

УДК 616-006.04-053.2-08-06:616.43:616-007.21

Н. А. Мазеркина

ОТСТАВАНИЕ В РОСТЕ И ДРУГИЕ ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Резюме

Отставание в росте и низкий конечный рост — самое частое последствие лечения злокачественных новообразований в детском возрасте. Наиболее значимыми факторами являются облучение диэнцефальной области в дозе 18 Гр и выше, вызывающее нарушения секреции гормона роста (ГР) и ускорение пубертатного развития, а также облучение спины, повреждающее ростовые зоны позвоночника. Дети, получавшие лечение в младшем возрасте, имеют наиболее высокий риск нарушений роста. При краниальном облучении в дозе 35 Гр и выше возможно развитие множественной недостаточности гормонов гипофиза (вторичный гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм). Спинальное облучение и полихимиотерапия (ПХТ) могут вызвать первичное поражение щитовидной железы (ЩЖ) и гонад. Учитывая, что многие последствия лечения развиваются спустя годы после завершения терапии, пациенты, получавшие в детстве лучевую терапию (ЛТ) и ПХТ, нуждаются в регулярном наблюдении эндокринолога для коррекции выявляющихся эндокринных нарушений.

Ключевые слова: дети, рост, эндокринные нарушения, лучевая терапия, полихимиотерапия.

N. A. Mazerkina

GROWTH IMPAIRMENT AND ENDOCRINE SEQUELAE AFTER THER- APY OF CHILDHOOD CANCER

N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

Abstract

Growth impairment and short adult stature are the most common endocrine complications following therapy of childhood cancer. Although several factors contribute to the poor linear growth, the most important are cranial and spinal irradiation. Radiation therapy to hypothalamic region to doses in excess of 18 Gy cause impairment of GH secretion and early puberty. Spinal irradiation may be cause of destruction of spine growth plates, resulting in short stature with shorter upper body segment. Younger age of treatment is significant risk factor for short adult stature. High-dose radiotherapy (> 35 Gy) to hypothalamic region may cause deficiencies of LH/FSH, TSH, and ACTH. Polychemotherapy and spinal irradiation may cause primary thyroid and gonadal dysfunction.

Because of these problems may develop many years after treatment, patients treated for childhood malignancies require long-term endocrine follow-up and medical correction if it is necessary.

Key words: children, growth, endocrine disorders, radiation therapy, polychemotherapy.

За последние десятилетия в мире значительно увеличилась выживаемость детей с различными злокачественными новообразованиями — в целом она составляет более 65 %, а при некоторых заболеваниях — более 90 %. По данным на 2000 г., один из 900 молодых взрослых в возрасте от 15 до 45 лет в США в детстве получал лечение какого-либо злокачественного новообразования, к 2010 г. этот показатель может составить один из 250 человек [38]. Эти успехи стали возможны благодаря современным методам лечения: развитию хирургии, а также совершенствованию ЛТ и применению ПХТ.

Первое место в структуре онкологической патологии детского возраста занимают лейкозы, в частности острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Из солидных опухолей в детском возрасте наиболее часто встречаются первичные опухоли ЦНС [34]. В терапии ОЛЛ ведущее место занимает ПХТ, однако до недавнего времени также широко использовалось краниальное облучение. Многие опухоли мозга в детском возрасте требуют облучения всей ЦНС. Применение ЛТ и ПХТ связано с риском развития отсроченных осложнений — в основном нейропсихологических и эндокринных.

На сегодняшний день результаты различных режимов лечения оцениваются не только по показателям выживаемости, но и по отсроченным побочным эффектам и качеству жизни, а разработка новых протоколов лечения связана со снижением частоты побочных эффектов.

В эпидемиологическом исследовании, посвященном анализу отсроченных осложнений терапии различных онкологических заболеваний в детском возрасте, на данных о 1600 больных было выявлено, что хотя бы одно эндокринное расстройство отмечалось у 43 % пациентов: по сравнению с контрольной группой относительный риск развития недостаточности ГР был выше в 277,8 раз; гипотиреоза — в 14,3 раз; необходимости в терапии половыми гормонами — в 86 раз; остеопороза — в 24,7 раз [32].

Нарушения роста

На степень задержки роста детей, перенесших в детстве лечение различных онкологических заболеваний, оказывают влияние различные гормональные и негормональные факторы. Основными негормональными факторами, влияющими на линейный рост, являются комбинация интенсивной ПХТ и ЛТ, которые оказывают повреждающее действие на ростовые пластинки в позвоночнике и длинных трубчатых костях, а также становятся причиной нарушения питания в процессе лечения. Такие эндокринные изменения, как недостаточность ГР, раннее или

преждевременное половое развитие (ППР) в сочетании с ускорением пубертатного процесса и гипотиреоз, развивающиеся после терапии злокачественных новообразований, также могут отрицательно влиять на показатели конечного роста. Ухудшение ростовых процессов и снижение конечного роста оказывает длительное и глубокое психологическое воздействие на таких больных, у которых одновременно имеются психологические нарушения из-за основного заболевания.

Гормональные факторы, влияющие на рост больных

Недостаточность ГР

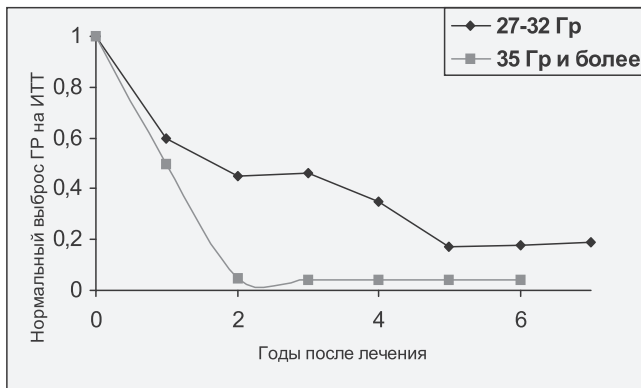
По данным перекрестных и ретроспективных исследований, выпадение соматотропной функции гипофиза является наиболее распространенным и часто единственным развивающимся дефицитом передней доли гипофиза после краниального облучения и может возникнуть в интервале 3 мес — 5 лет после ЛТ [14]. Дефицит ГР является стойким нарушением и клинически становится явным обычно через 2 года после облучения [24].

Характер и выраженность нарушений секреции ГР зависят от применяемой дозы облучения. Дефицит ГР, как правило, развивается после ЛТ на гипоталамо-гипофизарную область в дозах, превышающих 18–20 Гр, хотя может отмечаться и после облучения в дозе около 10 Гр, применяемой при тотальном облучении тела [6].

Модель нарушения ГР также различается в зависимости от применяемых доз. Облучение в дозе 18–24 Гр вызывает нейросекреторную дисфункцию ГР. Классически она характеризуется снижением спонтанной (физиологическая) секреции ГР при нормальном его выбросе в ответ на стимуляционные тесты. Радиоиндуцированная нейросекреторная дисфункция ГР, как правило, является единственным эндокринным нарушением у детей, получавших облучение по поводу ОЛЛ в дозе 18–24 Гр [81].

Данные проспективного наблюдения показывают, что, если в короткие сроки после облучения у детей развилось снижение только спонтанной секреции, в дальнейшем у них также может развиваться снижение секреторного ответа на стимуляционные тесты [21].

Доза более 27 Гр снижает как спонтанную, так и стимулированную секрецию ГР [14], особенно резко нарастает частота соматотропной недостаточности при облучении области гипоталамуса в дозе более 30 Гр — снижение секреторного ответа при инсулино-толерантном тесте наблюдается практически в 100 % случаев [49], при дозах менее 30 Гр — нормальный ответ сохраняется у 35 % больных через 2–5 лет после облучения [14; 21] (см. рис.).



Частота дефицита ГР по результатам инсулинотолерантного теста у детей, получавших краниальное облучение по поводу опухолей мозга в дозе 27–32 Гр или 35 Гр и более в зависимости от времени после лучевой терапии (цит. по К. Darzy, 2003)

При облучении детей с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ) недостаточность ГР после облучения может развиваться уже через 3 мес после завершения ЛТ, прогрессивно нарастая таким образом, что через год после лечения составляет 80 % [24].

Помимо дозы облучения, режим ЛТ также имеет значение — разовая доза облучения более 2 Гр за фракцию вызывает более раннее и выраженное нарушение соматотропной функции, чем применение разовых доз менее 2 Гр [79].

Имеет значение и возраст — мозг детей младшего возраста более чувствителен к повреждающему действию ЛТ, в связи с этим дефицит ГР у детей младшего возраста развивается чаще и выражен в большей степени, чем у детей старшего возраста и у взрослых [37]. Кроме того, облучение в младшем возрасте приводит к более длительному периоду жизни больного на фоне нарушения процессов роста. По данным Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) наиболее значимыми факторами, влияющими на снижение конечного роста, являются младший возраст на момент ЛТ и облучение диэнцефальной области [33].

Дефицит ГР после облучения развивается в результате повреждения гипоталамической области, что подтверждается сохранным выбросом ГР в ответ на стимуляцию аргинином при отсутствии выброса на инсулиновую гипогликемию, хотя через 5 лет и более после ЛТ эти различия исчезают, что свидетельствует о развитии поражения гипофиза [20].

Ранний пубертат

Непосредственное воздействие опухолевого процесса (например, при глиомах зрительных путей), внутричерепная гипертензия, а также облучение диэнцефальной области могут приводить к преждевременной инициации пубертата. ЛТ в дозах 18–24 Гр, приме-

няемая для профилактики нейрорлейкоза при ОЛЛ, вызывает ППР в основном у девочек [23], более высокие дозы облучения в 24–50 Гр могут вызвать ППР у обоих полов, хотя и в этом случае ускорение пубертата чаще наблюдается у девочек. Средний возраст наступления пубертата у детей, получавших ЛТ опухолей мозга, составляет 8,5 лет у девочек и 9,2 лет у мальчиков [59], причем чаще всего ППР возникает у детей, получавших облучение в возрасте до 6 лет [24].

В большинстве случаев ускорение пубертата сопровождается дефицитом ГР, что приводит к снижению конечного роста [57]. Пациенты, у которых развился ранний или преждевременный пубертат вследствие облучения ЦНС в дозах более 30 Гр, имеют высокий риск развития во взрослом возрасте гонадотропной недостаточности [92].

Недостаточность гормонов щитовидной железы

Развивающийся после облучения первичный и вторичный гипотиреоз также негативно влияет на процессы роста. Для снижения темпов роста достаточно нарушения суточного ритма секреции ТТГ на фоне нормального уровня T_4 вследствие облучения ЦНС [77].

Негормональные факторы, влияющие на рост больных

Полихимиотерапия

Хотя ранее предполагалось, что дети, получавшие ПХТ без облучения, растут хорошо, последние данные свидетельствуют о негативном влиянии химиопрепаратов на рост.

ПХТ по-разному влияет на модель роста: в одних работах показано, что во время ПХТ, в частности при ОЛЛ, происходит остановка роста, после чего следует ростовой скачок [48], также возможно «хроническое» угнетение роста без последующего восстановления [85]. Угнетение процессов роста зависит от интенсивности режимов ПХТ, а также от продолжительности лечения [85]. Особенно угнетающее действие на ростовой скачок оказывает ПХТ в поддерживающем режиме [31]; применение ПХТ в сочетании с краниальным или краниоспинальным облучением приводит к дополнительной потере конечного роста на 7 см [61].

Механизм, лежащий в основе угнетающего действия ПХТ на ростовые процессы, в настоящее время не совсем ясен. Снижение скорости роста во время лечения объясняется непосредственным влиянием основного заболевания, нарушением питания во время лечения, развитием инфекционных осложнений, применением глюкокортикоидов [74]. Цитотоксические препараты могут усиливать поражение гипоталамо-гипофизарной оси, вызванной ЛТ, прямо нарушая как синтез и секрецию ГР [74],

так и угнетая синтез инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) печенью и нарушая воздействие ИРФ-1 на ростовую пластинку [2].

Было показано, что применение метотрексата интратекально может вызвать недостаточность ГР [93], также выявлена корреляция между нарушением секреции ГР и применением карбоплатина и актиномицина [74].

По данным CCSS, относительный риск развития дефицита ГР среди детей с опухолями мозга, получавших комбинацию ЛТ и ПХТ, в 2,7 раз выше, чем среди получавших только ЛТ [33].

Лучевая терапия

У детей, которым проводилось прямое облучение позвоночника, может развиваться быстрая и значительная задержка роста, обусловленная деструкцией ростовых пластин в позвонках и длинных трубчатых костях. В основном это наблюдается у детей с опухолями мозга, получавших краниоспинальное облучение (КСО). Практически во всех сериях наблюдений у больных, получавших КСО, показано снижение отношения верхнего сегмента тела к нижнему с более выраженным негативным влиянием спинального облучения на конечный рост, по сравнению с краниальным [83; 12]. Этот тип нарушения практически нечувствителен к каким-либо видам гормонального или другого лечения [1].

Показатели конечного роста у больных, получавших высокие дозы КСО в связи с такими опухолями мозга, как медуллобластома, на 2,0–3,0 SD ниже, чем в общей популяции [12].

Как и при краниальном облучении, степень влияния спинального облучения на конечный рост зависит от дозы облучения, объема облучаемой области и возраста пациента на момент лечения. Shalet S. et al. показали, что спинальное облучение в дозе от 27 до 35 Гр приводит к потере в росте на 9 см при облучении в возрасте 3 лет, на 7 см — при облучении в 5 лет и на 5,5 см — при облучении в 10-летнем возрасте [83]. Так как наиболее значительный рост позвоночника наблюдается в пубертате, влияние спинального облучения на рост становится явным в подростковом возрасте [83].

Рост после терапии ОЛЛ

Опубликованные данные о росте у больных после лечения ОЛЛ достаточно противоречивы. Одни авторы приводят данные об отсутствии изменений в скорости роста у детей после лечения ОЛЛ [26], или временного снижения роста с последующим ростовым скачком, приводящим к нормальному конечному росту [39]. По данным других авторов, эти больные, имея поначалу хорошие темпы роста, не дают адекватного ростового скачка в период пубертата на фоне нарушения спонтанной се-

креции ГР, что приводит к снижению конечного роста [8]. Задержка роста выражена в большей степени у тех, кто получал более высокие дозы краниального облучения и у детей, получавших лечение в более младшем возрасте [82]. У детей с подтвержденным дефицитом ГР конечный рост снижен на 1,7 SD, но даже при нормальном выбросе ГР на фоне стимуляции отмечается снижение показателей конечного роста на 0,9 SD [85].

Рост после лечения солидных опухолей

Данные о росте у больных, лечившихся в связи с лимфомой Ходжкина, опухолью Вильмса и опухолями костей, показывают, что дети, получавшие высокие дозы и большой объем ЛТ на абдоминальную область или позвоночник, могут иметь умеренное снижение показателей роста с диспропорциональным отставанием верхнего сегмента тела, более выраженное у пациентов, получавших лечение в более раннем возрасте, а также получавших кроме ЛТ, ПХТ [64].

Рост после пересадки костного мозга

В настоящее время в литературе достаточно много работ, в которых показана высокая частота недостаточности ГР (20–70 %) после высокодозной ПХТ и тотального облучения тела (ТТО) [6; 86]. Наибольшая задержка роста отмечается в группах, где проводили ТТО, краниальное облучение, или у пациентов, у которых развилась реакция «трансплантат против хозяина» [86]. Первоначально предполагалось, что режим фракционирования при ТТО может снизить риск развития недостаточности ГР, однако впоследствии было показано, что однократная доза облучения в 10 Гр или фракционированная в 12 Гр вызывают недостаточность ГР и вследствие этого — задержку роста [6].

Рост после комбинированного лечения опухолей мозга

В отличие от детей с ОЛЛ, у которых нарушение секреции ГР может не сопровождаться снижением ростовых показателей, у детей с опухолями мозга, получавших краниальное или краниоспинальное облучение, уже в первый год лечения развивается нарушение процессов роста [7; 24; 82]. Задержка роста, как правило, прогрессирует и становится клинически явной уже на 2–3 год от начала лечения [21]. Это, вероятно, связано с более высокими дозами краниального облучения и влиянием спинального облучения на рост костно-мышечного аппарата спины [21; 24].

По данным Shalet S. et al., конечный рост больных с опухолями мозга, получавших краниальное облучение, составляет –1,14 SD, при применении КСО — –2,37 SD [83]. Одной из наиболее распространенных опухолей, требующих КСО в детском возрасте, является медуллобластома. Конечный рост при ме-

дуллобластоме без лечения ГР составляет от $-2,9$ до $-5,0$ SD [61; 1].

По данным CCSS, конечный рост у получавших в детстве лечение в связи с различными опухолями мозга, в 40 % случаев ниже 10-го перцентиля [33].

Другие эндокринные нарушения

При дозах облучения более 35 Гр может развиваться дефицит лютеинизирующего гормона (ЛГ) / фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и адrenокортикотропного гормона (АКТГ). Чаще это приводит к центральному гипогонадизму и гипотиреозу [86]. Поражение развивается на уровне гипоталамуса, так как данная область более чувствительна к повреждающему воздействию, чем гипофиз [49].

Дисфункция надпочечников

Данные о возникновении этой патологии в литературе весьма ограничены. Клинические явные надпочечниковая недостаточность после ЛТ встречается очень редко, однако пик выброса кортизола в ответ на стимуляцию кортиколиберином у таких больных ниже, чем в контрольной группе [78].

В основном последствием ЛТ является недостаточность АКТГ, проявляющаяся дефицитом кортизола и андрогенов надпочечников. Минералокортикоидная функция, как правило, не страдает, однако натрий сыворотки может быть незначительно снижен за счет прямого воздействия кортизола на почечный клиренс свободной воды [75]. Симптомы недостаточности АКТГ могут включать в себя задержку адrenaрхе, слабость, утомляемость, медленное выздоровление после инфекций, плохой аппетит и снижение массы тела, тошноту, рвоту, склонность к гипотонии или гипогликемии. Во время интеркуррентных заболеваний может развиваться адrenaловый криз. Результаты исследований частоты развития дисфункции надпочечников разнятся в зависимости от применяемых методов исследования и групп обследуемых больных.

При базальном уровне кортизола в плазме 450 пМоль/л в 9.00 утра надпочечниковая недостаточность маловероятна [30]. В сомнительных случаях используют стимуляционные тесты. Одни авторы считают наиболее предпочтительным тест с АКТГ, учитывая его лучшую переносимость по сравнению с инсулиновой гипогликемией. По одним данным, тест со стандартной дозой АКТГ 250 мкг является достаточно чувствительным для диагностики вторичного гипокортицизма у больных с опухолями мозга [30], в других работах рекомендуется тест с 1 мкг АКТГ [75]. Ряд авторов считают золотым стандартом диагностики тест с инсулиновой гипогликемией,

так как у части пациентов при отсутствии нормального выброса кортизола на гипогликемию может сохраняться адекватный выброс на фоне теста с 250 мкг АКТГ, и эти больные находятся в группе риска развития надпочечниковой недостаточности на фоне стресса [78; 75].

По данным большинства авторов низкие дозы облучения, применяемые при терапии ОЛЛ, не вызывают снижения секреции гормонов надпочечников. У этих больных сохраняется нормальный суточный ритм кортизола и АКТГ в течение 24 ч [18], хотя пик выброса в ответ на инсулиновую гипогликемию может быть снижен по сравнению с контрольной группой [82].

Частота недостаточности АКТГ после ЛТ опухолей мозга вне гипоталамо-гипофизарной локализации у детей по одним данным достаточно невысока и составляет 4–6 % [50]. В более поздних исследованиях, использующих тесты с инсулином и 1 мкг АКТГ, частота дефицита АКТГ после облучения опухолей мозга вне гипоталамо-гипофизарной локализации выше и составляет 19–30 % [16; 78].

По данным недавнего масштабного исследования вторичный гипокортицизм после терапии развивается у 50 % больных краниофарингиомой, у 29 % — после лечения медуллобластомы, у 17 % — при опухолях головы и шеи, и у 9 % — после терапии лейкоза. При дозе облучения более 24 Гр гипокортицизм развивался с частотой 28 %, при 14–24 Гр — 9 % [75].

Применение ПХТ практически не увеличивает риск развития дефицита АКТГ, или увеличивает в незначительной степени, его частота после ПХТ без облучения составляет 3–4 % [75]. Первичное поражение надпочечников в результате ПХТ и спинального облучения, в отличие от других периферических эндокринных желез, не развивается [78].

Гиперпролактинемия

Встречается у 30 % больных, получавших краниальное облучение. Как правило, гиперпролактинемия более выражена у пациенток женского пола и в пременопаузе сочетается с олиго- или аменореей [4].

Дисфункция щитовидной железы

Центральный гипотиреоз

Может развиваться в результате краниального облучения [24]. В первых работах, посвященных исследованию функции ЩЖ после облучения, анализируются результаты краниального облучения при ОЛЛ, в основном — в дозе 24 Гр. Хотя в отдельных исследованиях и описано у таких больных умеренное повышение ТТГ на фоне нормального уровня T_4 [81], большинство исследователей приводят данные о нормальных уровнях ТТГ и тиреоидных гормонов как у пациентов, по-

лучавших ЛТ, так и у тех, которые лечились только ПХТ.

Однако у детей, получавших лечение по поводу опухолей мозга, возможно развитие вторичного гипотиреоза. По данным базы данных KIGS, у больных, получавших лечение в связи с различными злокачественными опухолями ЦНС, недостаточность ТТГ является второй по частоте после дефицита ГР и развивается у 50 % больных с опухолями, локализованными около гипофиза, и у 25 % с опухолями, анатомически не связанными с гипофизом [69]. Constine L. et al. выявили вторичный гипотиреоз у 65 % пациентов с опухолями мозга, получавших только краниальное облучение в детском возрасте [16].

При рутинном обследовании больных чаще всего выявляется умеренное повышение ТТГ [60]. Как и для оценки надпочечниковой функции, для диагностики вторичного гипотиреоза помимо базальных уровней Т4 и ТТГ используются другие, более чувствительные показатели — в основном тест с тиролиберин-ном и суточный ритм ТТГ [76]. При центральном гипотиреозе выброс ТТГ на фоне теста с тиролиберин-ном может быть сниженным, отсроченным или вообще отсутствовать. Но даже нормальный выброс ТТГ при тесте с тиролиберин-ном не исключает наличие скрытого центрального гипотиреоза, он может быть обусловлен нарушением суточного ритма ТРГ и ТТГ с отсутствием ноктуральных выбросов ТТГ [76]. Средняя концентрация свободного Т4 после ЛТ опухолей ЦНС может быть снижена, несмотря на нормальный выброс ТТГ на стимуляцию тиролиберин-ном, что авторы связывают с гипоталамическим уровнем развития гипотиреоза [4].

Первичный гипотиреоз

Может развиваться при попадании в область облучения ЩЖ, пороговая доза поражения составляет приблизительно 10 Гр при фракционном облучении, хотя клинически явный гипотиреоз развивается обычно при дозах, превышающих 20 Гр [56]. У больных, получавших лечение лимфомы Ходжкина, частота первичного гипотиреоза составила 17 % при дозе облучения на область шеи менее 26 Гр и 78 % — при дозе облучения выше 26 Гр [15].

Наиболее часто первичное поражение ЩЖ у нейроонкологических больных развивается после КСО — так, у детей, страдающих медуллобластомой, риск развития первичного гипотиреоза составляет 20–40 % (по некоторым данным до 80 %), в то время как вторичного — около 3–19 % [24; 11; 66]. Чаще клинически явного развивается субклинический гипотиреоз с уровнем Т₄ на нижней границе нормы и повышенным ТТГ [24].

Пик заболеваемости гипотиреозом наблюдается в сроки от 2 до 4 лет после облучения.

Дополнительными факторами, увеличивающими риск развития гипотиреоза, являются более молодой возраст на момент облучения, введение ранее йодсодержащих контрастных препаратов и проведение ПХТ [15; 66].

Как и для других эндокринных нарушений, снижение дозы облучения снижает риск развития поражения ЩЖ. Относительный риск развития гипотиреоза среди детей, получавших ЛТ в дозе 25 Гр и более, в 2,7 раз выше, чем при дозе облучения ниже 25 Гр [32], хотя в другом исследовании снижение дозы КСО с 36 Гр до 24 Гр не приводило к снижению частоты гипотиреоза [66].

Снижение дозы КСО до 24 Гр при лечении опухолей мозга требует увеличения интенсивности ПХТ. По данным большинства авторов, это приводило к неожиданному нарастанию частоты первичного гипотиреоза, свидетельствующего о роли ХТ в этом процессе [66]. В основном это наблюдается при применении алкилирующих препаратов и винка-алкалоидов, применение ПХТ увеличивает риск развития первичного гипотиреоза после лечения опухолей мозга в 2,4 раза [32]. Другие авторы не выявляют связи между применением ПХТ и частотой поражения ЩЖ [11]. Другим способом, снижающим частоту развития гипотиреоза при КСО с 62 до 14 %, является режим гиперфракционирования облучения, при котором применяется 1,0–1,1 Гр на одну фракцию дважды в день [11].

При применении КСО может развиваться сочетанный первичный и вторичный гипотиреоз. По данным наиболее масштабного исследования функции ЩЖ у пациентов, получавших в детстве лечение по поводу различных злокачественных новообразований, при уровне свободного Т4 в нижней трети нормативных значений более, чем в $\frac{2}{3}$ случаев выявляется скрытый гипотиреоз (нарушение суточного ритма и секреторного ответа ТТГ на стимуляцию тиролиберин-ном). Среди больных, получивших КСО в дозах более 30 Гр, частота центрального гипотиреоза составила 39 %, смешанного — 15 %, первичного — 22 %, всего более 76 %. У 34 % пациентов дисфункция ЩЖ появилась до развития дефицита ГР [76].

Облучение области ЩЖ также увеличивает риск развития доброкачественных аденом и рака ЩЖ, реже — гипертиреоза Грейвса [42].

По данным CCSS, риск развития рака ЩЖ возрастает экспоненциально с 10 Гр и достигает максимума при применении 20–29 Гр, при дозах более 30 Гр он снижается [84]. Особенно канцерогенное действие облучения области ЩЖ выражено у детей до 10 лет и у лиц женского пола [42].

Центральный гипогонадизм

Применение краниального облучения в до-

зах 18–24 Гр у больных с ОЛЛ может вызвать минимальные нарушения секреции гонадотропинов, проявляющееся снижением секреции ЛГ и эстрогенов, укорочением лютеиновой фазы, а также ановуляторными циклами на фоне сохранной менструальной функции.

Центральный гипогонадизм после облучения мозга практически всегда сочетается с недостаточностью ГР, являясь второй по частоте встречаемости недостаточностью передней доли гипофиза после дефицита ГР [70]. По данным большинства авторов, для развития гипогонадизма пороговой дозой облучения является 35–40 Гр. По одним данным частота гипогонадизма после облучения опухолей мозга различной локализации составляет до 60 % [16]. В то же время, Lannering B. et al. при обследовании подростков, получавших краниальное и краниоспинальное облучение в связи с опухолями мозга, выявили только небольшое повышение ЛГ и ФСГ, не сопровождавшееся снижением уровня тестостерона, хотя доза облучения у некоторых пациентов достигала 56 Гр [47]. Это свидетельствует о достаточно высокой резистентности оси гипоталамус-гипофиз-гонады к краниальному облучению.

Первичное поражение гонад

Воздействие ХТ и облучения на гонады является полостецифичным [87]. У женщин для продукции половых гормонов необходимы функционирующие ооциты, поэтому на фоне лечения страдает как фертильность, так и продукция половых стероидов. У мужчин продукция тестостерона не зависит от функционирования герминативных клеток. Также различается и чувствительность герминативного эпителия к терапии между полами [55].

Женщины

Риск наступления ранней менопаузы у женщин, получавших в детстве лечение алкилирующими химиопрепаратами и/или облучение области таза, в 4 раза выше, чем у здоровых [10]. В отличие от тестикул, допубертатные яичники менее чувствительны к облучению и ХТ, чем пубертатные и после-пубертатные [55].

Хотя яичники менее чувствительны к химиопрепаратам, чем яички, однако препараты циклофосфида при стандартной терапии лейкоза могут вызывать яичниковую недостаточность и аменорею [81]. Особенно высок риск развития яичниковой недостаточности после высокодозной ПХТ, применяемой при пересадке костного мозга — она возможна как у женщин, так и у девочек допубертатного возраста [87].

Облучение спинного мозга, применяемое для лечения ОЛЛ и некоторых опухолей мозга, также может приводить к повреждению яичников. Чем старше пациентка, получав-

шая ЛТ, тем выше риск развития яичниковой недостаточности. При дозах ЛТ 5 Гр и более непосредственно на область яичников часто развивается полная недостаточность яичников [87], при дозе 4 Гр она развивается у 30 % молодых женщин и у всех женщин в возрасте 40 лет [43]. Дозы 20 Гр и более являются достаточными, чтобы вызвать полную яичниковую недостаточность у большинства детей и подростков [87; 43].

Частота развития дисфункции яичников после лечения опухолей мозга выше, чем после терапии ОЛЛ, что связано с более высокими дозами спинального облучения и применением режимов адьювантной ПХТ, которые обычно включают в себя алкилирующие препараты, токсичные для яичников [13]. Большинство авторов считает поражение яичников следствием спинального облучения [55; 88], в других работах ведущая роль отводится ПХТ [13]. При анализе данных о большой группе из 182 пациентов, получавших в детстве лечение по поводу различных злокачественных новообразований, частота поражения яичников составила 68 % у тех пациентов, у которых оба яичника облучались вследствие абдоминального облучения и 14 % — у тех, у кого они располагались по краю поля облучения при КСО [88]. В одном исследовании девочек с медуллобластомой комбинация ПХТ и спинального облучения вызвала дисфункцию яичников в 60 % случаев [65].

Мужчины

Повреждение гонад вследствие ПХТ чаще развивается у мальчиков, чем у девочек. Несмотря на это, у большинства мальчиков, получавших только ПХТ, развивается нормальный пубертат и нормальное функционирование клеток Лейдига, иногда в сочетании с повышенными уровнями ФСГ [87]. Как говорилось, герминативный эпителий более чувствителен к определенным химиопрепаратам, чем клетки Лейдига, и, в общем, мальчики младшего возраста и взрослые меньше подвержены риску дисфункции гонад, чем подростки или больные юношеского возраста [87].

У большинства мужчин, получавших стандартную терапию ОЛЛ в детстве, фертильность не нарушена [94]. При лечении лимфомы Ходжкина в режимах, содержащих прокарбазин, или при применении циклофосфида в дозе более 10 г/м² в большинстве случаев развивается азооспермия [72], хотя при лечении по последним протоколам возможен нормальный сперматогенез [41]. Применение винкристина и цисплатина в детстве и подростковом возрасте также может привести к нарушению сперматогенеза в сочетании с повышением уровня ФСГ [71].

При анализе половой функции у мужчин, получавших лечение различных опухолей

мозга в детском возрасте, выявлено, что основным фактором, повреждающим яички, является ПХТ, которая вызывает уменьшение размеров тестикул, повышение уровня ФСГ и снижение уровня ингибина Б [80]. При лечении рака яичек у молодых мужчин препаратами платины развивается олигозооспермия или азооспермия, но у 80 % мужчин сперматогенез может восстанавливаться [41].

В отличие от влияния ПХТ на тестикулы, допубертатные клетки Лейдига более чувствительны к облучению, чем пубертатные [9]. Доза облучения на яички в 6 Гр потенциально может вызвать азоосперию [87], доза 12 Гр и более вызывает мягкую дисфункцию клеток Лейдига с нормальным уровнем тестостерона и прогрессированием пубертата [9]. Дисфункция клеток Лейдига с недостаточностью тестостерона, требующей заместительной терапии андрогенами, вследствие ЛТ развивается после прямого облучения яичек в дозе более 20 Гр при их поражении вследствие ОЛЛ или лимфомы Ходжкина [72].

Нарушения костного метаболизма

Остеопения, развившаяся в результате лечения ОЛЛ, опухолей мозга и некоторых других солидных опухолей, может приводить к нарушениям походки, болям в костях и повышению частоты переломов [35; 54]. Эти нарушения являются серьезными инвалидизирующими факторами у пациентов, получавших в детстве лечение в связи со злокачественными новообразованиями, особенно они оказывают влияние на качество жизни детей с опухолями мозга [58].

Известно, что краниальная ЛТ приводит к снижению костной массы позвоночника, хотя механизм этого явления не вполне ясен. После терапии ОЛЛ плотность трабекулярной костной ткани у больных, получавших комбинацию ЛТ и ПХТ, значительно ниже, чем у получавших только ПХТ [28].

Часть авторов высказывают предположение, что основным патогенетическим фактором остеопении является неадекватно скорригированная недостаточность ГР. Однако недостаточность ГР практически не развивается у больных после лечения ОЛЛ по последним протоколам, которые не предусматривают ЛТ вообще, либо используются низкие дозы облучения, в то время как остеопения встречается значительно чаще.

Было показано, что режим терапии ОЛЛ, включающий эскалированные дозы преднизолона и метотрексата, связан с более значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [35]. При проспективном исследовании МПКТ и маркеров костного метаболизма было показано, что на момент постановки диагноза у больных с ОЛЛ и со-

лидными опухолями снижено костеобразование, а после завершения ХТ на фоне нормализации костеобразования увеличивается костная резорбция, что отражает негативный баланс костного метаболизма [3]. В то же время, в одном из исследований на данных о небольшом количестве больных через 10 лет после лечения ОЛЛ не было найдено каких-либо отклонений костной плотности, когда этот показатель был скорректирован по размеру костей [43].

При лечении опухолей мозга, в отличие от ОЛЛ, используются более высокие дозы облучения, и не проводится длительная кортикостероидная терапия. Помимо дефицита ГР факторами, определяющими снижение костной плотности, исследователи считают секрецию опухолью цитокинов, нарушающих соотношения костеобразования и резорбции, диверсификацию иммунного ответа, сниженную физическую активность во время длительного периода терапии, ЛТ и развивающийся вследствие лечения гипогонадизм [28; 40; 54].

Спинальное облучение вызывает дозу- и возрастзависимую потерю костной массы позвоночника. Больные, получавшие лечение в детстве, не достигают нормального пика костной массы [54]. По данным Odame I. et al, остеопороз развивается у 40 % больных с опухолями ЗЧЯ, получавших КСО, и не развивается у необлученных пациентов [58]. В других работах было показано, что, несмотря на высокую частоту остеопении у больных с опухолями ЗЧЯ, спинальное облучение оказывает минимальное влияние на снижение плотности костной ткани [54; 45]. Более выраженное снижение МПКТ в позвоночнике, чем в других костях тела, в части исследований объясняется тем, что позвонки состоят преимущественно из трабекулярной ткани, в которой процессы ремоделирования проходят с большей скоростью [45]. В ряде случаев изменения МПКТ бедренной кости могут быть выражены в большей степени, чем в позвоночнике, даже после КСО [3], что, возможно, связано с длительным периодом иммобилизации.

Во многих работах показано протективное влияние женского пола и потребление кальция с пищей на показатели МПКТ [45].

По данным CCSS, относительный риск развития остеопороза среди детей, получавших лечение опухолей мозга, в 3,1 раза выше в группе, где помимо хирургического лечения и ЛТ применялась ПХТ, чем после операции и ЛТ [32].

Нарушения липидного обмена

Значительное число больных, получавших в детстве терапию по поводу злокачественных

новообразований, имеют избыточный вес, нарушение толерантности к углеводам, гиперинсулинизм и нарушения липидного профиля [36]. Все это говорит о повышенном риске развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Опубликованно достаточно много работ о повышенном риске ожирения после лечения ОЛЛ, данные о больных с опухолями мозга более разнородны. Анализ эпидемиологических исследований показывает, что основными факторами риска развития ожирения после терапии ОЛЛ являются краниальное облучение и длительное применение глюкокортикоидов [19; 52]. У больных со злокачественными опухолями мозга по данным эпидемиологического исследования повышения риска развития ожирения не выявлено [33]. Увеличение риска избыточного веса было выявлено для мужчин, получавших лечение опухолей мозга, а также для лиц обоих полов, получавших в составе ПХТ алкилирующие препараты [52].

Ретроспективный анализ состояния здоровья 675 больных, получавших в детстве лечение по поводу различных опухолей мозга, показал, что наиболее значимыми факторами развития ожирения были вовлечение в опухолевый процесс диэнцефальных структур и облучение диэнцефальной области в дозе более 51 Гр. У больных с сохранной диэнцефальной областью наиболее значимым фактором был возраст: ожирение чаще развивалось у получавших терапию в младшем возрасте [51].

Ожирение и избыточная масса тела у больных с различными злокачественными новообразованиями — факторы, приводящие к развитию гиперинсулинизма, гипертриглицеридемии и снижению уровня липопротеидов высокой плотности, однако даже при ковариантном анализе, исключающем влияние массы тела на метаболические параметры, риск метаболических нарушений остается высоким. Авторы объясняют это снижением спонтанной секреции ГР и возможным токсическим влиянием ХТ на печень [91]. Развитие метаболического синдрома приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным CCSS, у лиц, получавших в детстве лечение различных опухолей мозга, относительный риск развития инсульта в 42,8 раз выше, чем в популяции, тромбоза — в 5,7 раз [32].

Режимы наблюдения и использование корригирующей терапии

Дети, подростки и молодые взрослые, получавшие ПХТ и ЛТ в детстве в связи с различными злокачественными новообразованиями, должны наблюдаться с интервалом в 6 мес [24]. При этом должна проводиться ан-

тропометрия (рост стоя и сидя, вес, оценка скорости роста), оценивается состояние пубертатного развития и функция щитовидной железы. Периодически необходимо определять костный возраст, проводить денситометрию, а также контролировать биохимические показатели крови.

При снижении процентильных показателей роста необходимо оценить функцию ГР. Уровень ИРФ-1 является скрининговым показателем, в сомнительных случаях проводятся стимуляционные тесты. Одни авторы рекомендуют больным, получавшим краниальное облучение, начинать заместительную терапию ГР при снижении скорости роста независимо от результатов исследования уровня ГР в крови, другие рекомендуют проведение стимуляционных тестов или определение суточной секреции ГР [21].

Наиболее распространенной является практика назначения ГР через 2 года после постановки диагноза при наличии снижения темпов роста [21]. В отличие от детей с идиопатической недостаточностью ГР, заместительная терапия у детей с опухолями мозга не дает выраженной прибавки SDS роста, а, как правило, позволяет поддерживать этот показатель на прежнем уровне [21]. Больные, получавшие КСО, имеют наихудший ростовой прогноз: практически никто из них не достигает 50-го процентиля конечного роста, и более, чем у половины из них он находится ниже 3-го процентиля, несмотря на терапию ГР [89]. Показатели конечного роста на фоне заместительной терапии ГР у больных с медуллобластомой по данным базы данных KIGS составляют $-1,9$ SD [68].

В настоящее время считается, что наилучшие ростовые показатели могут быть достигнуты при условии наиболее раннего определения группы риска по развитию возможной недостаточности ГР, начала терапии ГР в максимально ранние сроки с использованием аналогов гонадолиберина у определенной группы больных. Использование аналогов гонадолиберина у больных с опухолями мозга параллельно ГР дает улучшение конечного роста у получавших краниальное облучение на $+2,7$ SD, у получавших КСО — на $+0,9$ SD, хотя их применение усиливает диспропорциональность роста [29]. В последнее десятилетие стали использовать более высокие дозы ГР, не ниже $0,1$ Ед/кг массы тела или даже дозы, используемые обычно при терапии синдрома Тернера [68].

Безопасность использования ГР у больных, получавших терапию злокачественных новообразований, дискутируется до сих пор. Для доказательства безопасности заместительной терапии необходимы результаты проспективных контролируемых исследова-

ний, проведение которых невозможно по этическим причинам.

Известно, что при акромегалии, характеризующейся постоянно повышенными уровнями ГР и ИРФ-1, повышена частота встречаемости вторичных неоплазий, в частности — новообразований кишечника [62].

Другой причиной, вызывающей колебания в назначении ГР, является обнаружение рецепторов к ГР или других ГР-зависимых рецепторов в ткани опухоли, однако в основном это относится к менингиомам или глиомам высокой степени злокачественности [27]. В конце 1980-х гг. появились сообщения о повышенном риске развития лейкоза у больных, получавших ГР, однако последние эпидемиологические исследования этого не подтверждают [90].

Не было выявлено увеличения частоты рецидива опухоли при терапии ГР у больных с медуллобластомой, являющейся одним из самых злокачественных новообразований головного мозга [63]. Данные международных исследований также не подтверждают увеличения риска рецидива опухолей мозга при проведении заместительной терапии ГР [69].

У детей, получавших дозу облучения на диэнцефальную область более 35 Гр, необходимо также оценивать функцию других гормонов передней доли гипофиза. Из всех эндокринных нарушений недостаточность АКГГ является наиболее опасной и может развиваться через многие годы после лечения, особенно после ЛТ. При клинически явном гипокортицизме рекомендуется постоянное применение гидрокортизона, при субклиническом — препарат назначают на фоне стресса [92].

Даже при удовлетворительной компенсации дефицита ГР некомпенсированная дисфункция ЩЖ может приводить к снижению темпов роста [76]. Заместительная терапия левотироксином приводит к улучшению ростовых и когнитивных процессов у таких больных, что особенно важно для пациентов детского возраста [24]. Снижение прежде повышенного ТТГ до нормальных значений при проведении заместительной терапии левотироксином достоверно снижает риск развития рака ЩЖ у получавших облучение [73]. В связи с тем, что большинство новообразований ЩЖ не выявляется при обычном осмотре, наблюдение за пациентами, получавшими облучение на область шеи, должно включать в себя регулярные УЗИ-исследования [84].

При оценке половой функции оценивается развитие вторичных половых признаков, уровни ЛГ, ФСГ, половых стероидов, а также глобулина, связывающего половые стероиды. У женщин после менархе необходимо ведение менструального календаря; уровни ингибина А и прогестерона на 13–15 день по-

могут оценить лютеиновую функцию [55].

У мужчин для оценки функции герминативных клеток информативным является определение уровня ингибина Б или соотношение ингибина Б к ФСГ, это особенно важно для подростков, у которых затруднено получение эякулята для анализа. Было показано, что среди больных, получавших ЛТ и ПХТ, уровень ингибина В ниже 80 пг/мл и ФСГ более 10 Ед/л практически в 100 % случаев являются показателем спермы, содержащей менее 20 млн/мл сперматозоидов [67].

При вступлении больных, лечившихся в детстве от онкологических заболеваний, в репродуктивный возраст, особое значение приобретает консервация яйцеклеток и спермы. В литературе есть единичные сообщения о рождении здоровых детей от женщин, перенесших реимплантацию криоамороженной яичниковой ткани после ПХТ [53]. Обсуждается также возможная эффективность использования аналогов гонадолиберина для супрессии функции яичников во время облучения и перед ХТ у пациентов пубертатного и старшего возраста, основанная на том, что неделяющиеся клетки менее чувствительны к токсическим воздействиям.

Литература

1. Adan L., Trivin C., Sainte-Rose, et al. GH Deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5245–5251.
2. Arguelles B., Pozo B., Munoz M., et al. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4087–4091.
3. Arikoski P., Komulainen J., Riikonen P., et al. Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: A 1-year prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3174–3181.
4. Arlt W., Hove U., Muller B., et al. Frequent and frequently overlooked: treatment induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 498–506.
5. Bath L., Anderson H., Critchley H., et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 1838–1844.
6. Brauner R., Adan L., Souberbielle J., et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 130. — N 5. — P. 785–792.

7. *Brauner R., Rappaport R., Prevot P., et al.* A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. Vol. 68. — P. 346–351.
8. *Brecher M. L., Voorhes M. M., Ritchey A. K., et al.* Adult heights achieved by long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia (ALL) prophylaxis [abstract] // *Proc. Soc. Pediatr. Res.* — 1992. — N. 812. — P. 138.
9. *Castillo L. A., Craft A. W., Kernahan J., et al.* Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation for acute lymphoblastic leukaemia // *Med. Ped. Oncology.* — 1990. — Vol. 18. — P. 185–189.
10. *Chiarelli A. M., Marett 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. 150. — P. 245–254.
11. *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.
12. *Clayton P. E., Shalet S. M., Price D. A.* Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation // *Eur. J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 147, N. 7. — P. 597–601.
13. *Clayton P. E., Shalet S. M., Price D. A.* Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1989. — Vol. 17. — P. 92–96.
14. *Clayton P. E., Shalet S. M.* Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 11. — P. 226–228.
15. *Constine L. S., Donaldson S. S., McDougall I. R., et al.* Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53, N. 4. — P. 878–883.
16. *Constine L. S., Woolf P. D., Cann D. et al.* Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 87–94.
17. *Crowne E. C., Moore C., Wallace W. H., et al.* A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 36. — P. 59–68.
18. *Crowne E. C., Wallace W. H. B., Gibson S., et al.* Adrenocorticotropin and cortisol secretion in children after low dose cranial irradiation // *Clin. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 39. — P. 59–68.
19. *Dalton V. K., Rue M., Silverman L. B., et al.* Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2953–2960.
20. *Darzy K. H., Aimaretti G., Wieringa G., et al.* The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 95–102.
21. *Darzy K. H., Shalet S.* Radiation-induced growth hormone deficiency // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 59, Suppl. 1. — P. 1–11.
22. *De Vathaire F., Hawkins M., Campbell S., et al.* Second malignancies after a first cancer in childhood: temporal risk according to type of treatment // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1884–1893.
23. *Didcock E., Davies H. A., Didi M., et al.* Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13, N. 10 — P. 2503–2507.
24. *Duffner P. K.* Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors // *Neurologist.* — 2004. — Vol. 10, N. 6. — P. 293–310.
25. *Felner E. I., Thompson M. T., Ratcliff A. F., et al.* Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 137. — P. 21–24.
26. *Fisher D. A., Job J.-C., Preece M., et al.* Leukemia in patients treated with growth hormone // *Lancet.* — 1988. — P. i:1159–1160.
27. *Friend K. E., Radinsky R., McCutcheon I. E.* Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: Effect of a specific receptor antagonist // *J. Neurosurg.* — 1999. — Vol. 91. — P. 93–99.
28. *Gilsanz V., Carlson M. E., Roe T. F., et al.* Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia // *J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 117. — P. 238–244.
29. *Gleeson H. K., Stoeter R., Ogilvy-Stuart A. L., et al.* Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N. 8. — P. 3682–3689.
30. *Gleeson H. K., Walker B. R., Seckl J. R., et al.* Ten years on: safety of short synacten tests in assessing adrenocorticotropin deficiency in clinical practice // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N. 5. — P. 2106–2111.
31. *Groot-Loonen J. J., Otten B. J., vant'Hof M. A., et al.* Chemotherapy plays a major role in the inhibition of catch-up growth during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 96. — P. 693–695.
32. *Gurney J. G., Kadan-Lottick N. S., Packer R. J., et al.* Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, N. 3. — P. 663–673.
33. *Gurney J. G., Ness K. K., Stovall M., et al.* Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N. 10. — P. 4731–4739.

34. *Habrand J.-L., De Crevoisier R.* Radiation therapy in the management of childhood brain tumors // *Child's Nerv. Syst.* — 2001. — Vol. 17. — P. 121–133.
35. *Halton J. M., Atkinson S. A., Fraher L., et al.* Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1774–1783.
36. *Heikens J., Ubbink M. C., van der Pal H. P. J., et al.* Long-term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 2116–2121.
37. *Helseth E., Due-Tønnessen B., Wesenberg E., et al.* Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0–19 years): survival and performance // *Child's Nerv. Syst.* — 1999. — Vol. 15. — P. 451–455.
38. *Hewitt M., Weiner S. L., Simone J. V., et al.* Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. — Washington: Nat. Acad. Press, 2003.
39. *Hokken-Koelega A. C. S., Van Doorn J. W. D., Hohlen K., et al.* Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 33. — P. 577–582.
40. *Hoorweg-Nijman J. J. G., Kardos G., Roos J. C., et al.* Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukemia // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 237–244.
41. *Howell S. J., Shalet S. M.* Testicular function following chemotherapy // *Hum. Reprod. Update.* — 2001. — Vol. 7. — P. 363–369.
42. *Inskip P. D.* Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 568–573.
43. Joint Council for Clinical Oncology. Management of gonadal toxicity resulting from the treatment of adult cancer / Great Britain: Royal College of Physicians. — 1998.
44. *Kadan-Lottick N., Marshall J. A., Baron A. E., et al.* Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998 // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 138. — P. 398–904.
45. *Krichnamoorthy P., Freeman C., Bernstein M. L., et al.* Osteopenia in children who have undergone posterior fossa or craniospinal irradiation for brain tumors // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — Vol. 158. — P. 491–496.
46. *Lando A., Holm K., Nysom K., et al.* Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia: the significance of prophylactic cranial irradiation // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 21–25.
47. *Lannering B., Jansson C., Rosberg S., et al.* Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 280–287.
48. *Liesner R. J., Leiper A. D., Hann I. M.* Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N. 5. — P. 916–924.
49. *Littley M. D., Shalet S. M., Beardwell C. G., et al.* Radiation induced hypopituitarism is dose dependent // *Clin. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 31. — P. 363–373.
50. *Livesey E. A., Hindmarsh P. C., Brook C. G., et al.* Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours // *Br. J. Cancer.* — 1990. — Vol. 61. — P. 622–625.
51. *Lustig R. H., Post S. R., Srivannaboon K., et al.* Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 611–616.
52. *Meacham L. R., Gurney J. G., Mertens A. C., et al.* Body mass index in Long-term survivors of childhood cancer // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103, N. 8. — P. 1730–1739.
53. *Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T., et al.* Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 87, N. 2. — P. 418e7–418e15.
54. *Mithal N. P., Almond M. K., Evans K., et al.* Reduced bone mineral density in long-term survivors of medulloblastoma // *Br. J. Radiology.* — 1993. — Vol. 66. — P. 814–816.
55. *Muller J.* Impact of cancer therapy on the reproductive axis // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 59, Suppl. 1. — P. 12–20.
56. *Oberfield S. E., Sklar C., Allen J., et al.* Thyroid and gonadal function and growth of long-term survivors of medulloblastoma // *Late effects of treatment for childhood cancer / PNET*; Green DM De, ed. — New-York, 1992. — P. 55–59.
57. *Oberfield S. E., Soranno D., Nirenberg A., et al.* Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1996. — Vol. 150. — P. 589–592.
58. *Odame I., Duckworth J., Talsma D., et al.* Osteopenia, physical activity, and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2006. — Vol. 46, N. 3. — P. 357–362.
59. *Ogilvy-Stuart A. L., Clayton P. E., Shalet S. M.* Cranial irradiation and early puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 1282–1287.
60. *Ogilvy-Stuart A. L., Shalet S. M., Gattamaneni H. R.* Thyroid function after treatment of brain tumors in children // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 119. — P. 733–737.
61. *Ogilvy-Stuart A. L., Shalet S. M.* Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours // *Arch. Dis. Child.* — 1995. — Vol. 73. — P. 141–146.

62. Orme S. M., McNally R. J., Cartwright R. A., et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2730–2734.
63. Packer R. J., Boyett J. M., Janss A. J., et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: Use and effect on tumor control // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 480–487.
64. Papadakis V., Tan C., Heller G., et al. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 1996. — Vol. 18. — P. 272–276.
65. Pasqualini T., Diez B., Domene H., et al. Long-term endocrine sequelae after surgery, radiotherapy, and chemotherapy in children with medulloblastoma // Cancer. — 1987. — Vol. 59, N. 4. — P. 801–806.
66. Paulino A. C. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 53. — P. 543–547.
67. Petersen P. M., Andersson A. M., Rorth M., et al. Undetectable inhibin B levels in men after testicular irradiation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 213–215.
68. Ranke M. B., Price D. A., Lindberg A., et al. Final height in children with medulloblastoma treated with growth hormone // Hormone Research. — 2005. — Vol. 64. — P. 28–34.
69. Ranke M. B., Price D. A. Growth hormone treatment in children with malignant tumours in KIGS // Growth hormone therapy in KIGS: 10 years experience / Ranke M. B., Wilton P., eds. — Heidelberg: Johan Ambrosius Verlag, 1999. — P. 159–174.
70. Rappaport R., Brauner R., Czernichow E., et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1164–1167.
71. Rautonen J., Koskimies A. I., Siimes M. A. Vincristine is associated with risk azoospermia in adult male survivors of childhood malignancies // Eur. J. Cancer. — 1992. — N. 28(A). — P. 1837–1841.
72. Relander T., Cavallin-Stahl E., Garwicz S., et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer // Med. Pediatr. Oncol. — 2000. — Vol. 35. — P. 52–63.
73. Rivas M., Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis // Mol. Cell. Endocrinol. — 2003. — Vol. 213. — P. 31–45.
74. Roman J., Villaizan C. J., Garcia-Foncillas J. Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated with chemotherapy // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131. — P. 105–112.
75. Rose S. R., Danish R. K., Kearney N. S., et al. ACTH deficiency in childhood cancer survivors // Pediatr. Blood Cancer. — 2005. — Vol. 45. — P. 808–813.
76. Rose S. R., Lustig R. H., Pitukcheewanont P., et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4472–4479.
77. Rose S. R. Isolated central hypothyroidism in short stature // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 967–973.
78. Schmiegelow M., Feldt-Rasmussen U., Lange M., et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumour // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3149–3154.
79. Schmiegelow M., Lassen S., Poulsen H. S., et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: Growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in large population based study // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53. — P. 191–197.
80. Schmiegelow M., Lassen S., Poulsen H. S., et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2446–2452.
81. Shalet S. M., Beardwell C. G., Twomey J. A., et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood // J. Pediatr. — 1977. — Vol. 90. — P. 920–923.
82. Shalet S. M., Clayton P. E., et al. Growth and pituitary function in children treated for brain tumours or acute lymphoblastic leukaemia // Horm. Res. — 1988. — Vol. 30. — P. 53–61.
83. Shalet S. M., Gibson B., Swindell R., et al. Effects of spinal irradiation on growth // Arch. Dis. Child. — 1987. — Vol. 62. — P. 461–464.
84. Sigurdson A. J., Ronckers C. M., Mertens A. C. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study // Lancet. — 2005. — Vol. 365, N 9476. — P. 2014–2023.
85. Sklar C. A., Mertens A., Walter A., et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation // J. Pediatr. — 1993. — Vol. 123. — P. 59–63.
86. Sklar C. A. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer // Pediatr. Endocrinol. — 1997. — Vol. 44, N. 2. — P. 489–503.
87. Sklar C. A. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone reproduction // Med. Pediatr. Oncol. — 1999. — Vol. 33. — P. 2–8.
88. Stillman R. J., Schinfeld J. S., Schiff I., et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 139. — P. 62–66.
89. Sulmont V., Brauner R., Fontoura M., et al. Response to growth hormone treatment and final

height after cranial or craniospinal irradiation // *Acta. Paediatr. Scand.* — 1990. — Vol. 79. — P. 542–549.

90. *Swerdlow A. J., Reddingus R. E., Higgins C. D., et al.* Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4444–4449.

91. *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. — P. 3051–3055.

92. *Toogood A. A.* Endocrine consequences of brain irradiation // *Growth. Horm. IGF Res.* — 2004. — Vol. 14, Suppl. A. — P. S118–S124.

93. *Voorhess M. L., Brecher M. L., Glickman A. S., et al.* Hypothalamic-pituitary function of children with acute lymphoblastic leukemia after three forms of central nervous system prophylaxis // *Cancer.* — 1986. — Vol. 57. — P. 1287–1291.

94. *Wallace W. H. B., Shalet S. M., Lendon M., et al.* Male fertility in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemias // *Int. J. Androl.* — 1991. — Vol. 14. — P. 312–319.