

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© Г.Г. Радулеску¹, Н.В. Матченкова¹, М.Б. Белогурова²

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: deton.hospital31@inbox.ru – Маргарита Борисовна Белогурова

Статья принята к печати 25.01.2016

Резюме. В течение последних трех десятилетий произошло драматическое улучшение выживаемости детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Этот прогресс стал возможен благодаря использованию современных программ химиолучевой терапии. Использование химиотерапии, лучевой терапии сопряжено с рядом токсических эффектов. Эндокринологические нарушения являются самыми частыми осложнениями у детей, получавших химиолучевую терапию, и выявляются при диспансерном обследовании. Основными факторами риска являются лучевая терапия, алкилирующие агенты, высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга/периферических стволовых клеток. Страдают как центральные, так и периферические органы эндокринной системы (гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, надпочечники, половые органы). Следствием нарушения нормального функционирования эндокринной системы у детей являются нарушение роста и развития, нарушение всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного, минерального), нарушение полового развития, бесплодие, вторичные опухоли. Токсические эффекты могут проявляться как на фоне проводимой терапии, так и спустя годы после окончания лечения и значимо ухудшать качество жизни пациентов. В статье приводится анализ спектра возможных эндокринологических осложнений, частота и сроки их развития и ставится вопрос о необходимости регулярного диспансерного наблюдения за этими пациентами для ранней диагностики и своевременной коррекции развившегося эндокринологического дефицита с целью улучшения качества жизни детей, переживших рак.

Ключевые слова: детский рак; химиолучевая терапия; алкилирующие агенты; гормоны.

THE ENDOCRINOLOGIC COMPLICATIONS IN CHILDREN AFTER ANTICANCER TREATMENT

© G.G. Radulescu¹, N.V. Matchenkova¹, M.B. Belogurova²

¹Children City Clinical Hospital No 31;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: deton.hospital31@inbox.ru – Belogurova Margarita Borisovna

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 120–128

Accepted: 25.01.2016

Abstract. During last three decades, there is a dramatic improvement in the survival of children and adolescents with cancer. This progress has been possible because of the recent programs of improved therapy (radiotherapy, chemotherapy). There are different toxic effects in patients who have received chemotherapy and radiotherapy. One of the most common late effects of anticancer treatment in children and adolescents is endocrine disorders. Radiotherapy, alkylating agents, high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation are the main risk factors of endocrine impairment. All parts of endocrine system are involved in the pathologic process during and after the end of treatment of children and adolescents. Abnormalities in hypothalamo-pituitary function, thyroid function, adrenal function, gonadal function are variably associated with anticancer therapy. Different metabolic disturbances, abnormal sexual development and infertility are caused by the dysfunction of endocrine system. There are immediate (during therapy) and delayed (after the end of treatment) onset late effects of antineoplastic therapy. Early diagnosis and early treatment of complications – as the main factors to improve the results of treatment and quality of life of patients surviving cancer. The aim of this article to analyze the possible range of endocrine disturbance in children and adolescents after anticancer treatment, the necessary intensive follow-up for survivors after the diagnosis of cancer and the treatment of possible endocrine disorders.

Keywords: childhood cancer; chemotherapy; radiotherapy; alkylating agents; hormones.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий произошло драматическое улучшение выживаемости детей с онкологическими заболеваниями (более 75%). Такие результаты лечения были достигнуты благодаря использованию химиолучевой терапии, имеющей как непосредственные, так и отдаленные токсические эффекты. Самыми частыми осложнениями терапии у детей, вылеченных от рака, были эндокринные осложнения.

Хотя бы одно из возможных эндокринных осложнений было диагностировано у 70% детей, вылеченных от рака, в течение 30 лет с момента постановки диагноза.

Следует отметить, что в течение последнего десятилетия частота и спектр эндокринологических осложнений увеличились, что обусловлено как изменением схем терапии, так и улучшением диагностики нарушений со стороны эндокринной системы.

Эндокринные осложнения развиваются в сроки от 1 до 30 и более лет и расцениваются как поздние осложнения.

К группе риска относятся пациенты, для лечения которых использовались алкилирующие агенты, лучевая терапия, трансплантация костного мозга/периферических стволовых клеток. Эти виды лечения могут оказывать прямое повреждающее воздействие на органы эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарную систему, щитовидную железу, гонады и вызывать метаболические нарушения (остеопороз и др.).

Эндокринные осложнения, развивающиеся у детей и молодых взрослых, после противоопухолевой терапии в настоящее время стали проблемой для этой группы пациентов и обратили на себя внимание как онкологов, так и эндокринологов.

В Канаде и США проведен анализ эндокринных осложнений у 14000 пациентов, перенесших рак и включенных в CCSS-исследование (Childhood Cancer Survivor Study) [15].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функции гипоталамуса и/или гипофиза происходит как вследствие поражения этих структур опухолевым процессом, так и в результате лечебных воздействий: операции, химиотерапии, лучевой терапии.

Эти повреждения сопровождаются дефицитом многих гормонов (дефицит гормона роста, аденокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ)) и разнообразной эндокринологической патологией (преждевременное половое созревание, гипогонадотропный гипогонадизм) и др.

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА

При повреждении гипофиза опухолевым процессом или в результате повреждающего воздействия ряда лечебных методов (операция, лучевая терапия, химиотерапия) развивается дефицит гормона роста у детей.

Дефицит гормона роста — частое осложнение при краниофарингиомах, герминомах, глиомах зрительных нервов. Лучевая терапия является главным повреждающим фактором.

Дети, получившие лучевую терапию на область гипофиза в дозе 44 Гр, к 4-м годам после терапии имели дефицит гормона роста в 93% случаев [20]. Лучевая терапия оказывает повреждающее действие и на гипоталамус, причем при использовании более низких доз лучевой терапии. Для повреждения гипоталамуса доза 18 Гр может быть достаточной, а такую дозу получают пациенты не только с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), но и с лейкозами [14].

Тотальное облучение всего тела пациентов детского возраста практически в 100% случаев приводит к дефициту гормона роста.

Влияние химиотерапии на дефицит гормона роста в настоящее время изучено недостаточно.

Дефицит гормона роста был выявлен среди пациентов, получавших циклофосфан и бусульфан более чем в 20% случаев.

Диагноз дефицита гормона роста достаточно труден, так как нет «золотого стандарта» диагностических процедур, и может быть установлен на основании клинических данных и результатов лабораторных тестов [28].

В настоящее время в развитых странах у детей, вылеченных от рака, широко используется заместительная терапия препаратами соматотропного гормона с хорошими результатами [3].

Очень редко у пациентов имеет место дефицит одного из гормонов, чаще развивается множественный гормональный дефицит.

Пациенты с дефицитом гормона роста и преждевременным половым созреванием получали комбинированную терапию гормоном роста и гонадотропин-релизинг-гормоном [16].

В настоящее время не выявлено отрицательного влияния терапии гормоном роста на течение онкологического заболевания и частоту развития рецидивов опухолей [33], однако исследования еще продолжаются.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Преждевременное половое созревание обусловлено ранней (преждевременной) активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадного пути. У девочек это

проявляется ранним началом менструального цикла (до 10 лет).

Краниальное облучение и низкими (18–35 Гр), и высокими (35–50 Гр) дозами приводит к преждевременному половому созреванию [5].

Женский пол, ранний возраст, доза лучевой терапии — факторы риска развития преждевременного полового созревания.

В CCSS-исследовании у пациентов, получивших лучевую терапию на гипоталамо-гипофизарную область, раннее начало менструального цикла отмечено у 14,5% девочек, что было чаще, чем у сиблингов.

Для ранних менархе факторами риска были возраст пациенток (до 5 лет) и доза лучевой терапии (50 Гр). У этих пациентов повышенный уровень секреции половых гормонов приводил к увеличению костного возраста и дополнительному риску дефицита гормона роста.

Вторым признаком преждевременного полового созревания у девочек было раннее развитие молочных желез (до 8 лет).

У девочек увеличение размеров матки при ультразвуковом исследовании (УЗИ) — признак преждевременного полового созревания. Увеличение размеров матки является более ранним признаком полового созревания, чем увеличение яичников.

У мальчиков размер яичек является критерием пубертатного развития в основной популяции. Для пациентов, вылеченных от рака, в связи с повреждающим действием химиотерапии и/или лучевой терапии на семявыносящие трубочки и яички, размер яичек может быть меньше возрастной нормы и поэтому не может быть критерием для оценки полового развития у мальчиков, получивших терапию по поводу онкологического заболевания.

В связи с этим следует оценивать другие вторичные половые признаки, а это в первую очередь лобковое оволосение в возрасте до 9 лет.

Следующим признаком преждевременного полового созревания может быть рентгенологическая оценка костного возраста.

Опережение костного возраста более чем на 2 сигмы паспортного возраста является показателем преждевременного полового созревания. Таким пациентам показана терапия, направленная на задержку полового созревания, особенно если пациент получает терапию гормоном роста. Агонисты гонадотропин-релизинг-гормона являются препаратами выбора в таких ситуациях, когда необходимо отсрочить прогрессирование полового созревания.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Данное осложнение проведенной терапии по поводу детского рака встречается реже, чем дефицит гормона роста. По данным разных авторов, частота этого осложнения не превышает 5–12,5%.

Пациенты с опухолями ЦНС, получившие лучевую терапию на хиазмально-селлярную область в дозе 30–40 Гр [17], чаще всего имеют дефицит лютеинизирующего гормона и/или фолликулостимулирующего гормона.

В докладе исследовательской группы CCSS позднее начало менструального цикла в возрасте старше 16 лет рассматривается как маркер гипогонадотропного гипогонадизма.

Алкилирующие агенты наряду с лучевой терапией могут быть причиной гипогонадотропного гипогонадизма.

Пациенты с медуллобластомой, получившие лучевую терапию в дозе более 50 Гр и в возрасте старше 10 лет, в 10,6% случаев имели позднее менархе [5].

Девочки, выжившие после острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и получившие дозу краниального облучения 18–24 Гр, также в 8–10% случаев имели дефицит гонадотропного гормона [8].

ДЕФИЦИТ АКТГ

Дефицит АКТГ может иметь временный характер, как результат хронической супрессии гипоталамо-гипофизарной системы, развившейся в результате применения глюкокортикоидов в лечебных схемах при различных онкологических заболеваниях.

Постоянный дефицит АКТГ у детей, вылеченных от рака, достаточно редок, выявляется не более чем в 3–7% случаев. Он развивается у пациентов, перенесших детский рак, после хирургического вмешательства, лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарную область в дозе более 30 Гр [31].

Определяющим фактором риска развития дефицита АКТГ является доза лучевой терапии. При дозе более 44 Гр на селлярную область дефицит АКТГ может быть выявлен у 38% пациентов уже через 4 года после лучевой терапии [20].

ДЕФИЦИТ ТТГ

Дефицит ТТГ, обуславливающий гипотиреоз центрального генеза, встречается реже, чем дефицит гормона роста и преждевременное половое созревание.

Высокие дозы лучевой терапии (30–40 Гр), используемые при опухолях ЦНС, приводят как к дефициту АКТГ, так и к дефициту ТТГ, который был выявлен в 23% случаев к 4-му году от начала лучевой терапии [20].

Пациенты, вылеченные от острого лейкоза и получавшие лучевую терапию на ЦНС в дозе менее 30 Гр, не имели дефицита ТТГ.

Воздействие химиотерапии на ТТГ рассматривается во многих исследованиях, но ее влияние еще не установлено.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

Гиперпролактинемия развивается чаще у взрослых пациентов, получавших лечение по поводу опухолей ЦНС. У детей, вылеченных от рака, гиперпролактинемия имела место в 30% случаев против 75% у взрослых.

Доза лучевой терапии более 50 Гр на гипоталамо-гипофизарную область — главный фактор риска развития гиперпролактинемии [13].

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Повреждение щитовидной железы у пациентов, вылеченных от рака, является самым частым среди всех эндокринных осложнений и возникает как в результате первичного опухолевого поражения, так и в результате токсического воздействия проведенного противоопухолевого лечения.

Ранняя диагностика и раннее начало терапии являются решающими для нормального роста и развития ребенка, выжившего после рака.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Первичный гипотиреоз — самое частое нарушение функции щитовидной железы, наблюдаемое у пациентов, получивших лучевую терапию на область шеи (при лимфоме Ходжкина), при краниоспинальном облучении (при опухолях ЦНС), тотальном облучении всего тела перед трансплантацией костного мозга [10, 11], терапии с метайодбензилгуанидином-131 (МЙБГ-131).

Влияние химиотерапии на развитие первичного гипотиреоза до конца не установлено. Большинство авторов считает, что химиотерапия не приводит к развитию этого осложнения [24, 25], хотя следует отметить, что изменение схем химиотерапии в последние годы, а именно применение моноклональных антител, возможно, увеличит частоту развития гипотиреоза [23].

В развитии первичного гипотиреоза главным фактором является доза лучевой терапии на область шеи. При дозе менее 26 Гр нарушение функции щитовидной железы возникает в 17% случаев, при дозе более 26 Гр — в 78% случаев. Однако риск развития нарушений функции щитовидной железы существует при дозе лучевой терапии 20 Гр.

Факторами риска также являются женский пол, белая раса, возраст на момент терапии старше 15 лет [34, 35].

В большой исследовательской группе CCSS у пациентов, вылеченных от лимфомы Ходжкина, частота гипотиреоза была 28%, а при дозе лучевой терапии более 45 Гр — 50% [35].

Время проявления симптомов колебалось от 1 года до 25 лет [1].

ГИПЕРТИРЕОЗ

У детей, вылеченных от рака, гипертиреоз встречается реже гипотиреоза. Единственным фактором риска развития гипертиреоза является доза лучевой терапии (более 35 Гр) [12].

Кумулятивная частота гипертиреоза составила 0,6%, но она была выше частоты гипертиреоза в общей популяции или у сиблингов [11].

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

При аутоиммунном тиреоидите повышается уровень антител к тиреопероксидазе, причем уровень антител может быть очень высоким. Встречается аутоиммунный тиреоидит редко, чаще у пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга [6].

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Главным фактором риска развития опухолей щитовидной железы, как доброкачественных, так и злокачественных, является лучевая терапия на область шеи. Частота возникновения опухолей щитовидной железы, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 18%, сроки развития опухолей составляют в среднем 5–18 лет [4].

Факторами риска развития опухолей щитовидной железы также являются женский пол, доза лучевой терапии более 25 Гр и время от начала терапии более 10 лет [38].

УЗИ щитовидной железы — первое исследование, которое помогает выявить узловые образования в щитовидной железе и необходимо для выбора места аспирационной биопсии.

Пациенты, получившие облучение на область шеи, должны осматриваться с первого года после завершения терапии и далее на протяжении всей последующей жизни.

Следует помнить, что нодулярные образования в щитовидной железе у детей и подростков, вылеченных от рака, встречаются реже, чем у взрослых, однако злокачественный характер поражения щитовидной железы у детей выше, чем у взрослых (у детей — 26%, у взрослых — 5–10%).

Большинство раков щитовидной железы были дифференцированными раками (папиллярная или фолликулярная карцинома) [36].

Анапластические и медуллярные карциномы встречались редко.

Течение раков щитовидной железы у пациентов, получивших противоопухолевую терапию, практически не отличается от течения заболевания у пациентов с первичным раком щитовидной железы [2].

В настоящее время не существует стандартов диспансерного эндокринологического наблюдения онкологических пациентов.

Учитывая высокую частоту нарушений функции щитовидной железы у пациентов, вылеченных от рака, большинство врачей рекомендуют регулярный контроль гормонов щитовидной железы и УЗИ щитовидной железы не реже одного раза в год.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ГОНАД

Дети, выживших после рака, имеют высокий риск прямого повреждающего воздействия на яички и яичники как в результате опухолевого поражения этих органов, так и в результате лечебных воздействий (химиотерапии/лучевой терапии).

ПОРАЖЕНИЕ ЯИЧЕК

Три вида клеток яичек (зародышевые клетки, клетки Сертоли, клетки Лейдига) выполняют 2 важные функции: секреция половых стероидов и продукция спермы.

Зародышевые клетки ответственны за продукцию сперматозоидов, клетки Лейдига продуцируют тестостерон. Клетки Сертоли вместе с зародышевыми клетками участвуют в сперматогенезе и продуцируют ингибин. Несмотря на то что между этими клетками существует тесное взаимодействие, поражаются они лечебными воздействиями по-разному.

Повреждения функции клеток Лейдига под влиянием терапии встречаются значительно реже, чем повреждение зародышевых клеток, и характер повреждения зависит от возраста пациента [30, 32]. Нарушение функции клеток Лейдига в препубертатном периоде приводит к снижению уровня тестостерона и, как результат, задержке полового созревания.

В случае повреждающего воздействия после завершения пубертатного периода, клиническая картина будет другой: снижение либидо, нарушение эрекции, нарушение минерализации костей, снижение мышечной массы. Как правило, эти изменения носят субклинический характер и заместительная терапия тестостероном назначается не часто.

При использовании алкилирующих агентов возможно повреждение клеток Лейдига, но еще большее повреждающее воздействие оказывает лучевая терапия, причем для их повреждения требуются более высокие дозы лучевой терапии, чем для повреж-

дения зародышевых клеток. Доза лучевой терапии на яички при рецидиве острого лимфобластного лейкоза более 24 Гр оказывала выраженное повреждающее действие [32], и эти пациенты требовали заместительной терапии тестостероном. Доза лучевой терапии на яички более 33 Гр приводила к нарушению функции клеток Лейдига у 50 % подростков и молодых взрослых [19].

Как было описано выше, зародышевые клетки более ранимы и повреждаются чаще при воздействии химиолучевой терапии. При повреждении зародышевых клеток уменьшается объем яичек, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижается уровень ингибина.

Максимальным повреждающим действием обладают алкилирующие агенты, в первую очередь циклофосфан. Доза циклофосфана более 20 г/м² приводит к олиго- и/или азоспермии [29].

Прокарбазин — препарат из группы алкилирующих химиотерапевтических агентов — также обладает повреждающим воздействием на зародышевые клетки яичек. Пациенты, получившие 6 курсов химиотерапии по схеме МОРР (схемы химиотерапии с прокарбазином) при лимфоме Ходжкина, имели больший процент случаев олиго/азоспермии, чем пациенты, получившие 3 курса МОРР (32 против 15 %) [7].

Доза лучевой терапии имела большое значение для продукции спермы.

В настоящее время в связи с данными о серьезных повреждениях зародышевых клеток у пациентов, получавших высокие дозы циклофосфана, прокарбазина, произошло изменение схем лечения, вплоть до исключения прокарбазина в схемах лечения у молодых пациентов.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Проводимое противоопухолевое лечение приводит к нарушению функции яичников, при этом страдает и продукция половых гормонов, и фертильность.

Выделяют несколько факторов риска развития недостаточной функции яичников. Возраст пациентки в момент проведения терапии является важнейшим фактором риска. Чем старше возраст девочки (препубертат), тем более вероятно развитие недостаточности функции яичников [32].

Клиническая картина недостаточности функции яичников проявляется аменореей и постменопаузальным синдромом. У этих пациенток низкий уровень продукции эстрогенов, что нередко приводит к остеопорозу и коронарной недостаточности.

Девочки в пубертатном возрасте имеют высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, и низкий

уровень эстрогенов, причем эти маркеры не применимы для маленьких девочек, так как у них уровень гонадотропинов чаще всего нормальный, а функция яичников уже повреждена.

Следует отметить, что нарушение функции яичников может быть в процессе или сразу же после лечения и расценивается как острая недостаточность функции яичников. Она может быть выявлена у 6% пациентов.

Чаще же недостаточность функции яичников развивается через годы после завершения лечения, но до возраста 35–40 лет и расценивается как преждевременная менопауза (в 8% случаев) [9].

Таким образом, по данным разных авторов, от 14 до 35% пациенток, получивших химиотерапевтическое лечение, могут иметь недостаточность функции яичников, в сравнении с сиблингами — в 10 раз чаще. Также исследователи отмечают, что сохранение функции яичников у маленьких девочек более вероятно, чем у взрослых молодых женщин. Следующим фактором риска являются алкилирующие агенты, и в первую очередь прокарбазин, циклофосфамид, ломустин, бусульфан, мелфалан.

Прокарбазин является независимым фактором риска для девочек любого возраста, а циклофосфан — в возрасте 13–20 лет, причем в первую очередь развивается острая яичниковая недостаточность [9].

Следующую группу риска составили девочки, получившие высокие дозы миелоаблативной терапии в режиме кондиционирования (бусульфан, мелфалан, тиотепа).

Гистологическое исследование ткани яичников в постпубертатном периоде у девочек, получавших лечение по поводу злокачественной опухоли, выявило уменьшение числа фолликулов в сравнении со здоровыми [21].

Противоопухолевая терапия влияет как на возможность возникновения беременности, так и на ее благополучное течение.

В докладе CCSS девочки, выжившие после рака и получившие высокие дозы алкилирующих агентов (ломустин, циклофосфан), имели минимальную вероятность возникновения беременности и ее благоприятного разрешения.

Лучевая терапия является одним из главных факторов риска повреждения яичников. Облучение брюшной полости, полости малого таза приводит к развитию недостаточности функции яичников. Доза лучевой терапии на яичники определяет степень их повреждения. Доза лучевой терапии более 20 Гр на яичники приводит к овариальной недостаточности в 70% случаев у девочек пре- и пубертатного возраста (13–18 лет) [9].

Если же лучевая терапия сочетается с химиотерапией алкилирующими агентами, то более низкие дозы лучевой терапии оказывают повреждающее воздействие на яичники.

Пациентки, получившие химиотерапию алкилирующими агентами, лучевую терапию, особенно тотальное облучение всего тела, находятся в группе риска по прерыванию беременности на разных сроках. Если же удастся сохранить беременность, то дети рождаются с низким весом [22]. Причиной этого является не только нарушение функции яичников, но и структурное повреждение матки.

Сохранение фертильности — главная задача современной терапии.

ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ КОСТНОГО СКЕЛЕТА

Риск остеопении, остеопороза и переломов у пациентов, вылечившихся от рака, достаточно высокий и составляет до 40% [37].

Выделяют следующие причины остеопороза: первичное заболевание, длительное применение глюкокортикоидов, химиотерапия, гормональный дефицит, связанный с опухолью и ее лечением, дефицит половых гормонов.

В процессе лечения ОЛЛ пациенты длительно получают глюкокортикоиды, и у этих пациентов в 39% случаев были диагностированы переломы [18], что привело к укорочению длительности приема гормонов в последующих протоколах.

После завершения лечения клиника остеопороза уменьшается, однако эти пациенты еще в течение длительного времени имеют повышенный риск остеопении и переломов.

Пациентам из группы риска по остеопении необходимо периодически проводить денситометрию.

Результаты денситометрии должны быть соотношены с возрастом, стадией пубертатного развития, ростом, иначе возможна гипердиагностика [27].

Пациенты, в схемы терапии которых входят глюкокортикоиды, должны получать препараты кальция с витамином D, заниматься физическими упражнениями. Пациенты с дефицитом половых гормонов должны получать заместительную гормональную терапию, что положительно сказывается на костной плотности (структуре костей).

ОЖИРЕНИЕ

В группе риска по ожирению находятся пациенты, вылечившиеся от ОЛЛ, опухолей ЦНС. Факторами риска для развития ожирения являются краниоспинальное облучение, женский пол, терапия глюкокортикоидами, хотя последний фактор может иметь место только во время приема гормонов.

В CCSS-исследовании пациенты, получавшие краниальное облучение в дозе более 20 Гр, особенно девочки раннего возраста (менее 4 лет), имели высокий риск ожирения в последующей жизни.

Индекс массы тела у этой группы пациентов с годами значительно увеличивался в сравнении с пациентами, получившими краниальное облучение в дозе менее 20 Гр и в более старшем возрасте.

Дефицит гормона роста также способствует развитию ожирения, что было выявлено у пациентов с ОЛЛ, получавших краниальное облучение.

ВЫВОДЫ

Дети, вылеченные от рака, имеют высокий риск развития эндокринных осложнений; страдают практически все органы эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, половые органы, и, как следствие, развиваются множественный гормональный дефицит, бесплодие, метаболические нарушения.

Главные факторы риска — лучевая терапия и alkилирующие агенты. Эти нарушения возникают как во время лечения, так и в ранние и отдаленные сроки после завершения терапии.

Ранняя диагностика и раннее лечение эндокринных осложнений — главные факторы улучшения как результатов лечения, так и качества жизни пациентов, вылеченных от рака. Необходимо регулярное эндокринологическое диспансерное наблюдение за этими пациентами. Необходимо разработать стандарты эндокринологического диспансерного наблюдения за пациентами, вылеченными от детского рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Феоктистов Р.И., Ю.Г. Аbugова, Ю.Ю. Дьяконова, и др. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков // Онкогематология. – 2011. – № 1. – С. 35–40. [Feoktistov RI, Abugova YG, Dyakonova YY, et al. Thyroid dysfunction in children and adolescents after combined therapy of Hodgkin disease. *Onkogematologia*. 2011;1:35-40 (In Russ).]
2. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation of malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003;97:2397-2403. doi: 10.1002/cncr.11362.
3. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, et al. Adult height after growth hormone GH treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology*. 2000;34:14-19. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(200001)34:1<14::AID-MPO3>3.0.CO;2-N.
4. Taylor AJ, Croft P, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: Result from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009; 125:2400-2405. doi: 10.1002/ijc.24581.
5. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A., et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A report from the Childhood Cancer survivors Study. *Cancer*. 2009;115:2562-2570. doi: 10.1002/cncr.24294.
6. Au WY, Lie AK, Kung AW, Liang R, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:383-388. doi: 10.1038/sj.bmt.1704766.
7. Berg H, Furstner F, van den Bos C, Begrent H. Decreasing the number of MOPP, courses reduces gonadal damage in childhood Hodgkin disease. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42:210-215. doi: 10.1002/pbc.10422.
8. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42: 364-372. doi: 10.1002/pbc.10449.
9. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J of Clin Endocrinol and Metabol*. 2006;91: 1723-1728. doi: 10.1210/jc.2006-0020.
10. Chemaitilly W, 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;44:339-343. doi: 10.1038/bmt.2009.40.
11. Chow EJ, Friedman DL, 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 and Cancer*. 2009;53:432-437. doi: 10.1002/pbc.22082.
12. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin s disease. *Cancer*. 1984;53(4):878-83. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<878::AID-CNCR2820530411>3.0.CO;2-J.
13. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J of Med*. 1993; 328: 87-94. doi: 10.1056/NEJM199301143280203.
14. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J of Dis of Children*. 1998;142:847-852.
15. Diller L, Chow EJ, Gurney GJ, et al. Chronic disease in the childhood Cancer Survivors Study Cohort: a review of published findings. *J of Clin Oncol*. 2009; 27:2339-2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953.
16. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, et al. Improvements in final height over 25 years in growth

- hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2003;88:3682-3689. doi: 10.1210/jc.2003-030366.
17. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J of Clin Oncol.* 2009;27:2677-2685. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1541.
18. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J of Bone and Mineral Res.* 1996;11:1774-1783. doi: 10.1002/jbmr.5650111122.
19. Izard MA. Leydig cell function and radiation: review of the literature. *Radiotherapy and Oncology.* 1995;34:1-8. doi: 10.1016/0167-8140(94)01501-S.
20. Lughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, et al. Endocrine outcomes for children with embrional brain tumors after risk adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJBM-96 trial. *J of Clin Oncol.* 2008;26:1112-1118. doi: 10.1200/JCO.2008.13.5293.
21. Larsen E, Muller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy treated childhood cancer. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2003;88: 5307-5314. doi: 10.1210/jc.2003-030352.
22. Larsen E, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivor. *Acta Obstetrica et Gynecol Scandinavica.* 2003;83:96-102. doi: 10.1111/j.1600-0412.2004.00332.x.
23. Laverdiere C, Cheung N-KV, Kushner BH, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer.* 2005;45: 324-332. doi: 10.1002/pbc.20331.
24. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood and Cancer.* 2006; 46:314-319. doi: 10.1002/pbc.20541.
25. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin s lymphoma. *J of Clin Oncol.* 2006;24:1516-1521. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0195.
26. Michel G, Socie G, Gebhard F, et al. Late effects of allogenic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditionic regimen without total body irradiation – a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J of Clin Oncol.* 1998; 15:2238-2246.
27. Nyson K, Holm K, Mychaelsen KF, et al. Bone mass after allogenic bone marrow transplantation for childhood leukemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:191-196. doi: 10.1038/sj.bmt.1702131.
28. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and abnormal growth. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 2003;1003-1014.
29. Relander T, Gavallin-Stahl E, Garwicz S, et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology.* 2000;35:520-63. doi: 10.1002/1096-911X(200007)35:1<52::AID-MPO9>3.0.CO;2-Y.
30. Robinson LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supporter resource for outcome and intervention research. *J of Clin Oncol.* 2009;27:2308-2318. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3339.
31. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, et al. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood and Cancer.* 2005;45:808-813. doi: 10.1002/pbc.20327.
32. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex-hormone production. *Medical and Pediatric Oncology.* 1998;33:2-8. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199907)33:1<2::AID-MPO2>3.0.CO;2-7.
33. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasm in survivors of childhood cancer treated with growth hormone a report from the childhood Cancer Survivors Study. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2002; 87:3136-3141. doi: 10.1210/jcem.87.7.8606.
34. Sklar C, Mertens A, Stovall M, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin s disease: data from the Childhood Cancer Survivors Study. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2000;85:3227-3232.
35. Sklar C, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology.* 2000;35:91-95. doi: 10.1002/1096-911X(200008)35:2<91::AID-MPO1>3.0.CO;2-G.
36. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhhod cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J of Cancer.* 2009;125:2400-2405. doi: 10.1002/ijc.24581.
37. Wasilewsky-Mesker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral dencity deficitis in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of literature. *Pediatrics.* 2008;121:705-713. doi: 10.1542/peds.2007-1396.

38. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents «Hormones». 2007;6(3): 194-199.

◆ Информация об авторах

Галина Георгиевна Радулеску — детский онколог, отделение онкологии, гематологии с применением химиотерапии для детей. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: radulesky@mail.ru.

Нина Валерьевна Матченкова — детский онколог, отделение онкологии, гематологии с применением химиотерапии для детей. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: matchenkova@inbox.ru.

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Galina G. Radulesku — Department of Oncology, Haematology with Chemotherapy for Children. City Clinical Hospital No 31, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru.

Nina V. Matchenkova — Department of Oncology, Haematology with Chemotherapy for Children. City Clinical Hospital No 31, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Department of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University; City Clinical Hospital No 31. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.