Глюкоза (мМоль/л)	5	6	5,66±0,16	4	5,45	4,56±0,2
Холестерин (мМоль/л)	4,5	7,4	5,8±0,4	4	5,8	4,65±0,2
Триглицериды (мМоль/л)	0,8	1,8	1,3±0,16	0,9	1,5	1,14±0,008
ß - Липопротеиды (Ед/л)	193	583	291±61,9	178	267	206,8±12,44

По результатам обследования, истинной гипергликемии, равной или превышающей 6,1 ммоль/л, не обнаружено ни у одного пациента с нейробластомой. Однако, следует отметить, что средний уровень тощаковой глюкозы у мужчин с нейробластомой в анамнезе составил 5,66 ± 0,16 мМоль/л. У трех (18,75%) из 8 мужчин отмечено увеличение уровня глюкозы крови от 5,6 до 6 мМоль/л (ср. 5,83 мМоль/л). Возраст на момент обследования у них колебался от 17 до 24 лет (ср. 20,6 ± 1,4), а средний срок ремиссии составил 18,3 ± 1,5 года. Все пациенты страдали локализованной формой нейробластомы и в программе лечения у них применялась цикловая полихимиотерапия с использованием алкилирующих агентов (циклофосфамида в дозе от 2340 мг/м^2 до 3770 мг/м^2 и карбоплатина от 300 до 980 мг/м^2) и оперативного лечения, но без использования лучевой терапии. Важно отметить, что у двух из этих трех пациентов ИМТ находился в диапазоне выше 25 (25,45 и 29,44 соответственно), что может свидетельствовать о наличии ожирения I степени. Уровень холестерина у них так же был превышен и составлял 6,5 и 7,4 мМоль/л, а уровень бета-липопротеидов, у одного из пациентов, составил 583 Ед/л.

У остальных 13 (81,2%) пациентов с нейробластомой в анамнезе ИМТ, уровень глюкозы и суммарных липопротеидов находился в пределах нормы.

1.7. Результаты исследований нарушений метаболизма у пациентов герминогенными опухолями в анамнезе.

Средние значения показателей метаболизма у 10 пациентов, страдавших герминогенными опухолями в детском возрасте, представлены в табл. 39.

Таблица 39

Показатели метаболизма у пациентов с герминогенными опухолями в анамнезе

Показатели и единицы измерения	Мужчины (n=3)			Женщины (n=7)		
	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя величина
Рост (см)	112	180	149,5±23,3	131	165	152±5,4
Вес (кг)	22	103	62±27,4	24	64	44±6,45
ИМТ	17,47	31,79	23±4,9	14,56	25,47	19,1±1,5
Глюкоза (мМоль/л)	4,2	5,9	4,7±0,65	4	5,0	4,7±0,3
Холестерин (мМоль/л)	3,9	5,9	4,9±0,68	3,7	5,9	4,7±0,34
Триглицериды(мМоль/л)	0,6	1	0,8±0,13	0,6	1,2	0,92±0,1
ß - Липопротеид(Ед/л)	214	257	240±14,72	214	314	255,8±16,6

Так же как и при других локализациях, у пациентов герминогенными опухолями не было выявлено истинной гипергликемии превышающей 6,1 мМоль/л. У одного (10%) мальчика, обследованного в возрасте 7 лет и находящегося в полной ремиссии 6 лет, было выявлено повышение уровня глюкозы крови до 5,9 мМоль/л.

Повышение ИМТ свыше 25 определялось у 2 (20%) из 10 пациентов (м-1, ж-1). Значения составили 25,47 у женщины и 31,79 у мужчины. Оба пациента страдали герминогенной опухолью с интракраниальным расположением. В программе комплексного лечения у них, проводилась лучевая терапия на ложе опухоли в СОД 45 – 54 Гр и полихимитерапия с алкилирующим препаратом цисплатин в дозе 750 мг/м^2 и 1050 мг/м^2.

У всех остальных пациентов, страдавших герминогенными опухолями, метаболических нарушении на момент обследования выявлено не было.

Таким образом, ни в одном случае из 160 обследованных пациентов не было выявлено истинной гипергликемии с уровнем глюкозы ≥7 ммоль/л. На рисунке 10 представлены изменения метаболического статуса (по уровню гиперкликемии) у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу различных злокачественных новообразований.

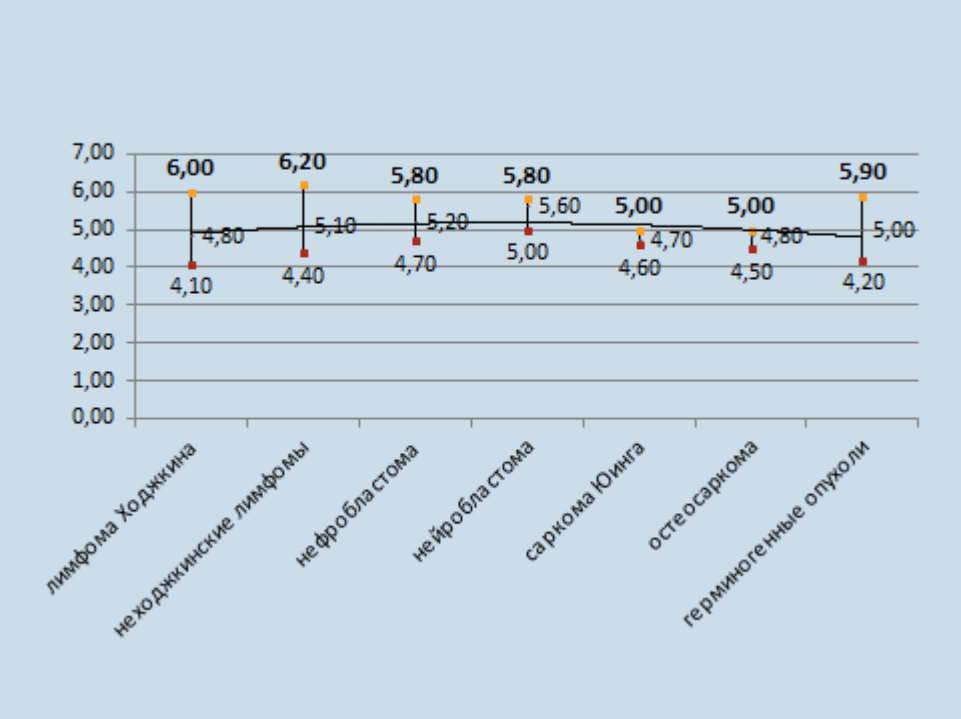

Рисунок 10. Уровни гликемии у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований.

У ряда больных, получавших в детском возрасте лечение по поводу опухоли Вильмса, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и остеосаркомы зарегистрирована тенденции к повышению уровня глюкозы крови со значениями равными или превышающее 5,5 ммоль/л, как возможно наиболее ранним признаком нарушения углеводного обмена (рис.10).

Изменения метаболического статуса, так же оценивалось по величине ИМТ. На рисунке 11 и 12 представленны изменения индекса массы тела у пациентов, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований.

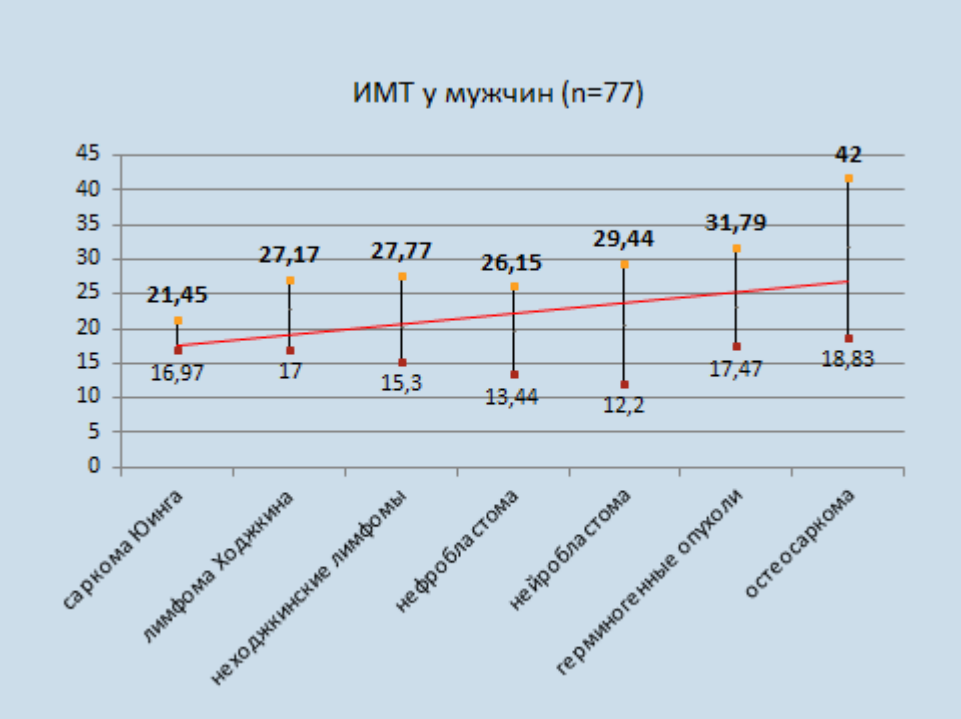

Рисунок 11. Индексы массы тела у лиц мужского пола, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований.

При всех видах опухолей и преимущественно у пациентов в остеосаркомой, герминогенными опухолями и нейробластомой, были пациенты с избыточной массой тела и ожирением (рис.11).

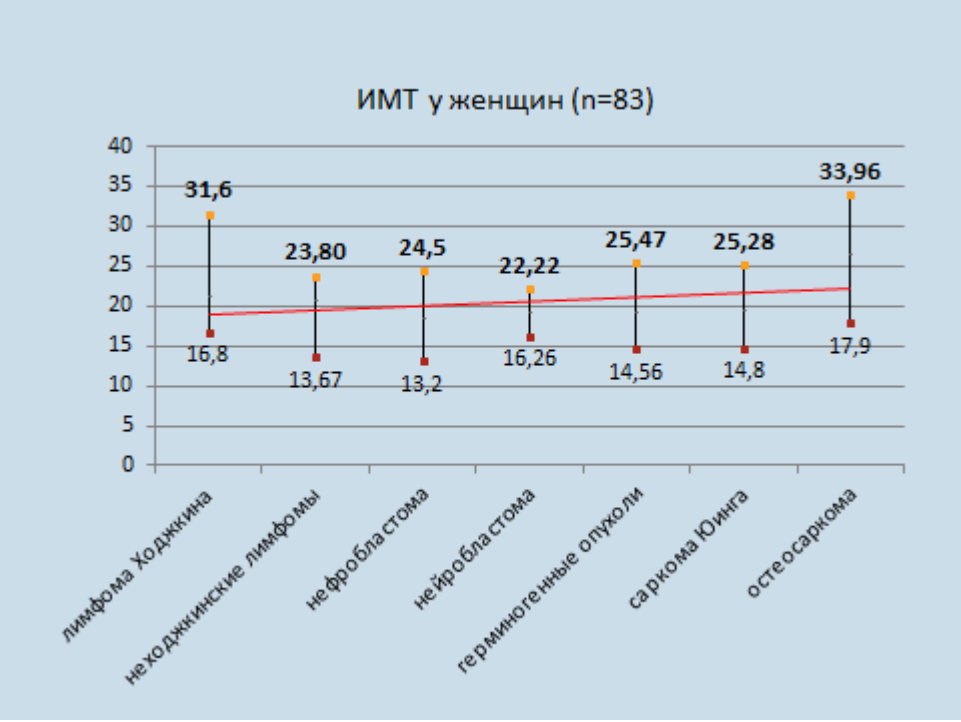

Рисунок 12. Индекс массы тела у лиц женского пола, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований.

У женщин увеличение ИМТ отмечено у пациенток лифомой Ходжкина и герминогенными опухолями, но наиболее выражено у женщин с опухолями костей, особенно остеосаркомой. Данный факт мы связали лишь с ограничением двигательной активности у этих пациентов, несмотря на то, что у большей части из них были выполнены органосохраняющие операции.

4.8. Обсуждение полученных результатов.

Основные изменения в метаболическом статусе обследованных пациентов выразились в тенденции к повышению уровня гликемии у части больных, получавших лечение по поводу опухоли Вильмса, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и остеосаркомы. Говоря о тенденции к повышению уровня гликемии (хотя в действительности ни в одном случае содержание сахара в сыворотке не превышало 7,0 ммоль/л, значения, характерного для сахарного диабета) мы исходили из представлений, что гликемия равная и превышающая 5,5 ммоль/л может быть первым и наиболее ранним признаком нарушения углеводного обмена (Saudek C.D. et al., 2008). Среди наших пациентов, у молодых мужчин с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами 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 и, соответственно, к более высокому индексу инсулинорезистентности - HOMA. Эти результаты согласуются с данными зарубежных авторов, которые показали, что у больных, получавших в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей, в 2 раза чаще, чем у здоровых людей аналогичного возраста, в последующем развивается сахарный диабет (Meacham L.R. et al., 2009) и первым проявлением нарушения толерантности к углеводам является повышение резистентности к инсулину (Chemaitilly W. et al., 2009).

Вторым показателем, который, как выяснилось, также имел тенденцию к повышению, оказался индекс массы тела. Наиболее высокие его значения отмечены у лиц, леченных в детстве по поводу остеосаркомы. Известно, что наиболее выраженные изменения метаболических показателей и индекса массы тела развиваются у пациентов, лечение которых включало облучение головного мозга (Garmey E.G. et al., 2008). Однако, и при других видах опухолей и терапии могут наблюдаться метаболические нарушения. Так, в работе L. Diller с соавт. (2009) на основании опроса 7195 человек, включенных в программу по изучению отдаленных последствий противоопухолевой терапии в детском возрасте, показано, что относительный риск повышения индекса массы тела у больных с лимфомой Ходжкина составлял 1,7, опухолью Вильмса - 1,8, а неходжкинскими лимфомами - 3,1. Кроме этого, авторы отметили, что молодые женщины чаще имели избыток веса, чем мужчины. Среди механизмов, объясняющих возможную прибавку веса у части пациентов после облучения головного мозга, называют, в частно-

сти, и носительство определенных аллельных полиморфизмов гена рецептора лептина (Ross J.A. et al.,2004).

В нашем исследовании не выявлено различий в метаболическом статусе у пациентов с неходжкинскими лимфомами в зависимости от возраста и пола. Можно отметить лишь незначительную тенденцию к повышению индекса инсулинорезистентности после комбинированной терапии у молодых мужчин и относительно более высокий уровень глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности у молодых женщин.

Таким образом, полученные результаты показывают, что кроме явных эндокринных нарушений, которые возникают при прямом облучении щитовидной железы и гонад, у пациентов, получивших только лекарственное лечение или сочетании химиотерапии и лучевой терапии, не затрагивающей эндокринные железы, также могут развиваться метаболические изменения, выражающиеся в тенденции к повышению гликемии, уровня липидов, инсулина в крови и ИМТ. В связи с этим, представляется, что все пациенты, леченные в детском возрасте по поводу злокачественных опухолей, нуждаются в длительном динамическом наблюдении не только детским онкологом, но и эндокринологом с возможной коррекцией выявленных метаболических изменений с целью профилактики более существенных ятрогенных осложнений.

ГЛАВА V

Нарушения функции сердечно - сосудистой системы у пациентов, леченых в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей

5.1. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

Достижения последних десятилетий в лечении злокачественных опухолей значительно улучшили показатели выживаемости детей, больных злокачественными новообразованиями. Тем не менее, химиотерапевтические или радиологические методы лечения могут привести к долгосрочным последствиям для здоровья (Harake D. et al., 2012; Lipshultz S.E. et al., 2014). Есть мнения, что сердечно-сосудистые осложнения являются одними из ведущих причин смертности среди пациентов, выживших от рака, после рецидивов новообразований и вторичных опухолей (Franco V.I. et.al., 2015). Через 30 лет после лечения злокачественных опухолей, хроническая сердечная недостаточность диагностируется в 15 раз чаще и в 8 раз чаще наступает смерть от сердечно-сосудистой патологии, чем среди населения в целом (Mertens A.C. et al., 2008; Oeffinger K.C. et al., 2006).

Химиотерапия и лучевая терапия могут привести к таким сердечно-сосудистым осложнениям, как кардиомиопатия, нарушения проводимости сердечной мышцы, инфаркт миокарда, гипертония, отек легких и другие (Lipshultz S.E. et.al., 2013). Кардиотоксичность может развиваться в любое время, как с момента начала лечения, так и через длительное время после его окончания (Harake D et.al., 2012). Долгосрочных побочных эффектов от использования антрациклиновых и неантрациклиновых химиотерапевтических препаратов с течением времени становится больше. Высокие дозы антрациклинов, молодой возраст на момент постановки диагноза, длительное наблюдение, женский пол, более высокие дозы лучевой терапии связаны с более тяжелыми кардиотоксическими осложнениями (Zerra P et.al., 2013).

По данным специалистов университета Миннесоты, обследовавших 14358 пациентов из 26 онкологических центров, излеченных от злокачественных опухолей, риск возникновения хронической сердечной недостаточности составляет 5,9, инфаркта миокарда - 5,0, заболеваний перикарда - 6,3 и патологии клапанного аппарата сердца - 4,8 по сравнению со здоровыми братьями и сестрами ($p< 0,001$).

G.T. Armstrong с соавторами (2013), при анкетировании 10724 пациентов, переживших лечение злокачественной опухоли в детстве (ср. длительность наблюдения 33,7 лет), определили, что общая заболеваемость ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью,

патологией клапанов и аритмиями среди этих пациентов в возрасте 45 лет составили 5,3%, 4,8%, 1,5% и 1,3%, соответственно.

Как свидетельствуют наблюдения Американской ассоциации кардиологов на основании данных, полученных от нескольких педиатрических центров, пациенты, получавшие в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей, после достижения ими возраста 30 лет имели высокий риск сердечно-сосудистой патологии, основными факторами которой специалисты считали избыток веса тела и абдоминальный тип ожирения (Yoshinaga M. et al., 2008; Zimmet P.et.al., 2007;).

Группа исследователей Европейской Организации по изучению и лечению рака выяснила, что наиболее высокую частоту метаболических осложнений имеют пациенты с более агрессивными опухолями, такими например, как неходжкинские лимфомы. У 757 взрослых пациентов, обследованных в сроки от 2,1 до 20,4 лет (ср. 15 лет) после начала терапии, поздние осложнения выявлены у 46% человек. При этом осложнения со стороны сердца возникли у 20% пациентов, почек у 11%, приобретенная гипертония в 11% случаев. Основной причиной сердечно - сосудистой патологии авторы считали метаболические нарушения (Moser E.C. et al., 2005). Сравнительное изучение 201 пациента, лечившегося в детском возрасте по поводу злокачественных новообразований, и 76 здоровых людей аналогичного возраста показало, что люди, пережившие в прошлом онкологические заболевания, имеют в 5 – 10 раз выше риск развития сердечной патологии. Это связано с уменьшением размеров левого желудочка сердца и наличием факторов, способствующих развитию атеросклероза (Lipshultz S.E. et.al., 2010).

Наибольшее число публикаций, которые посвящены как ранним, так и поздним осложнениям сердечно-сосудистой системы касаются взрослых пациентов. Хотя существуют исследования, в которых анализируются осложнения, у пациентов, переживших опухоли в детстве, часть из них основана на данных популяционных регистров и опросов больных, в том числе телефонных и почтовых (Maunssell E. et al.,2006; McArthur A.C. et al., 2007; Smebdy K.E. et al., 2007). Так M. Tukenova с соавт. (2010) сообщают, что среди 4122 детей с онкопатологией во Франции и Великобритании через 5 лет после окончания противоопухолевого лечения смертность от сердечной патологии превысила ожидаемый риск в 5 раз. T.B. Haddy с соавт. (2007) показали, что среди 103 взрослых, выживших от злокачественных новообразований детского возраста (ср. возраст 14,6 лет), у 28,2% больных выявлена артериальная гипертензия. При этом наиболее часто (у 7 из 10 больных), гипертензия наблюдалась у пациентов, переживших лечение опухоли Вильмса.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что одной из основных причин возникновения сердечно-сосудистых осложнений является использование в схемах химиотерапии антрациклиновых антибиотиков и наиболее значимым фактором является их кумулятивная до-

за, но до настоящего времени нет единства во мнении о корреляции величины дозы с характером осложнений. Есть мнение, что при суммарной дозе антрациклинов менее 300 мг/м^2 развитие хронической сердечной недостаточности наблюдается у 5% больных, при дозе 300 до 500мг/м^2 – у 15%, а при более высоких - у 30% больных (Giantris A. et al., 1998). Однако, V.Franco и соавт. (2015) отмечают, что клинические нарушения сердечно-сосудистой системы очевидны и при более низких дозах антрациклиновых антибиотиков (менее 300 мг/м^2) с более длительным периодом наблюдения, предполагая, что нет никакой "безопасной" дозы этих препаратов. M.M. Hudson и соавт. (2007), обследовав 228 человек переживших лечение злокачественной опухоли во взрослом и подростковом возрасте (ср. возраст 18,1), выяснили, что при лечение антрациклиновыми антибиотиками в дозе ≥ 270 мг/м^2 в 4,5 раза увеличивается риск возникновения серьезных аномалий сердечной деятельности.

В ряде исследований придается значение времени введения антрациклинов. S.E. Lipshultz с соавт. (1995) оценивали эффект от непрерывного (48 - часового) и болюсного (одночасового) введения доксорубицина в суммарной дозе 360 мг/м^2 у 121 ребенка, страдающего острым лейкозом. Разницы в степени выраженности токсических осложнений, в обоих группах не было выявлено, хотя авторы отмечают относительно короткий срок наблюдения за пациентами. M.S Ewer и соавт.(1998) на 113 пациентах, которые были разделены на две группы, показали, что частота сердечных осложнений в группах существенно не отличалась, хотя в одной группе доксорубицин вводился ввутривенно струйно (болюсно), а во второй в течение трех дней. Тогда как, S.S. Legha с соавтр. (1982) в исследовании у взрослых больных показал снижение сердечной токсичности при длительной инфузии доксорубицина.

Стратегия минимизации кардиотоксичности при лечении пациентов со злокачественными опухолями имеет решающее значение для предотвращения серьезных долгосрочных последствий для здоровья и качества жизни (Zerra P. et al.,2013). Изменение структурных форм и дозировок антрациклинов, а так же введение их вместе с кардиопротективными препаратами могут предотвратить кардиотоксические эффекты (Lipshultz S.E. et al,.2014). Одним из наиболее распространенных кардиопротекторов является кардиоксан (дексразоксан). Ряд авторов, таких как D. Harake et al., (2012), E.H. Herman et al. (2001), S.E. Lipshultz et al. (2010) и J.H. Silber et al. (2004), показали, что дексразоксан снижает сердечную токсичность при использовании антрациклинов и является безопасным препаратом, не влияющим на химитерапевтическую эффективность, но есть и другие мнения. Так, S.E. Lipshultz с соавт. (2010) показывает возможность увеличения объема опухолевой массы при использовании дексразоксана. Тогда как в других работах установлено, что дексразоксан не влияет на противоопухолевую активность доксорубицина (Wiseman L.R. et al., 1998). Такого же мнения придерживаются A Balcerska с соавт.(2000), которые среди 43 пациентов с опухолью Вильмса, разделённых на 2 равные груп-

пы, не выявили существенных различий, у пациентов получавших дексразоксан по сравнению с больными, леченными только антрациклинами.

T. Sromová с соавт. (2002), обследовала 73 пациента (ср. возр. 15 ± 4,7 года), у которых суммарная доза антрациклиновых антибиотоков составила 244 ± 13 мг/м^2 . У 42% пациентов в качестве кардиопротекора использовался дексразоксан. Существенных различий в гематологических и биохимических показателях обнаружено не было, однако уменьшение ФВЛЖ менее 50% выявлено лишь у 5% пациентов, не получавших дексразоксан, но различия были статистически не достоверны.

Не только антрациклиновые антибиотики, но и моноклональные антитела, такие как бевацизумаб (авастин) и трастузумаб (герцептин) могут приводить к отсроченной сердечной недостаточности. Так J. Drímal и соавт. (2006) в экспериментах на мышах показали, что увеличение воспалительных цитокинов, нейрогормонов и др., как в плазме, так и в миокарде, во время противоопухолевой терапии авастином, может быть предвестником надвигающейся кардиотоксичности. Среди противоопухолевых лекарственных препаратов кардиотоксическим эффектом обладают, не только антрациклиновые антибиотики, но и циклофосфан, ифосфамид, цисплатин, этопозид и др.

Повреждает сердечную мышцу и прямое воздействие лучевой терапии. При облучении средостения воздействие лучевой терапии на сердечную мышцу трудно отделить от токсического эффекта антрациклинов, при совместном их применении. До настоящего времени в литературе нет единства мнений о “безопасной” для сердечной мышцы дозе облучения. A. Mège с соавт. (2011), обследовав, пациентов с лимфомой Ходжкина и раком молочной железы, отмечают, что СОД до 30 Гр на средостение не является высокотоксичной для сердца. Однако, увеличение длительности жизни у пациентов, перенесших лечение злокачественной опухоли, использование новых кардиотоксических противоопухолевых препаратов требует необходимости снижения дозы лучевой терапии на область сердца, так как каждый добавленный 1 Гр увеличивает риск кардиотоксических осложнений на 4% (95%:ДИ 2-6%, p< 0,0002). По данным Европейской группы исследователей, среди 1132 пациентов, перенесших в детском возрасте лечение лимфомы Ходжкина по протоколу DAL-HD 90, самый высокий уровень сердечных заболеваний, через 25 лет после окончания лечения, выявлен у пациентов, которые получили лучевую терапию на средостение в СОД 36 Гр (21%), тогда как у пациентов получивших облучение в СОД 30 Гр, уровень сердечных заболеваний снижался до 10% , а при СОД 20 – 25 Гр до 5 - 6%, соответственно (Schellong G. et al., 2010)

В диагностике сердечной патологии, вызванной цитостатиками и лучевой терапией, наиболее качественным и информативным методом является гистологическое исследование биоптатов сердечной мышцы (Balwierz W. et al.,2006; Roodpeyma S et al.,2008). В литературе

существуют публикации, которые говорят о возможности выявления даже минимальных изменений в сердце с помощью неинвазивных методов – ЭКГ, Эхо КГ. По данным B. Mladosievicova и соавт. (2001) долгосрочные сердечные осложнения, возникающие через несколько лет после протовоопухолевой терапии, могут развиваться из субклинических повреждений миокарда, которые можно выявить при ЭКГ. Изменения в комплексе QRS, у таких пациентов, сигнализирует о начальной стадии повреждения миокарда, вызванных антрациклиновыми цитостатиками. По данным J.M. Yeh с соавторами (2014), регулярное выполнение ЭКГ снижает пожизненный риск выявления застойной сердечно-сосудистой недостаточности на 8,7 % каждые 10 лет и на 2,3% ежегодно. A. Patel (2014), обследовав 33 больных, излеченных от злокачественных опухолей сделал вывод, что у пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, ЭКГ может выявить правожелудочковую недостаточность на ранних этапах. Противоположное мнение высказали M. Ostański и соавторы (2002) обследовав 20 пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Они выяснили, что ни во время лечения, ни в течении 3 - 5 лет после его окончания, по данным ЭГК не было выявлено ни дилатации, ни аномальной толщины стенки левого желудочка. Систолические индексы находились в норме. В то же время, в связи с выявленным увеличением времени расслабления сердечной мышцы, авторы делают вывод о необходимости дальнейшего клинического и эхокардиографического наблюдения за этими пациентами. S. Roodpeyma и соавторы (2008) выполнили Эхо КГ 58 пациентам, которые получили антрациклиновые антибиотики и находились в ремиссии 5 лет и более. При обследовании выявлена высокая частота субклинической кардиотоксичности (50%). Так же была выявлена корреляция между систолическими и диастолическими дисфункциями и длительностью периода наблюдения ($p<0,002$ и 0,04).

Все данные, изложенные выше, послужили поводом к проведению нами исследования сердечно–сосудистой системы больных, переживших в детском возрасте лечение злокачественных опухолей.

5.2.Собственные результаты обследования, с целью выявления нарушений сердечно - сосудистой системы, у пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей.

Напомним, что исследование сердечно-сосудистой системы проведено у 40 пациентов, леченных в детском возрасте с различными нозологическими формами опухолей: с лимфомой Ходжкина было 11 (27,5%) больных, опухолью Вильмса - 7 (17.5), саркомой Юинга - 7(17,5%), остеосаркомой - 7 (17,5%), неходжкинской лимфомой - 5 (12,5%), нейробластомой - 2 (5%) и с

раком носоглотки – один пациент (2,5%). Средний возраст больных на момент начала специфической терапии колебался от 8 мес. до 16 лет в среднем составляя 9,1 ± 0,5 года, а на момент обследования от 4 до 28 лет (ср. 15,8 ± 0,9 лет). Средняя длительность наблюдения составляла 6,7 ± 0,5 лет (от 3 до 17 лет). Распределение по полу было равным - по 20 человек лиц мужского и женского пола.

При осмотре и сборе анамнеза ни один пациент активно жалоб, указывающих на патологию сердечно-сосудистой системы не предъявлял. При исследовании пульса на лучевой артерии, патологии со стороны наполнения, напряжения и симметричности пульсовой волны выявлено не было. Частота пульса зависела от возраста ребенка и находилась в диапазоне от 68 до 110 ударов в минуту. Измерение артериального давления также не выявило значимых изменений. Уровень диастолического давления находился в диапазоне 53-85 мм, а систолического 89-130 мм ртутного столба.

У 38 из 40 обследованных пациентов химиотерапия содержала антрациклиновые антибиотики (доксорубицин - у 31, доксорубицин и эпирубицин - у 3, доксорубицин и фарморубицин - у 2, эпирубицин - у 2). Суммарная доза антрациклинов в пересчете на доксорубицин составляла от 20 до 422,5 мг/м^2 (в среднем – 180 ± 22,8 мг/м^2). Дексразоксан в качестве кардиопротектора применялся у шести (15,8%) больных. У 11 из 38 больных доксорубицин в схеме сочетался с высокими дозами циклофосфамида от 400 мг до 25600 мг/м^2 (ср. доза 13800 ± 2400 мг/м^2). У двух детей с неходжкинской лимфомой терапия включала ритуксимаб в дозе 1560 и 2010мг/м^2. У одного из 40 больных, страдающих раком носоглотки, в лечении применялся 5-фторурацил, СД которого составила 53,3мг/м^2. Таким образом, у 11 (28,2%) детей схемы химиотерапии содержали два и более кардиотоксичных цитостатика.

У 15 из 40 больных лекарственная терапия сочеталась с облучением, при котором в поле лучевой терапии попадало сердце. Суммарная очаговая доза на средостение колебалась от 32 до 40 Гр (ср. 35.18 Гр). Шесть (15%) из 40 пациентов с целью консолидации ремиссии получали высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ИДГиТ им Р.М. Горбачевой). В режиме кондиционирования у всех использованы мелфалан (140 мг/м^2 - 2 день) и бусульфан (150 мг/м^2 с - 6 по - 3 день), обладающие выраженным алкилирующим и кардиотоксическим действием.

При выполнении электрокардиографии грубой патологии со стороны сердечной мышцы выявлено не было. Наиболее часто, встречались нарушения реполяризации миокарда и нарушения проведения (неполные блокады ножек пучка Гисса), которые у детей не расцениваются, как патологические изменения, а связаны с особенностями роста и развития мышцы сердца.

При выполнении Эхо КГ у 6 (15%) из 40 пациентов (с остеосаркомой - у 2, лимфомой Ходжкина – у 2, нефробластомой – у 1 и раком носоглотки – у 1 пациента), выявлены следующие нарушения: пульмональная регургитация 1-2 ст., истончение межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана 1ст., митральная регургитация 1 ст, дистрофические изменения миокарда левого желудочка, уплотнение и утолщение листков перикарда, расширение ствола легочной артерии.

У пациентов (один мужчина и одна женщина), страдавших локализованной формой остеосаркомы, при Эхо КГ выявлены следующие изменения деятельности сердца: пульмональная регургитация 1 – 2 ст., истончение межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана 1 ст. и дистрофические изменения миокарда левого желудочка. Возраст на момент начала лечения составил 10 и 13 лет, на момент обследования 16 и 20 лет. Средние сроки ремиссии составили 6,5 ± 2,5 лет. Пациенты получили 6 курсов цикловой полихимиотерапии с использованием адриабластина и цисплатина. Суммарная доза антрациклинового антибиотика составила 340 и 400 мг/м^2. При обследовании на этапе первичного лечения у данных пациентов патологии со стороны сердечно - сосудистой системы выявлено не было, ФВЛЖ была равна 60%.

У пациентов (один мужчина и одна женщина) с лимфомой Ходжкина при Эхо КГ выявлен пролапс митрального клапана 1 ст., митральная регургитация 1 ст., уплотнение и утолщение листков перикарда. Возраст на момент начала лечения равнялся 15 и 17 годам, а на момент обследования 18 и 31 год соответственно. Сроки ремиссии составили 3 и 14 лет. У обоих пациентов на момент постановки диагноза зарегистрирована IV стадия заболевания. Пациентка получала 6 курсов полихимитерапии по схеме BEACOPP, суммарная доза доксорубицина составила 117 мг/м^2 и лучевую терапию в СОД на шейно-надключичные лимфатические узлы - 30 Гр, средостение - 40 Гр, левое легкое - 16 Гр. Молодой мужчина получал лечение по протоколу DAL - HD90 для группы высокого риска. Суммарная доза доксорубицина у него составила 220 мг/м^2. Лучевая терапия проводилась на шейно-надключичные лимфатические узлы в СОД 32 Гр и средостение в СОД 30 Гр.

Пациенту, страдавшему III стадией нефробластомы, на момент постановки диагноза исполнилось 2 года, а на момент обследования 18 лет. У него эхокардиографически выявлено нарушения со стороны сердечно - сосудистой системы в виде легочной гипертензия 1 ст., которое также расценено как функциональное. В программе специфической терапии ребенок получил стандартную трехкомпонентную химиотерапию, в которой доза эпирубицина составила 155,5 мг/м^2. Лучевая терапия у данного пациента не проводилась.

У молодого мужчины с носоглоточным раком при Эхо КГ выявлено расширение ствола пульмональной артерии. На момент заболевания его возраст составлял 15 лет, а на момент

обследования 18 лет. В программе комбинированного лечения он получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме PF (суммарная доза 5 – фторурацила составляла 18900 мг/м^2). С целью консолидации ремиссии проводилась лучевая терапия на носоглотку в СОД 60 Гр и шейно-надключичные лимфоузлы в СОД от 39 Гр.

Так же при Эхо КГ у всех 40 пациентов определялась фракция выброса левого желудочка. В табл. 40 представлены данные по определению ФВЛЖ, в зависимости от диагноза.

Таблица 40

Данные определения ФВЛЖ в зависимости от вида заболевания

Диагноз (абс. число больных)	ФВЛЖ в процентах
Лимфома Ходжкина (n=11)	55-69
Неходжкинские лимфомы (n=5)	61-72
Нефробластома (n=7)	63-70
Нейробластома (n=2)	60-71
Остеосаркома (n=7)	65-70
Саркома Юинга (n=7)	53-74
Носоголоточный рак (n=1)	58 -60

Показатели ФВЛЖ у всех больных соответствовали нормальным(табл. 40). Наиболее низкое значение ФВЛЖ (53%) отмечено у пациента, страдавшего локализованной формой саркомы Юинга мягких тканей правого плеча. В программе лечения у него первым этапом выполнено радикальное удаление внекостной опухоли, после чего проведено 6 курсов ПХТ по схеме VIDE и лучевая терапия на мягкие ткани плеча СОД 54 Гр. С целью консолидации ремиссии, согласно протоколу Euro-Ewing 99 проведено еще 8 курсов ПХТ по схеме VAC. Жалоб на момент осмотра пациент не предъявлял. Суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков в пересчете на доксорубицин составили 370 мг/м^2, ифосфамида - 54500 мг/м^2, циклофосфамида - 2400 мг/м^2. Другой патологии по данным ЭКГ и Эхо КГ выявлено не было.

При всех других нозологических формах опухолей уровень ФВЛЖ находился в пределах референсных значений.

Так же следует отметить, что у 6 из 40 пациентов, получавших в программе лечения ВДХТ с ауто – ТГСК изменений в сердечной деятельности выявлено не было.

5.3. Обсуждение полученных результатов

Мы обследовали состояние сердечно-сосудистой системы у 40 пациентов, получавших лечение в детском возрасте по поводу различных новообразований. Большинство онкологов

считают, что одной из причин развития кардиологических осложнений является использование в противоопухолевой терапии антрациклиновых антибиотиков (FrancoV. et al.,2015; Lipshultz S.E. et al., 2014; Zerra P et al.,2013). При этом решающее значение, в большинстве случаев, имеет суммарная доза этих препаратов. Наиболее часто кардиологические осложнения развиваются у пациентов с дозой препаратов превышающей 350-550 мг/м^2 (Переводчикова Н.И. 2011; Dalen EC et al., 2006; Giantris A. et al., 1998; Menna P. et al.,2008). Частота кардиотоксических осложнений может колебаться от 5,3 до 28,2% (Armstrong G.T.et al.,2013; Haddy T.B et al., 2007; Moser E.C. et al., 2005).

В нашем исследовании нарушения работы сердца были зарегистрированы у 6 из 40 больных, то есть у 15% пациентов, но ни в одном случае не было выявлено тяжелых нарушений. Такое 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 пороговое значение в 450-500 мг/м^2 и у большинства доза этих препаратов в среднем составляла 180 ± 22,8 мг/м^2 (от 20 до 422,5 мг/м^2). Кроме того, ряд исследователей отмечает, что число и тяжестькардиологических осложнений зависит от сроков наблюдения (Franco V.I. et al., 2015; Zerra P.et al.,2013) и нарастает с течением времени (Mertens A.C. et al., 2008; Oeffinger K.C. et al., 2006). Длительность наблюдения за нашими пациентами была сравнительно короткой, медиана наблюдения составила 6,7 ± 0,5 лет. Следующим фактором, который мог повлиять на низкую частоту и тяжесть сердечных осложнений, мы считаем использование дексразоксана в схемах химиотерапии у 6 из 40 пациентов. Кумулятивная доза антрациклинов именно у них была существенно выше средней во всей группе и колебалась от 325 до 422,5, составляя в среднем 392 ± 15,5 мг/м^2. Хотя надо отметить, что у этих больных были несколько большие и сроки наблюдения - от 8 до 12 лет (ср. 9,7 ± 0,63 года). Лишь у одного из этих шести пациентов отмечены 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 эхокардиографии выявлено не было.

Среди 40 обследованных больных, у 15 пациентов проведена лучевая терапия, при которой в поле облучения попадало сердце, но и у этих больных мы не нашли тяжелых кардиальных осложнений. Этот факт связан с относительно невысокой средней дозой облучения, составляющей 35 Гр и сравнительно небольшим сроком наблюдения за больными. При этом подавляющее большинство из 15 больных получали терапию по поводу лимфомы Ходжкина и в их лечении не использовались антрациклиновые антибиотики. Наши результаты вполне согласуются с данными, полученными G. Schellong с соавторами (2010), у которых при СОД облучения на средостение равной 36Гр частота осложнений со стороны сердца составляла 21% при

сроке наблюдения 25 лет.

Несмотря на сравнительно низкую частоту и тяжесть изменений сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов, мы абсолютно согласны с мнением ряда онкологов (Ostański M. et al.,2002; Sromova T et al., 2002), считающих необходимым проводить длительное (десятилетиями) наблюдение за больными, излеченными от злокачественных опухолей, поскольку могут появляться и нарастать не только сердечно-сосудистые, но и осложнения со стороны других органов и систем.

Заключение

Основной задачей нашего исследования была оценка частоты и тяжести поздних осложнений у пациентов, получавших противоопухолевое лечение в детском и подростковом возрасте. Правильно было оценить осложнения у больных, леченных по поводу солидных экстракраниальных опухолей и злокачественных лимфом, которым в западной литературе уделяется значительно меньше внимания, чем пациентам с лейкозами и новообразованиями центральной нервной системы, встречающимися у детей чаще других опухолей (около 50 % в структуре заболеваемости) и, к сожалению, именно при них наблюдаются наиболее тяжелые и частые ятрогенные последствия.

Мы проанализировали отдаленные осложнения в большой и разнообразной по нозологическим формам опухолей группе из 160 пациентов. При этом наибольшее внимание было уделено поздним нарушениям тиреоидного и метаболического статусов, репродуктивной и сердечно-сосудистой системы.

На рисунке 13 представлены сводные данные о частоте поздних осложнений у пациентов с разными нозологическими формами новообразований.

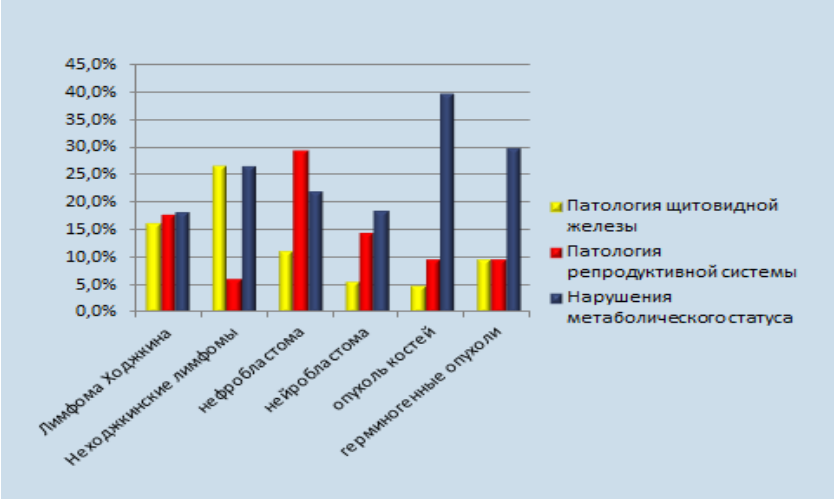

Рисунок 13. Частота поздних осложнений противоопухолевого лечения в детском и

подростковом возрасте в зависимости от вида новообразований.

У больных со всеми видами опухолей с той или иной частотой отмечались исследуемые нами осложнения (рис. 13). В целом, ятрогенные последствия отмечены у 65 из 160 пациентов, то есть в 40,6% случаев. На наш взгляд, эта цифра является большой, особенно если учитывать, что средняя длительность наблюдения за нашими пациентами составила всего 10,1 ± 5,5 лет. Данные специальной литературы и результаты настоящего исследования говорят о том, что частота поздних осложнений специфического противоопухолевой терапии увеличивается вместе со сроком наблюдения, кроме того, в динамике увеличивается и тяжесть последствий. Именно поэтому мы заключаем, что все пациенты нуждаются в длительном многолетнем наблюдении не только онкологом, но и эндокринологом, кардиологом и специалистом по репродуктологии. И наверное, если бы была поставлена цель выявить среди 160 пациентов изменения со стороны других органов и систем, то список специалистов можно было бы продолжить.

Наиболее выраженные осложнения функции щитовидной железы зарегистрированы у пациентов, леченных в детстве по поводу неходжкинских лимфом, лимфомы Ходжкина и нефробластомы. При этом случаи гипотиреоза были связаны не только с проведением комбинированной химиотерапии, когда щитовидная железа попадала в поле облучения, но наблюдались и у пациентов, получавших только лекарственную терапию в ряде случаев даже не содержащую алкилирующих препаратов. Роль последних в возникновении поздних осложнений не вызывает сомнений и подтверждена нами, в частности, в развитии гипотиреоза у больных злокачественными лимфомами, хотя мы не видели корреляции частоты осложнений с величиной суммарной дозы этих препаратов и их числом использованных средств у конкретных больных. Важным представляется и тот факт, что явления гипотиреоза у значительной части больных не имели клинических проявлений, то есть были обнаружены на ранних стадиях развития, что ещё раз подтверждает необходимость длительного динамического наблюдения за излеченными пациентами.

Нарушения репродуктивной системы были наиболее частыми среди пациентов, получавших в детском возрасте лечение с диагнозом нефробластома, лимфома Ходжкина и нейробластома, хотя они выявились и у больных с другими формами опухолей. Несомненно, гипогонадизм был связан с использованием лучевой терапии у лиц женского пола, когда в поле облучения могли попадать гонады (облучение пахово - подвздошных лимфоузлов). Но было выяснено, что у пациентов с лимфомой Ходжкина гипогонадизм в половине случаев можно было объяснить только использованием химиотерапии, содержащей алкилирующие препараты с применением последних можно связать и явления гипогонадизма у больных с неходжкинскими лимфомами, нейробластомой и опухолями костей. Наибольший же интерес и удивление представля-

ли больные с опухолью Вильмса в анамнезе, а именно, явления гипогонадизма были наиболее выражены у лиц мужского пола, получавших специфическое лечение в возрасте 5 лет и старше. При этом данное осложнение невозможно было связать ни с проведением лучевой терапии, ни с использованием алкилирующих препаратов. Учитывая сравнительно малый возраст больных в этой группе (ср. 13 ± 3,2 года) наблюдение за ними должно быть продолжено, но уже сейчас ясно, что они должны входить в группу высокого риска развития осложнений репродуктивной системы.

Крайне негативное воздействие на гонады лучевой терапии и высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у лиц женского пола продемонстрировало и исследование овариального резерва у пациенток, леченных по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей. Кроме того, еще раз показана роль алкилирующих цитостатиков и интенсификации лечения (у больных с распространенными формами опухолей) в развитии поздних осложнений. В этой части работы было так же выяснено, что уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови является наиболее качественным и информативным маркером состояния овариального резерва по сравнению с содержанием других гормонов, ингибина В и УЗИ гонад. Нам представляется очень важным и факт еще одного подтверждения в этой части работы положения о роли возраста в чувствительности репродуктивной системы к воздействию повреждающих агентов. В этом отношении особого внимания требуют пациентки, получившие противоопухолевое лечение в возрасте 15 лет и старше. Динамическое многолетнее наблюдение за больными с высоким риском нарушения фертильности может позволить выявить изменения в наиболее ранние сроки.

Нарушения метаболического статуса наблюдались у пациентов со всеми видами опухолей и выделить какие-либо локализации, при которых эти нарушения наблюдались особенно часто, было затруднительно. Несмотря на то, что ни у одного из обследованных пациентов не было выявлено истинной гипергликемии и сахарного диабета, у ряда больных обнаружена тенденция к увеличению уровня глюкозы натощак, более высокому содержанию инсулина и индекса HOMA, а так же выявлен высокий индекс массы тела. Именно эти больные должны входить в группу высокого риска развития сахарного диабета. Но динамическому наблюдению эндокринолога не реже одного раза в 12 месяцев должны подвергаться и пациенты, у которых мы не выявили отклонений от нормы.

По данным Федеральной службы социальной статистики на 2012г., средний возраст вступления в брак в Российской Федерации в среднем для женщин составил 24 года, для мужчин 27 лет. Средний возраст больных включенных в наше обследование составил 17 лет 8 месяцев. Из 160 пациентов, 23 - летний порог переступили 28 пациентов, несмотря на это среди них создано 25 семей. В этих 25 семьях рождено 11 здоровых детей. Таким образом, у части пациентов сохраняется возможность иметь нормальную семью и родить детей. Наблюдение за пациентами,

перенесшими в детстве противоопухолевое лечение, и применение у них терапии, корригирующей эндокринные нарушения, должно способствовать тому, что число потенциальных родителей среди них может быть увеличено.

Мы исследовали функцию сердечно-сосудистой системы у 40 случайно взятых пациентов с различными формами новообразований, структура которых, практически повторяла структуру во всей группе 160 пациентов. Нарушения были выявлены у 15% пациентов и, к счастью, мы не зарегистрировали тяжелых осложнений функционального состояния сердца ни в одном случае. Но учитывая сравнительно небольшой срок наблюдения, составляющий у этих пациентов в среднем 6,7 ± 0,5 года и данные литературных источников, мы также сделали обоснованный вывод о необходимости длительного (десятилетиями) наблюдения за больными, пережившими в детстве лечение злокачественных опухолей.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют считать, что динамическому диспансерному наблюдению подлежат все пациенты, излеченные от злокачественных новообразований в детском возрасте. По окончанию лечения пациенты должны наблюдаться в соответствие 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 лет. Наблюдение должно осуществляться онкологом, эндокринологом, кардиологом и репродуктологом. В обследование специалистами следует включать: УЗИ щитовидной железы, содержание в сыворотке крови гормонов щитовидной железы (св.Т3, св.Т4, ТТГ, антител к ТПО) и глюкозы крови. При нарушениях менструального цикла необходимо определять уровни гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и эстардиола, а также АМГ. Наиболее пристального внимание с целью выявления патологии репродуктивной системы требуют пациенты мужского пола, леченых по поводу нефробластомы в возрасте 5 лет и старше; молодые женщины с любой локализацией злокачественной опухоли в анамнезе, начавшие лечение в возрасте 15 лет и старше, которые получившие лучевую терапию на пахово-подвздошные области и/или ВДХТ с ауто-ТГСК. 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 на область шеи и/или средостение с использованием высоких доз алкилирующих препаратов.

В целом, заключая данную работу, хочется отметить, что при обследовании 160 пациентов, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных экстракраниальных опухолей, мы не выявили угрожающих жизни ятрогенных осложнений. Но те нарушения, которые были зарегистрированы не вызывают оптимизма. Вне всякого сомнения, срок наблюдения равный 5 годам, который регламентируется сегодня стандартами в детской онколо-

гии, не является достаточным и должен быть продлен на десятилетия. Именно тогда появится шанс раннего выявления ятрогенных осложнений и их своевременной коррекции.

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 ± 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 МОРР (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±3,4 года после окончания лечения составил в среднем 0,3±0,2 нг/мл, против 2,6±1,1 нг/мл у пациентов, леченных в возрасте младше 5 лет ($p<0,05$).
5. Содержание антимюллерова 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±0,35 нг/мл) имели женщины, которые лечились в возрасте 15 лет и старше по сравнению с пациентками, леченными в 10-15 лет (АМГ-4,4±1,1 нг/мл) и в возрасте младше 10 лет (АМГ 3,4±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 воз-

действия. Снижение репродуктивной функции, обусловленное проведением стандартной химиотерапии с алкилирующими препаратами и без них, проявляются через годы и десятилетия и могут быть диагностированы при динамическом обследовании.

8. Пациенты, леченые 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 окончанию лечения пациенты должны наблюдаться в соответствие 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 лет. Динамичность наблюдения после трех лет ремиссии не должна превышать 12 месяцев, а по показаниям этот срок может быть сокращен. 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 эстардиола, а также 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 на область 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 антимюллерова 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 complica tions 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., ПорошинаТ.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 новообоазований. 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 онкологогии. – 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. -P.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. Состояние 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.В., Желудкова О.Г., Хондкарян Г.Ш. и др. Отделенные последствия химиолучевой терапии и качество жизни у детей с опухолями задней черепной ямки//Детская онкология. -2004.-№3-4. –С.3-11.

2. Балыкова Л. А., Солдатов О. М. Метаболический синдром у детей и подростков// Педиатрия. -2010. -Т. 89, № 3. -С. 127–134.

3. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И. и др. Нарушение фертильности как осложнения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте//Евразийский онкологический журнал. – 2014. -№1. –С.77-86.

4. Васильев М.В., Акуленко Л.В. Состояние репродуктивной функции у лиц перенесших лечение лимфогранулематоза в детском и раннем репродуктивном периоде жизни//mbookshop.ru>catalog/onkologia/10786/. -2011.-С.108-122.

5. Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови //Терапевтический архив.- 2003. -Т. 75,-№ 12.- С. 83.

6. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения// Онкогематология. -2011. -№2. –С.12-18.

7. Дедова И.И.,.Шестакова М.В Сахарный диабет «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»//Педиатрия.- 2015.N1. -С.112.

8. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Махова Е.Е. и др. Возможности сохранения детородной функции у женщин с лимфомой Ходжкина//Российский медицинский журнал, -2005.-N 1.-С.26-28.

9. Игнашина Е.В., Пивник А.В., Шилин Д.Е. и др. Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина// Терапевтический архив. - 1997. -Том 69,- №11. - С.71-73.

10. Ильяшенко В.В., Сусулева Н.А. Некоторые аспекты репродуктивной функции и социальной адаптации после комплексного лечения лимфогранулематоза у детей//Вопр. онкол., 1997.-Т.43,N 4.-С.399-402.

11. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте//Medline.ru. -2011. –Т.12. –С. 50-68.

12. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И. Принципы фармакологической защиты функции яичников// Клин. онкогематол. – 2011. - Т 4, № 3. - С. 251- 253.

13. Мазеркина Н.А. Отставание в росте и другие эндокринные нарушения у получавших лечение детей с различными злокачественными новообразованиями//Детская онкология. – 2007, №3-4. -С.23-36.

14. Мазеркина Н.А., Горелышев С.К., Желудкова О.Г. и др. Эндокринные нарушения у детей с медулобластомой после комбинированного и комплексного лечения//Детская онкология. – 2007. -№2. –С.55-60.

15. Мерабишвили В.М., Демин Е.В., Пунанов Ю.А. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Северо-Западном Федеральном округе// Онкопедиатрия. -2015. -Т.2. -С 302.

16. Нечушкина И.В. Состояние репродуктивной функции у женщин, в детстве излеченных от злокачественных опухолей//Детская онкология.-2011. -№ 3-4. -С.3-8.

17. НикитинаТ.П., Моисеенко Е.И., Сабирова А.В. и др. Параметры качества жизни детей 8-18 лет с острым лимфобластным лейкозом в длительной клинико-гематологической ремиссии//Вестник качества жизни. – 2004.-№ 3-4. С.63-70.

18. Папуша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпаков Е.Н. и др. Промежуточные результаты исследования гонадотоксичности различных режимов кондиционирования у детей после аллогенной трансплантации ГСК// Детская онкология. -2008-2009. - №4-1.-С.57-64.

19. Папуша Л.И., Младова Е.С., Хилькевич Л.В. Сохранение фертильности у пациенток, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток// Гематология и трансфузиология. – 2012.-Т.57. -№3. –С.70.

20. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний// Практическая медицина.- 2015.

21. Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г. и др. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин больных лимфомой Ходжкина// Практическая онкология.-2007.-Т. 8, №2.-С. 104–107.

22. Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г.и др. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения// Практическая онкология.-2007.-Т. 8, №2.-С.102–103

23. Станчева Н.В. Качество жизни и отдаленные осложнения у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток//Дисс. канд. мед. наук. -2009.

24. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignances during childhood or adolescence// Cancer.- 2003.-Vol. 97. -P.2397–2403.

25. Adams E., Hill E., Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes// Br J Cancer. -2013. .-Vol.108, No 8. -P.1602-1615.

26. Adams M.J., Lipsitz S.R., Colan S.D.et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy//J Clin Oncol. -2004.-Vol.22, No.15. -P.3139-3148.

27. Anderson R.A., Nelson S.M., Wallace W.H. Measuring antiMüllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?// Maturitas. – 2012, – Vol.71, No 1. - P.28-33.

28. Andrieu J.M., Ochoa-Molina M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease// Cancer. -1983.-Vol. 52, No 3. -P.435-438.

29. Armstrong G.T, Liu Q., Yasui Y. et al. Long-term outcomes amon adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study// J Natl Cancer Inst. -2009.- Vol.101, No 13.-P.946-958.

30. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhoodcancer// J Clin Oncol. -2013. -Vol.31, No 29.- P.3673-3680.

31. Bagur J, Massoubre C, Casagranda L. et al. Psychiatric disorders in 130 survivors of childhood cancer: preliminary results of a semi-standardized interview// Pediatr Blood Cancer. -2015 -Vol.62, No 5.-P.847-853.

32. Balcerska A, Aleszewicz-Baranowska J, Adamkiewicz-Drozyńska E, et al. Cardiotoxic complications in Wilms' tumour survivors after treatment with anthracyclines// Med Wieku Rozwoj. -2000.-Vol.4, No.2. -P.111-119.

33. Balwierz W., Moryl-Bujakowska A., Skoczeń S.et al. Program of care for children and adolescents after completion of therapy for cancer// Przegl Lek. -2006.-Vol.63, No.1.-P.37-40.

34. Barry R.M., Diamond H.D., Carver L.F. Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease// Am. J. Obstet. Gynecol.- 1962.-Vol. 84.-P. 445-454.

35. Bath L.E., Critchley H.O., Chambers S.E., et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement// Brit J Obstet Gynaecol.- 1999.-Vol.106.-P.1265–1272.

36. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure//Orphanet. J. Rare. -2006. No1. -P. 1-9.

37. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group// Journal of Clinical Oncology.-2005.-Vol. 23, No. 30.-P. 7555-7564

38. Behringer K., Wildt L., Mueller H. et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group// Ann Oncol. -2010.-Vol. 21, No.10. –P.2052-2060.

39. Ben Arush M.W., Solt I., Lightman A. et al. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma// Pediatr Hematol Oncol. -2000.-Vol.17, No.3.- P.239-245.

40. Bizzarri C, Bottaro G, Pinto RM, Cappa M. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in childhood cancer survi-vors// Pediatr Endocrinol Rev. -2014.-Vol.11, No.4.-P.365-373.

41. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy// Minerva Endocrinol. -2007.-Vol.32, No.1.-P.23-34.

42. Bonato C., Serino R.F., Elnecave R.H. Reduced thyroid volume and hypothireoidism in survi vors if childhood cancer treated with radiotherapy// J.Pediatr. Endocrinol. Metab. -2008,-Vol.21, No.10.-P.943-949.

43. Brier M.J., Schwartz L.A., Kazak A.E. Psychosocial, health-promotion, and neurocognitive interventions for survivors of childhood cancer: a systematic review// Health Psychol. -2015. -Vol.34, No.2. -P.130-148.

44. Brignardello E., Corrias A., Isolato G. et al. Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series// J Clin Endocrinol Metab. -2008.- Vol.93, No.12. -P.4840-4843.

45. Brignardello E., Felicetti F., Castiglione A. et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adultfocused followup clinics// Eur J En-docrinol. -2013. -Vol.168, No 3. -P.465-472.

46. Brougham M.F.H., Wallace W.H.B. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies// Br J Haematol. - 2005. - Vol.131, N 2. - P.143–155.

47. Brougham MF1, Crofton PM, Johnson EJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study// J Clin Endocrinol Metab. -2012.-Vol.97, No.6. -P.2059-2067.

48. Brydøy M., Fosså S.D., Dahl O. et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors// Acta Oncol.- 2007.-Vol.46, No 4. -P.480-489.

49. Byrne J., Fears T.R., Gail M.H. et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence// Am J Obstet Gynecol. -1992.- Vol.166.-No3.-P.788-793.

50. Byrne J., Mulvihill J.J., Myers M.H. et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer// Engl J Med.-1987. –Vol.317, No.21.-P.1315-1321.

51. Calaminus G., Dörffel W., Baust K. et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002// Support Care Cancer. -2014.- Vol.22,No.6. -P.1519-1529.

52. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 6th ed/Eds. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. -Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers// -2001. Chapter 45.

53. Cardous-Ubbink M.C., Heinen R.C., Bakker P.J., et al. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer// Eur J Cancer.- 2007.-Vol. 43. -P.351–362.

54. Carr B.R. Disorders of the ovary and the reproductive tract. In Williams// Textbook of Endocrinology- 1992.-Vol. 8.-P.733–798.

55. Chemaitilly W., Boulad F., Oeffinger K.C. et al. Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood: a pilot study// Bone Marrow Transplantation.- 2009.-Vol.44. -P.339–343.

56. Chemaitilly W., Mertens AC, Mitby P. et al. Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Endocrinol Metab. -2006.-Vol.91.-P.1728-1733.

57. Chemaitilly W1, Boulad F, Oeffinger KC, Sklar CA. Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood: a pilot study// Bone Marrow Transplant. -2009. –Vol 44,No.6 –P.339-343.

58. Cheung Y.T., Krull K.R. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review// Neurosci Biobehav Rev. -2015.-Vol.53.-P.108-120.

59. Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario // Canada Am J Epidemiol.- 1999.-Vol.15, No.3. -P.245-254.

60. Chin D., Sklar C., Donahue B. et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: A comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy//Cancer. -1997.-Vol.80. -P.798–804.

61. Chow E.J, Friedman D.L., Stovall M. et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivors study// Pediatric Blood & Cancer.- 2009.-Vol.53.-P.432–437.

62. Critchley H.O., Buckley C.H., Anderson D.C. Experience with a "physiological" steroid replacement regimen for the establishment of a receptive endometrium in women with premature ovarian failure// Br J Obstet Gynaecol.- 1990.-Vol.97. -P.804–810.

63. Critchley H.O., Wallace W. H. B. Impact of Cancer Treatment on Uterine Function// JNCI Monographs.- 2005.-Vol.34. -P.64-68.

64. Daousi C., Dunn A.J., Foy P.M. et al. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage// Am J Med. -2005.-Vol. 118, No1. -P.45-50.

65. Diller L., Chow E.J., Gurney J.G. et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: A review of published findings//J Clin Oncol. -2009.-Vol. 27. -P. 2339–2355.

66. Domingues T.S., Rocha A.M., Serafini P.C. Tests for ovarian reserve: reliability and utility// Curr Opin Obstet. Gyn. -2010. -Vol.22, No 4. -P.271–276.

67. Donaldson S. S., Link M. P., Weinstein H. J. et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease// J.Clin. Oncol.-2007.-Vol. 25, No. 3. -P. 332-337.

68. Drímal J., Zúrová-Nedelcevová J., Knezl V., et al. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab// Neuro Endocrinol Lett. -2006.-Vol.27, No.2. -P.176-179.

69. El-Shalakany A.H., Ali M.S., Abdelmaksoud A.A. et al. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies// Pediatr Hematol Oncol. -2013.-Vol.30, No.4. -P.328-335.

70. Franco V.I., Lipshultz S.E., Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines//Cardiol Young.-2015.-Vol.25,No. 2. -P.107-116.

71. Frange P., Alapetite C., Gaboriaud G. et al. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000)// Neurooncol. -2009.- Vol.95, No.2. -P.271-279.

72. Friedlander A.H., Sung E.C., Child J S. Radiation-duced heart disease fter Hodgkin's disease and breast cancer treatment: dental implications// J Am Dent Assoc. -2003.-Vol.134,No.12. P.1615-1620.

73. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Oncol.- 2008.-Vol.2.-P.4639–4645.

74. Gatta G., Zigon G., Capocaccia R.et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002// Eur J Cancer.-2009.-Vol.45,No.6.-P.992-1005

75. Gershenson D.M. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors// J Clin Oncol. -1988.-Vol.6, No.2.-P.270-275.

76. Giantris A., Abdurrahman L., Hinkle A. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults//Crit Rev Oncol Hematol.-1998.-Vol.27, No.1.-P.53-68.

77. Green D. M., Sklar C.A., Boice J. D. et al. Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study //J Clin Oncol.-2009.-Vol.27,No.14.-P. 2374–2381.

78. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study//J Clin Oncol. -2009.-Vol.27, No.16.-P.2677-2685.

79. Guillén S. L., M. Calvo M.T., P. Román J. et al. Changes in gonadal function in post-pubertal male survivors of acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease// An Esp Pediatr.- 2000.-Vol. 53, No.4 -P.318-323.

80. Haddy T.B.,Mosher R.B., Reaman G.H. Hypertension and prehypertension in long-term survivors of childhood and adolescent cancer// Pediatr Blood Cancer. -2007.-Vol.49, No.1.-P.79-83.

81. Hamre H., Kiserud C.E., Ruud E. et al. Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: a cross-sectional study// Pediatr Blood Cancer. -2012.-Vol.59, No.2.-P.271-277.

82. Harake D., Franco V.I., Henkel J.M. et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management// Future Cardiol.-2012.-Vol.8, No.4.-P.647-670.

83. Herman E.H., Zhang J., Rifai N. et al. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity//Cancer Chemother Pharmacol.-2001. –Vol.48, No.4. –P.297-304.

84. Hilary O. D., Critchley W., Hamish B. Wallace Impact of Cancer Treatment on Uterine Function// JNCI Monographs.-2005.-Vol.34.-P.64-68.

85. Hodgkin’s disease. Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al.-Philadelphia.–1999. Cancer: Principles & Practice of Oncology.-Vol 2.

86. Hoffman K..E, Derdak J., Bernstein D. et al. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma// Pediatr Blood Cancer.- 2008.-Vol.5, No.2.-P.341-346.

87. Hudson M.M., Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease.//J Clin Oncol. -1993.-Vol.11, No.1.-P.100-108.

88. Hudson M.M., Leisenring W., Stratton K.K. et al. Increasing cardiomyopathy screening in at-risk adult survivors of pediatric malignancies: a randomized controlled trial// J Clin Oncol. -2014.-Vol.32, No.35.-P.3974-3981.

89. Hudson M.M., Rai S.N., Nunez C. et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors//J Clin Oncol. -2007/ Vol.25,No.24.-P.3635-3643.

90. Hyodo H., Ishiguro H., Tomita Y. et al. Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplantation// Biol Blood Marrow Transplant. -2012.-Vol.18, No.7.-P1119-1127.

91. Johnston R. J., Wallace W.H.B. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer// Ped Blood Cancer. -2009. -Vol.53, No.2. -P.296–302.

92. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R. 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.-Vol.114, No.24. -P.2710-2738.

93. Klein N., Illingworth P., Groome N. et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles// J Clin Endocrin Metab. -1996. –Vol. 81. -P. 2742-2745.

94. KrawczukRybak M., LeszczynskaE., Poznanska M., et al. AntiMüllerian Hormone as a Sensitive Marker of Ovarian Function in Young// Cancer Surv Intern J Endocrin . -2013. -ID 125080, -6 p.

95. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Gadomski J., et al.[Spermato- and steroidogenesis in young men treated for non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma during childhood// Med Wieku Rozwoj. -2006.-Vol.10, No3. -P.623-630.

96. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Wysocka J., et al. Testicular function in young men treated in prepubertal period for childhood malignancy//Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.- 2008.-Vol.14, No.2. - P.93-98.

97. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Wysocka J., et al. Testicular function after treatment for acute lymphoblastic leukemia (all) in prepubertal and pubertal boys// Pediatr Hematol Oncol. -2009.-Vol.26, No.7. -P.504-514.

98. Krawczyk-Rybak M., Muszyńska-Rosłan K., Konstantynowicz J., et al. Effect of anticancer treatment on leptin level, fat body mass (FM) and lean body mass (LBM)// Med Wieku Rozwoj.- 2004 -Vol.8, No.2. -P.297-307.

99. Landier W., Armenian S., Bhatia S.Late effects of childhood cancer and its treatment// Pediatr Clin North Am. -2015.- Vol.62, No.1. -P.275-300.

100. Larsen E.C., Schmiegelow K., Rechnitzer C., Loft A, Muller J, Andersen A. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors// Acta Obstet Gynecol Scand.- 2004. -Vol.83.- 96–102.

101. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B.et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion//Ann Intern Med. -1982. -Vol.96, No.2.-P.133-9.

102. Levy M.J., Stillman R.J. Reproductive potential in survivors of childhood malignancy// Pediatrician.-1991.-Vol.18, No.1.-P.61-70.

103. Lindsey M.L., Lange R.A., Parsons H., et al. The tell-tale heart: molecular and cellular responses to childhood anthracycline exposure// Am J of Physiol Heart and Circ Physiol.-2014.-Vol.307, No.10.-P.1379-89.

104. Lipshultz S.E., Adams M.J., Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind// J Clin Oncol.- 2010.-Vol.28, No.8.-P.1276-1281.

105. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Franco VI.,et al. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer// Nat Rev Clin Oncol. -2013.-Vol.10, No.12-P.697-710.

106. Lipshultz S.E., Karnik R., Sambatakos P., et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors// Curr Opin Cardiol. -2014.Vol.29, No.1.-P.103-12.

107. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer //N Engl J Med.-1995. –Vol.332, No.26.-P.1738-43.

108. Lipshultz S.E., Sambatakos P., Maguire M., et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer//Acta Haematol. -2014.-Vol.132, No.3-4.-P.391-9.

109. Lipshultz S.E., Scully R.E., Lipsitz S.R. et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial// Lancet Oncol. -2010. -Vol.11.No. 10. -P.950-61

110. Lunsford A.J., Whelan K., McCormick K., et al. Antimüllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors//Fertil Steril. -2014. Vol. 101. -P. 227–231.

111. Mackie E.J., Radford M., Shalet S.M. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. Med Pediatr Oncol. -1996.Vol.27. -P.74–78.

112. Madanat L.M., Lähteenmäki P.M., Alin J., et al. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer// Eur J Cancer.- 2007.-Vol.43, No.7.-P.1161-1170.

113. Mansky P., Arai A., Stratton P., et al. Treatment late effects in long-term survivors of pediatric sarcoma// Pediatr Blood Cancer. -2007.-Vol.48, No.2.-P.192-9.

114. Marleen A.E., van der Kaaij., Heutte N., et al. Gonadal Function in Males After Chemotherapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma Treated in Four Subsequent Trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte // Journal of Clinical Oncology.- 2007.-Vol.25, No.19.-P. 2825-2832.

115. Mattle V., Behringer K., Engert A., et al. Femal fertility after cytotoxic therapy-protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases// Eur. J Haematol. -2005.-Vol.75.-P.77-82.

116. Maunsell E., Pogany L., Barrera M. et al. Quality of life among long-term adolescent and adult survivors of childhood cancer// J Clin Oncol.-2006 .-Vol. 24, No. 16. -P. 2527-35.

117. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma// J Clin Oncol. -2015. -Vol.33, No.27. -P.2975-85

118. Meacham L.R., Sklar C.A., Li S., et al Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report from the Childhood Cancer Survivor Study// Archives of Internal Medicine.-2009.-Vol.169.-P.1381–1388.

119. Mège A., Ziouèche A., Pourel N., et al. Radiation-related heart toxicity//Cancer Radiother. -2011.-Vol.15, No.6-7.-P.495-503.

120. Meirow D., Nugent D. The effect of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction// Human Reproduction Update, -2001.-Vol.7, No.6.-P.535-543.

121. Menna P, Recalcati S, Cairo G.et al. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity //Cardiovasc Toxicol. -2007.-Vol.7, No.2.-P.80-5.

122. Mertens A.C. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer// Pediatr Blood Cancer.-2007.-Vol.48, No.7.-P.723-726.

123. Metzger M. L., Hudson M. M., Somes G. W., et al. Risk Factor for Hypothyroidism After Treatment for Pediatric Hodgkin's Lymphoma// Journal of Clinical Oncology.-2006.-Vol.24, No.1.-P. 1516-1521.

124. Miyoshi Y., Ohta H., Hashii Y., et al. Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital// Endocr J. -2008.-Vol.55, No.6.-P.1055-1063.

125. Miyoshi Y., Ohta H., Namba N. et al. Low serum concentrations of antimüllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors// Horm Res Paediatr. -2013. -Vol.79, No 1. -P.17–21.

126. Mladosievicova B., Foltinova A., Luptak I., et al. Frequency-domain analysis of the QRS complex after treatment of childhood cancer with anthracycline cytostatics// Pediatr Cardiol.-2001.-Vol.22, No.6.-P.478-82.

127. Moryl-Bujakowska A., Balwierz W., Sztefko K. Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease (HD) treated according to PGP-HD-97 protocol// Przegl Lek. -2004.-Vol.61, No.2.-P.81-84.

128. Moser EC., Noordijk EM., Carde P., et al. Late non-neoplastic events in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma in four randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer trials// Clin Lymphoma Myeloma.- 2005.-Vol.6, No.2.-P.122-130.

129. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y., et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study// J Natl Cancer Inst.- 2001.-Vol. 93, No.8.-P.618-629.

130. Nussbaum Blask A.R., Nicholson H.S., Markle B.M., et al. Sonographic detection of uterine and ovarian abnormalities in female survivors of Wilms' tumor treated with radiotherapy// Am J Roentgenol.- 1999.-Vol.172, No.3.-P.759-763.

131. Nuver J., Smit A.J., Wolffenbuttel B.H., The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer// J Clin Oncol.- 2005.- Vol.23, No.16.-P.3718-25.

132. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer// New Engl J Med. -2006.-Vol.355, No 15. -P.1572–1582.

133. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Meadows, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer// N Engl J Med. -2006.Vol.355. -P.1572–1582.

134. Oeffinger KC., Mertens AC., Sklar CA., et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Oncol. -2003.-Vol.21.-P.1359–1365.

135. Oktay K., Oktem O. Fertility preservation medicine: a new field in the care of young cancer survivors// Pediatr Blood Cancer. -2009.- Vol.53, No.2.-P.267-273.

136. Ostański M., Sońta-Jakimczyk D Echocardiographic assessment of circulation system in patients during and 3-5 years after all therapy in childhood// Wiad Lek.-2002.-Vol.55, No.3-4.-P.164-73.

137. Papadakis V., Vlachopapadopoulou E., Van Syckle K., et al. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin disease// Med Pediatr Oncol. -1999.-Vol.32, No.5.-P.366-72.

138. Patel A., Weismann C., Weiss P., et al. Association between right ventricular dysfunction and restrictive lung disease in childhood cancer survivors as measured by quantitative echocardiography// Neuro Endocrinol Lett. -2006.-Vol.27, No.2.-P.176-9.

139. Ron E., Lubin JH., Shore RE., et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // Radiat Res.- 1995.-Vol.141.-P.259–277.

140. Roodpeyma S., Moussavi F., Kamali Z. Late cardiotoxic effects of anthracycline chemotherapy in childhood malignancies// J Pak Med Assoc.-2008.Vol.58, No.12.-P.683-7.

141. Ross JA., Oeffinger KC., Davies SM., et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Oncol. -2004.-Vol.22.-P.3558–3562.

142. Ruiter M.A., Schouten-van Meeteren A.Y., van Vuurden D.G., et al. Psychosocial profile of pediatric brain tumor survivors with neurocognitive complaints// Qual Life Res. -2015.-Vol.20.-P1-12.

143. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors// Pediatr Cardiol. -2015.-Vol.36, No.6. -P.1112-9.

144. Saudek CD., Herman WH., Sacks DB., et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus// J Clin Endocrinol Metab.- 2008 .-Vol.93.-P.2447-53

145. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C., et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease inchildren and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies// Pediatr Blood Cancer.-2010.-Vol.55, No.6.-P.1145-52.

146. Schmiegelow M., Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A. K., et al. A Population-Based Study of Thyroid Function after Radiotherapy and Chemotherapy for a Childhood Brain Tumor// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.-2003.- Vol.88, No.1.-P.136-140.

147. Schover LR., van der Kaaij M., van Dorst E., et al. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment// EJC Suppl.-2014.-Vol.12, No.1.-P.41-53.

148. Schwartz L. A., Mao J. J., DeRosa B. W., et al. Self-Reported Health Problems of Young Adults in Clinical Settings: Survivors of Childhood Cancer and Healthy Controls //The Journal of the American Board of Family Medicine.- 2010.-V.23.-No.3.-P. 306-314.

149. Shalitin S., Laur E., Lebenthal Y. et al. Endocrine complications and components of the metabolic syndrome in survivors of childhood malignant nonbrain solid tumors// Horm Res Paediatr. -2014.-Vol. 81, No.1, Vol 81. -P.32-42.

150. Siimes M.A., Rautonen J., Mäkipernaa A., et al. Testicular function in adult males surviving childhood malignancy// Pediatr Hematol Oncol.- 1995.- Vol.12, No.3.-P.231-241.

151. Siviero-Miachon A. A., Spinola-Castro A. M., Guerra- Junior G .Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease// Vasc Health Risk Manag. -2008 .-Vol.4, No.4.-P. 825–836.

152. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment// J Natl Cancer Inst Monogr.- 2005.-Vol.34.-P.25-27.

153. Sklar C., A., Mertens A.C., Mitby P., et al. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study // JNCI Journal of the National Cancer Institute.- 2006.-Vol. 98, No.13.-P.890-896.

154. Sklar C., Whitton J., Mertens A., et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Endocrinol Metab. -2000.-Vol.85.-P.3227–3232.

155. Skoczeń S 1., Tomasik P., Balwierz W., et al. Markers of metabolic syndrome and peptides regulating metabolism in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia// Przegl Lek. -2011.-Vol.68, No.9.-P.592-6.

156. Smedby K.E., Hjalgrim H., Chang E.T.et al. Childhood social environment and risk of non-Hodgkin lymphoma in adults// Cancer Res. -2007.-Vol.67, No.22. -P.11074-82.

157. Sohn Y.B., Kim SJ., Park S.W., et al. The metabolic syndrome and body composition in childhood cancer survivors// Korean J Pediatr. -2011.-Vol.54, No.6.-P.253-9.

158. Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. et al. AntiMullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition// Clin Endocrin Metab. -2008. -Vol.93. -P.3478-3483.

159. Sromová T˙, Strnadová V., Hrstková H. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclines in children and possibilities of its prevention// Vnitr Lek.-2002.-Vol.48, No.7.-P649-56.

160. Sudour H., Chastagner P., Claude L, et al. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors// Int J Radiat Oncol Biol Phys.-2010.-Vol.76, No.3.-P.867-73.

161. T. Tao, Alfonso Del Valle, Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application// J Assist Reprod Genet. -2008.- Vol.25,-No.7.-P. 287–296.

162. Talvensaari K.K., Lanning M., Tapanainen P., et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome// J Clin Endocrinol Metab.- 1996 .-Vol.81, No.8.-P.3051-3055.

163. Taylor A.J., Croft A.P., Palace A.M., et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study// Int J Cancer.- 2009.- Vol.125, No.10.-P.2400-2405.

164. Thibaud E., Rodriguez-Macias K., Trivin C., et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood// Bone Marrow Transplant. -1998.-Vol.21, No.3.-P.287-90.

165. Thomas P.R., Winstanly D., Peckham M.J., et al. Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effects of oophoropexy and irradiation //Br J Cancer. -1976.- Vol.33.-No.2.-P.226-231.

166. Thomas-Teinturier C., El Fayech C. Oberlin O et al. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature//Hum Reprod. -2013. Vol.28, No 2. –P. 488-495.

167. Thomas-Teinturier C., El Fayech C., Oberlin O., et al. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature// Hum Reprod. -2013.-Vol.28, No.2.-P.488-95.

168. Thomas-Teinturier C., Salenave S. Séquelles endocriniennes après traitement d'un cancer pédiatrique: de l'enfance à l'âge adulte// Bulletin du Cancer.-2015,Vol.102, No.7–8.- P. 612–621

169. Thomson A.B., Critchley H.O., Kelnar C.J., et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation// Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. -2002.-Vol.16, No.2.-P.311-34.

170. Tukenova M., Diallo I., Hawkins M., et al. Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2010.-Vol.19, No.3.-P.707-15.

171. Tukenova M., Guibout C., Oberlin O., et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer//J Clin Oncol. -2010.-Vol.28, No.8.-P.1308-15.

172. Van Beek R.D., Heuvel Eibrink M.M., Laven J.S.E. et al. Antimüllerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood// J Clinical Endocrin Metab. -2007. -Vol.92, No.10. -P. 3869–3874.

173. van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kok W.E. et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study// Eur J Cancer. -2006. -Vol.42, No.18. -P.3191-8.

174. van den Berg H., Furstner F., van den Bos C., et al. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease// Pediatr Blood Cancer.- 2004.-Vol.42, No.3.-P.210-215.

175. van den Berg H., Stuve W., Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy// Med Pediatr Oncol. -1997.-Vol.29, No.1.-P.23-27.

176. van der Kaaij M.A., Heutte N., van Echten-Arends J., et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials// Haematologica.-2009.- Vol.94, No.12.-P.1691-1697.

177. van der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood// Support Care Cancer. -2008.- Vol.16, No.4.-P.339-345.

178. van Dorp W., van Beek RD., Laven JS., et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review// Hum Reprod Update. -2012.-Vol.18, No.1-P.12-28.

179. van Santen HM., Vulsma T., Dijkgraaf MG., et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer// J Clin Endocrinol Metab.- 2003.-Vol.88, No8.-P.3657-3663.

180. van Waas M., Neggers SJ., Pieters R., et al. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer// Ann Oncol. -2010.- Vol.21.-No.5.-P.1121-1126.

181. Váróczy L., Gergely L., Zeher M., et al. Malignant lymphoma associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study// Rheumatol Int.-2002.-Vol.22.-P.233–237.

182. Vatanen A., Wilhelmsson M., Borgström B., et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence// Eur J Endocrinol. -2013.-Vol.170, No.2.-P.211-8.

183. Visser J.A., de Jong F.H., Laven J.S. et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function//Reproduction- 2006.-Vol.131, No.1.- P.1-9.

184. Viviani S., Santoro A., Ragni G., et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD //Eur J Cancer Clin Oncol.- 1985.-Vol.21, No.5.-P.601-605.

185. Wallace W., Thomson A. Preservation of fertility in children treated for cancer// Arch Dis Child. -2003.-Vol.88.-P.493–496.

186. Wallace W.H., Hendry JH., Morris-Jones PH., et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte// Br J Radiol. -1989.-Vol.62, No.743.-P.995-8.

187. Wallace W.H.., Thomson A.B., Saran F., et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries// Int J Radiat Oncol Biol Phys. -2005.-Vol.62, No.3.-P.738-44.

188. Wallace W.H.B., Shalet S.M., Crowne E.C., et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis// Clin Oncol (R Coll Radiol) -1989.-Vol.1.-P.75–79.

189. Wallace W.H.B., Thomson A.B., Kelsey T.W. The radiosensitivity of the human oocyte// Reproduction. -2003.-Vol.18, No.1.-P.117.

190. Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood// Support Care Cancer. -2008.-V.16,-No.4.-P.339-345

191. Weintraub M., Gross E., Kadari A., et al. Should ovarian cryopreservation be offered to girls with cancer// Pediatr Blood Cancer. -2007.-Vol.48.-P.4–9.

192. Wikstrom A., Hovi ., Dunkel ., et al. Restoration of ovarian function after chemotherapy for osteosarcoma //Arch Dis Child. -2003.- Vol. 88, No.5.-P. 428–431.

193. Winther J.F., Kenborg L., Byrne J., et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe// Acta Oncol.-2015.-Vol.54, No.5.-P.655-68.

194. Wiseman LR., Spencer CMDexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy.//Drugs.-1998.-Vol.56, No.3.-P.385-403.

195. Wójcik M., Dolezal-Ołtarzewska K., Kumorowicz-Czoch M., et al. Long-term endocrine complications after brain tumor treatment--own experience// Przegl Lek. -2010.-Vol.67, No.11.-P.1132-5.

196. Yeh J.M., Nohria A., Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancersurvivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects.// Ann Intern Med. -2014.-Vol.160, No.10.-P.661-71.

197. Yeung S.C., Chiu A.C., Vassilopoulou-Sellin R., et al. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy// Endocr Rev.- 1998.-Vol.19.-P.144–172.

198. Yoshinaga M1., Sameshima K., Tanaka Y., et al. Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children// Circ J. -2008.-Vol.72, No.10.-P.1594-7.

199. Zec I., TislaricMedenjak D., Megla Z.B., et al. AntiMüllerian hormone: a unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans//Biochem Med. -2011. –Vol. 21, No.3. -P.219-230.

200. Zeltzer LK1., Recklitis C., Buchbinder D., et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study// J Clin Oncol. -2009.-Vol.27, No.14.-P.2396-404.

201. Zerra P., Cochran T.R., Franco V.I., et al.An expert opinion on pharmacologic approaches to reducing the cardiotoxicity of childhood acute lymphoblastic leukemia therapies.// Expert Opin Pharmacother.-2013.-Vol.14, No.11.-P.1497-513.

202. Zhang B.H..,Wang J., Xue H.M.et al. Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia// AsianPac J Cancer Prev.-2014.-Vol.15, No.20.-P.8855-9.

203. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report// Pediatr Diabetes.- 2007.- Vol.8, No.5.-P.299-306.