

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА

*На правах рукописи*

**Губернаторова Екатерина Евгеньевна**

**«Эндокринные и репродуктивные последствия у пациентов, перенесших  
комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки и  
лейкозов в детстве. Диагностика и профилактика»**

14.01.02 – эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:  
Академик РАН, профессор, д.м.н. Мельниченко Г.А.**

Москва 2015

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
1. Литературный обзор .....	14
2. Поражение эндокринной системы после терапии онкологических заболеваний .....	19
2.1. СТГ-недостаточность .....	20
2.2. АКТГ-недостаточность .....	21
2.3. Вторичный гипотиреоз.....	21
2.4. Гипогонадизм после проведенного противоопухолевого лечения .....	22
3. Влияние спинального и локального облучения малого таза на функцию половых желез у женщин .....	26
4. Влияние спинального или локального облучения на функцию половых желез у мужчин .....	29
5. Влияние полихимиотерапии на репродуктивную систему мужчин и женщин .....	31
6. Влияние химиотерапии на репродуктивную систему женщин.....	32
7. Влияние химиотерапии на репродуктивную функцию мужчин.....	34
8. Методы диагностики нарушений репродуктивной системы после терапии онкологических заболеваний в детстве .....	38
9. Способы сохранения фертильности.....	41
9.1 Гонадопротекция у девочек и женщин.....	41
9.2 Гонадопротекция у мужчин, подвергающихся терапии онкологического заболевания.....	43
10. Исходы беременности после терапии онкологических заболеваний в детстве .....	44
11. Обсуждение литературного обзора.....	45
<b>Глава 2. Материалы и методы .....</b>	<b>47</b>

<b>Глава 3. Результаты исследования.....</b>	<b>60</b>
1. Распространенность нарушений репродуктивной системы у взрослых пациентов после лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.....	60
2. Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве .....	61
2.1 Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии ЗО ЗЧЯ .....	61
2.2 Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии ОЛЛ.....	79
2.3 Клинико-лабораторная характеристика нарушений репродуктивной системы у мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ .....	85
2.4 Клинико-лабораторная характеристика нарушений репродуктивной у мужчин после терапии ОЛЛ .....	96
2.5. Сравнение влияния дозы лучевой терапии и схемы ПХТ на развитие нарушений репродуктивной системы у женщин и мужчин, в отдаленном периоде после лечения ОЛЛ или ЗО ЗЧЯ.....	100
2.6. Оценка риска развития репродуктивных нарушений в зависимости от типа проводимого лечения.....	107
2.7. Оценка степени тревожности и депрессии у мужчин и женщин, перенёвших терапию по поводу онкологических заболеваний в детстве .....	109
<b>Глава 4 Обсуждение результатов.....</b>	<b>111</b>
<b>Выводы:.....</b>	<b>121</b>
<b>Практические рекомендации: .....</b>	<b>123</b>
<b>Список сокращений .....</b>	<b>124</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>125</b>

## Введение

### Актуальность

Одной из тенденций XXI века является стремительный рост онкологической заболеваемости как у взрослых, так и у детей. Лидирующее место среди злокачественных новообразований детского возраста занимают лейкозы и опухоли центральной нервной (ЦНС), составляющие 44,1 % и 18,1 % соответственно от всех онкологических образований. В России в 2012 году заболеваемость гемобластомами среди детского населения в возрасте от 0 до 15 лет составила 5,7 случаев на 100 000, прирост заболеваемости за 10 лет (в период с 2001 по 2012 гг.) превысил 15 %. Стандартизованный показатель заболеваемости гемобластомами у мальчиков - 5,8/100 000, что несколько выше, чем у девочек - 4,7 / 100 000 [5].

Опухоли головного мозга (ОГМ) встречаются у детей реже, чем гемобластоzy - 2,4 случая на 100 000 детского населения, но при этом занимают первое место из числа солидных опухолей детского возраста [1]. Среди злокачественных опухолей ЦНС у детей первое место занимает медуллобластома (МБ) до 38 %, далее следуют злокачественные глиомы и анапластическая эпендимома; в группе опухолей с низкой степенью злокачественности преобладают пилоидная астроцитома и краниофарингиома [2].

Благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики и стандартизированных протоколов комплексного лечения, более 75 % детей, перенесших онкологическое заболевание, успешно завершают лечение и переходят в длительную ремиссию [3]. При терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) пятилетняя выживаемость у детей составляет 88 % (CancerStats Childhood Cancer – Great Britain&UK, 2010), а при терапии медуллобластомы — 70 % [4]. В 2012 г. на учете в онкологических учреждениях Российской Федерации состояло 14 858 детей в возрасте 0-14 лет, из них 36,3 % наблюдались 5 и более лет [5].

Более 62 % пациентов, получавших в детстве лечение злокачественных новообразований, имеют какое-либо хроническое заболевание, связанное с

прохождением лечения онкологического заболевания. К их числу относятся эндокринные нарушения, кардиальные и легочные заболевания, вторичные злокачественные новообразования, иммунодефициты, изменения опорно-двигательного аппарата, нарушения роста у детей, снижение интеллекта [6], [7]. В исследовании Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS), проведенном с участием 3292 пациентов, получавших лечение онкологического заболевания в детстве, выявлено, что абсолютный риск развития патологии эндокринной системы в возрасте до 20 лет составляет 1000/100 000 человеко-лет, а в возрасте старше 20 лет — 400 /100 000 [8].

По данным Rauck AM, более 32 % людей, перенесших онкологические заболевания в детстве, вступают в брак. Невозможность реализовать репродуктивную функцию ведет к нарушению социальной адаптации и снижению качества жизни. У лиц, перенесших лечение злокачественного новообразования, риск развития гипогонадизма в 86 раз выше, чем в популяции [9]. У 6 % женщин гипогонадизм диагностируется сразу после окончания лечения злокачественного новообразования, еще у 8 % впоследствии развивается синдром преждевременной недостаточности яичников. По данным Tromp, более трети мужчин, получавших лечение онкологического заболевания в детстве, имеют повышенный уровень ФСГ и нарушение сперматогенеза [10]. Учитывая локализацию первичного опухолевого процесса при злокачественных образованиях задней черепной ямки (ЗО ЗЧЯ) и ОЛЛ, вероятность прямого воздействия основного заболевания на эндокринную систему минимальна. Главный повреждающий эффект на эндокринную систему ассоциирован с лучевой и полихимиотерапией (ПХТ). По данным литературы, краниальное облучение (КО) в дозе 18-24 Гр может вызывать преждевременное половое развитие (ППР), а увеличение дозы до 30-50 Гр в 30 % приводит к вторичному гипогонадизму. Облучение органов малого таза и ПХТ достаточно часто приводит к непосредственному (первичному) поражением половых желез, как у мужчин, так и у женщин [11].

Большинство зарубежных исследований, посвящённых отдаленным последствиям терапии злокачественных новообразований в детстве, обладают

большой мощностью выборки и большим периодом наблюдения, однако при анализе используются смешанные группы пациентов с различными локализациями и гистологическими вариантами опухолевого процесса. Таким образом, невозможно оценить последствия терапии отдельно взятой опухоли или протокола лечения. В силу того, что с течением времени протоколы терапии меняются и в различных странах имеются существенные различия в схемах ПХТ и дозах облучения, анализ отдаленных последствий должен быть специфичен для каждой нозологической формы и протокола лечения. До настоящего времени в России не проводилось крупномасштабных исследований, посвященных отдаленным последствиям терапии злокачественных новообразований в детстве. Имеются единичные публикации, касающиеся влияния лучевой терапии (ЛТ) на щитовидную железу при лечении лимфомы Ходжкина. Н.А. Мазеркиной проанализированы эндокринные нарушения у детей с медуллобластомой после комплексного лечения [12]. Это исследование проводилось среди детей и подростков в возрасте до 19 лет и не оценивало состояние эндокринной и репродуктивной системы у взрослых после перенесенного лечения медуллобластомы (МБ) в детстве [13].

Настоящее исследование не имеет аналогов в отечественной научной литературе и представляет научный и практический интерес в отношении выявления последствий терапии злокачественных образований задней черепной ямки (ЗО ЗЧЯ) и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) на эндокринную и репродуктивную систему.

**Цель настоящего исследования** — оценка состояния репродуктивной системы у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу злокачественных образований задней черепной ямки и острых лимфобластных лейкозов в детстве.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить распространенность нарушений репродуктивной системы у взрослых пациентов после лечения по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве;
2. Дать клинико-лабораторную характеристику изменениям репродуктивной системы после лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве;
3. Исследовать влияние дозы лучевой терапии и схемы полихимиотерапии на развитие нарушений репродуктивной системы;
4. Оценить риск развития нарушений репродуктивной системы в зависимости от схемы проводимой схемы терапии.

### **Научная новизна проведённого исследования**

Впервые в отечественной практике проведена работа по оценке отдаленных репродуктивных и эндокринных последствий у взрослых пациентов, перенесших в детском возрасте лечение ЗО ЗЧЯ или ОЛЛ. Выявлена высокая частота репродуктивных и эндокринных нарушений после комбинированной терапии злокачественных опухолей вне гипоталамо-гипофизарной локализации.

Впервые дана подробная клинико-лабораторная характеристика поражения репродуктивной системы у взрослых мужчин и женщин, перенесших лечение ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детском возрасте. Доказана ведущая роль первичного поражения половых желез.

Впервые проведен сравнительный анализ отдаленных репродуктивных и эндокринных последствий схем терапии ЗО ЗЧЯ по протоколу «М-2000 поддерживающая» и «М-2000 цикловая». Дана оценка риска поражения репродуктивной системы в зависимости от проводимого лечения.

### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность нарушений репродуктивной системы у пациентов, перенёсших в детстве лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки, составляет 88,6 %, а перенесших лечение острого лимфобластного лейкоза - 30,4 %.

2. Гонадотоксичность терапии определяется как дозой краниального облучения, так составом и дозой полихимиотерапии, а также выбором протокола лечения. Комбинированная терапия злокачественных опухолей задней черепной ямки обладает большей гонадотоксичностью, чем терапия острых лимфобластных лейкозов.
3. Уровень гонадотропных гормонов не является показательным в диагностике поражений репродуктивной системы у пациентов после терапии злокачественных новообразований задней черепной ямки и острых лимфобластных лейкозов.
4. После терапии злокачественных образований задней черепной ямки повышается абсолютный риск развития аменореи, снижения овариального резерва у женщин и снижения объёма яичек у мужчин.

### **Практическая значимость**

1. В настоящем исследовании изучены основные клиничко-лабораторные нарушения эндокринной и репродуктивной системы у взрослых, в отдалённом периоде после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.
2. Отмечена высокая частота эндокринной патологии (поражение щитовидной железы (гипотиреоз, узловой зоб), недостаточность гормона роста и вторичная надпочечниковая недостаточность) у мужчин и женщин, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве.
3. Выявлена высокая распространенность поражений репродуктивной системы, которая определяет необходимость проведения активного обследования с целью своевременной диагностики онкологом, эндокринологом, гинекологом и андрологом репродуктивных нарушений у пациентов, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.
4. Показана малая информативность исследования уровня гонадотропинов у пациентов, перенёсших краниальное облучение. В качестве основного диагностического критерия поражения репродуктивной системы у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве рекомендовано



использование антимюллерового гормона и ингибина В в сочетании с оценкой овариального и тестикулярного объема.

5. Учитывая высокий риск поражения репродуктивной системы при терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, рекомендовано применение гонадопротекции до начала лечения всем пациентам, подвергающимся терапии по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве.

### **Список работ, опубликованный по теме диссертации**

1. Репродуктивная система женщин после терапии опухолей головного мозга и лейкозов в детском и юношеском возрасте/ Е.Е. Губернаторова и др. // «Проблемы репродукции». — 2013. — № 19. С. 39-42.
2. Нарушение репродуктивной функции у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // «Проблемы эндокринологии». 2014 . т. 60 № 1. С.18-23.
3. Effects of cranial and craniospinal irradiation on reproductive system of women childhood cancer survivors / Gubernatorova and others// Gynecological Endocrinology 2012, Vol. XXXIV (No. 1). 2012 Gennaio–Febbraio. P. 197-199.
4. Reproductive status in women after treatment for brain tumor and leukemia in childhood. / E. Gubernatorova and others// — 2013. Human Reproduction № XXXV. №1. P. 213-215.
5. Амбулаторное консультирование женщин, получавших в детстве лечение по поводу опухолей головного мозга / Е.Е Губернаторова и др. // Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья: сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. — Москва, 23 марта 2012 г. — С. 194-196.
6. Influence of cranial and craniospinal irradiation in childhood on reproductive system of women and men cancer survivals / Gubernatorova and others//15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012)

Florence, Italy 5-9 May 2012. — Endocrine Abstracts (May 2012 Vol.29). — P.1288.

7. Гипогонадизм после краниального и краниоспинального облучения по поводу онкологических заболеваний в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // Современные технологии в эндокринологии: VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием. — Москва, 27-31 мая 2012. — С. 486-487.
8. Отдаленные репродуктивные последствия у мужчин и женщин, перенесших в детском возрасте краниальное или краниоспинальное облучение /Е.Е. Губернаторова и др.// Проблемы репродукции. Специальный выпуск. VI Международный конгресс по репродуктивной медицине. – 2012. – С. 131-132.
9. Эндокринные последствия краниального и краниоспинального облучения в детском и молодом возрасте / Е.Е. Губернаторова и др. // I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам, III Всероссийская конференция по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». — Москва 21-23 июня 2012. - С. 16.
10. Градация эндокринных и репродуктивных последствий в соответствии со шкалой СТС (Common Toxicity Criteria) у пациентов, перенёсших в детском и молодом возрасте лечение по поводу острых лейкозов и опухолей задней черепной ямки / Е.Е. Губернаторова и др. // «Научная дискуссия: вопросы медицины»: материалы II международной заочной научно-практической конференции . — Москва: Международный центр науки и образования, 2012. — С. 14-24.
11. Репродуктивное здоровье мужчин, перенёсших комплексную терапию опухолей головного мозга и лейкозов в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // Материалы научно-практической конференции «Фундаментальная и практическая андрология». 13 октября 2012

12. Репродуктивное здоровье мужчин и женщин, перенёсших комплексную терапию опухолей головного мозга и лейкозов в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // Материалы первого национального репродуктивного форума «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации». Ростов-на-Дону, 18-19 октября 2012.
13. Reproductive outcome in men and women childhood brain tumors and leukemia survivals / E. Gubernatorova and others // Endokrinologie - Querschnittsfach der Medizin Abstracts. — Dusseldorf, 2013.
14. Carbohydrate and metabolic abnormalities in adult survivors of youth brain tumors / E. Gubernatorova and others // Abstract book of 81st European Atherosclerosis Society Congress. Leon, 2013.
15. Овариальный резерв и репродуктивные последствия у женщин, перенёсших в детском возрасте терапию опухолей головного мозга и острых лимфобластных лейкозов / Е.Е. Губернаторова и др. / Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: I научно-практическая конференция 4-7 июня 2013. С 51-53.

#### **Стендовые доклады:**

1. Гипогонадизм после краниального и краниоспинального облучения по поводу онкологических заболеваний в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // Современные технологии в эндокринологии: VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием. Москва, 27-31 мая 2012 г. С. 486-487.
2. Carbohydrate and metabolic abnormalities in adult survivors of youth brain tumors. / E. Gubernatorova and others // Abstract book 81<sup>st</sup> European Atherosclerosis Society Congress. 2-5 June, 2013, Lyon, France.
3. Эндокринные последствия краниального и краниоспинального облучения в детском и молодом возрасте / Е.Е. Губернаторова и др. // I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам,

III Всероссийская конференция по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». Москва 21-23 июня 2012.

4. Reproductive status in women after treatment for brain tumor and leukemia in childhood / E. Gubernatorova and others // 15th Congress 2013 Venice, Italy Human Reproduction, Venice

**Устные доклады:**

1. Effects of cranial and craniospinal irradiation on reproductive system of women childhood cancer survivals / E. Gubernatorova and others // 15 Isge World Congress of Gynecological Endocrinology 07/03/12 - 10/03/12, ITALY, Firenze
2. Reproductive outcome in men and women childhood brain tumors and leukemia survivals / E. Gubernatorova and others // 54 Annual Meeting of the German Endocrine Society, Düsseldorf from 13th – 16th March 2013.
3. Репродуктивное здоровье мужчин, перенёсших комплексную терапию опухолей головного мозга и лейкозов в детстве / Е.Е. Губернаторова и др.//Конференция «Фундаментальная и практическая андрология». 13 октября 2012.
4. Репродуктивное здоровье мужчин и женщин, перенёсших комплексную терапию опухолей головного мозга и лейкозов в детстве / Е.Е. Губернаторова и др.// Материалы первого национального репродуктивного форума «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации». - Ростов-на-Дону, 18-19 октября 2012.
5. Овариальный резерв и репродуктивные последствия у женщин, перенёсших в детском возрасте терапию опухолей головного мозга и острых лимфобластных лейкозов. / Е.Е. Губернаторова и др.//

Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: I научно-практическая конференция,- Москва, 4-7 июня 2013.

6. Ovarian reserve after complex treatment for post cranial fossa tumors in childhood. / E. Gubernatorova and others //The 3d world congress of the international society for fertility preservation 6-9 november 2013.
7. Reproductive disturbances and risk of hypogonadism in men and women after treatment for brain tumors and leukemia in childhood / E. Gubernatorova and others// 16th YARE Meeting Hamburg, 10th-12th October 2014.

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 основных глав, 4 клинических примеров, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 11 рисунком и 18 таблицами. Библиография включает 213 литературных источников, в том числе 27 на русском и 186 на иностранных языках.

## 1. Литературный обзор

### 1. Введение

В последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, как среди взрослых, так и среди детей. В России в 1991 году распространенность онкологических заболеваний среди детей составила 9,2 на 100 000 детского населения, а в 2012 году показатель детской заболеваемости ЗО достиг 12,22 на 100 000 детского населения [14], [5]. Аналогичные тенденции роста отмечаются во всем мире. По данным American Cancer Society за последние 36 лет (с 1975 года по 2011) прирост заболеваемости ЗО составил 21 % [<http://www.cancer.org>].

Лидирующее место среди ЗО у детей и подростков (от 0 до 15 лет) занимают лейкозы и опухоли ЦНС. Их удельная доля в структуре детской онкологической заболеваемости составляет 44,1 % и 18,1 % соответственно.

В России в 2012 году инцидентность гемобластозов среди детского населения в возрасте от 0 до 15 лет составила 5,7 случая на 100 000 детского населения, прирост заболеваемости за 10 лет (с 2002 по 2012 гг.) - 19,4 %. На территории Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости гемобластомами у мальчиков составляет 6,6 на 100 000 детского населения, что несколько выше, чем у девочек - 4,8 на 100 000 [5].

Среди гемобластозов по распространенности на первом месте стоит ОЛЛ. Заболеваемость детей в возрасте до 14 лет ОЛЛ составляет 4,34 на 100 000 детского населения [5]. Опухоли ЦНС занимают второе место, составляя 17,0 % от всех выявленных новообразований у детей. Заболеваемость опухолями головного мозга — 2,4/100 000 детского населения. Ежегодно в России регистрируется около 600 новых случаев.

Прорыв, совершённый в области детской онкологии за последние десятилетия, позволил значительно улучшить результаты лечения. По данным American Cancer Society, в 2013 году общая смертность от онкологических заболеваний в США по сравнению с 1991 годом снизилась на 20 %. Пятилетняя

выживаемость среди детей, перенесших онкологическое заболевание, в настоящее время составляет 75 % [15], в то время как в 1975 г. этот показатель составлял всего 55,6 %. В России в течение 21 года (с 1992 по 2011 год) смертность от онкологических заболеваний среди детей уменьшилась с 7,0 до 3,9 на 100 000 детского населения.

Лейкемии – гетерогенная группа наиболее распространенных у детей новообразований с первичной локализацией процесса в костном мозге. ОЛЛ – наиболее распространенный тип лейкемии среди детей. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на 3-4 года. Основные принципы лечения ОЛЛ у детей были разработаны в США еще в конце 60-х годов XX века. Они включали в себя индукцию ремиссии с помощью винкристина и стероидных препаратов, а также эндолюмбальное введение метотрексата и краниальное облучение с целью профилактики нейролейкемии. В качестве поддерживающей терапии в ремиссии применялись 6-меркаптопурин и метотрексат. Включение в 80-х годах в схему лечения пациентов с ОЛЛ лучевой терапии и стандартизированной химиотерапии, а также распределение пациентов по группам риска привели к резкому росту пятилетней выживаемости. В 90-х годах XX века применялись несколько протоколов терапии ОЛЛ: BFM, AIEOP, CCG, NOPHO, DFCl. Бессобытийная выживаемость при использовании этих протоколов составляла от 63 до 81,5 % [16].

Длительное время стандартом лечения ОЛЛ в России был разработанный в Германии протокол BFM-90, который включал в себя применение полихимиотерапии (даунорубицин, винкристин, L-аспарагиназа, меркаптопурин, МТХ, цитарабин), а также в группах стандартного и высокого риска — краниального облучения в дозе 12 Гр. На данный момент бессобытийная выживаемость в России среди детей после терапии ОЛЛ составляет 75 % [17].

Среди нозологических форм опухолей головного мозга у детей преобладают медуллобластомы, затем следуют астроцитомы и эпендимомы [18]. Около 45 % всех первичных ОГМ на момент диагностики имеют метастазы в другие отделы ЦНС.

Термин «медуллобластома», как морфологический диагноз для ЗО ЗЧЯ, локализованной в IV желудочка и мозжечка, впервые использовали П. Бейли и Х. Кушинг в 1925 году, когда описали полипотентную эмбриональную опухоль [19]. В соответствии с действующей классификацией ВОЗ 1993 году, МБ отнесена в группу эмбриональных опухолей.

В начале XX века единственным способом лечения МБ было хирургическое удаление опухоли. Эффективность оперативного вмешательства оказалась крайне низка: трехлетняя выживаемость составила 1 случай на 63 больных [20].

До конца 1970-х годов ведущим методом лечения МБ у детей было хирургическое удаление опухоли в сочетании с лучевой терапией (КО в дозе 30–35 Гр и дополнительное облучение ЗЧЯ в дозе 20 Гр). Однако уровень пятилетней выживаемости оставался низким и не превышал 30 %. Даже при радикальном удалении опухоли и облучении всех отделов ЦНС доля выживших не превышала 35 % [21]. В течение длительного времени применение системной ПХТ при лечении ОГМ считалось нецелесообразным и малоэффективным. Гематоэнцефалический барьер считался непроницаемым для химиотерапевтических препаратов. Позже было доказано, что гематоэнцефалический барьер нарушен при многих ОГМ и не является препятствием для проникновения препаратов химиотерапии.

В настоящее время известно более 20 химиопрепаратов, эффективных при лечении ОГМ. Среди них производные нитрозомочевины, прокарбазин, гидроксимочевина, декарбазин, метотрексат, цитозин-арабинозид, блеомицин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, тенипозид, а также винкаалкалоиды и препараты платины. Наиболее эффективными и часто применяющимися при терапии детских онкологических заболеваний являются циклофосфан, вепезид и препараты платины [22, 23].

С 1990-х гг. в составе комплексного лечения медуллобластомы стали использовать ПХТ, что позволило увеличить безрецидивную выживаемость до 88 %, особенно в группах пациентов с высоким риском рецидива [24]. В тоже время данная терапия имеет ряд нежелательных последствий. В последнее время



основным критерием при выборе лечения является определение степени риска и возможности проведения лечения в максимально щадящем режиме с сохранением его эффективности. Стратификация риска проводится на основании данных о возрасте пациента, стадии онкологического процесса по Чангу [25] и радикальности проведенного оперативного вмешательства. Пациенты старше трех лет, без метастазов и с объемом остаточной опухоли после оперативного вмешательства по данным МРТ менее 1,5 см, относятся к группе стандартного риска, остальные — к группе высокого риска.

На данный момент лечение МБ в России проводится преимущественно по протоколам M-2000, HIT-91 и St.Jude. Протокол M-2000 был разработан в 2000 году для лечения больных старше трех лет. В соответствии с ним больные из группы стандартного риска получают либо только стандартную ЛТ, которая включает в себя КСО, либо КСО на фоне параллельной ПХТ (еженедельное введение винкристина и однократное введение ломустина). КСО состоит из облучения головного и спинного мозга в дозе 36 Гр и буст прицельно на область ЗЧЯ в дозе 54 Гр [26]. После хирургического лечения и облучения пациентов группы высокого риска распределяют на получающих цикловую или поддерживающую терапию. Цикловая терапия включает в себя винкристин, циклофосфамид, цисплатин, и этопозид в течение четырех циклов с перерывом в 1,5 недели, при поддерживающей ПХТ винкристин, цисплатин, циклофосфамид 8 циклов с перерывом в 3 недели [27].

Пик заболеваемости МБ приходится на возраст четыре года. Менее 30 % случаев — на возраст старше 15 лет [28]. При этом следует отметить, что у мальчиков медуллобластома встречается в 1,5 раза чаще, чем у девочек, за исключением возраста до 3 лет, когда частота заболеваемости практически не зависит от пола [29].

Достижения в области детской онкологии в последние десятилетия позволили значительно улучшить выживаемость пациентов. По данным Oeffinger, к началу XXI века в США число людей, получавших терапию онкологических заболеваний в детском и молодом возрасте, превысило 270 000 человек, причем

среди проживших пять и более лет 24,4 % перенесли ОЛЛ, 18,5 % – ОГМ, 14,2 % – злокачественную лимфому, 4,8 – 7,7 % опухоль мягких тканей, костей и почек [30]. По данным исследования EUROCORE-5, общая пятилетняя выживаемость после терапии онкологических заболеваний в детстве в странах Европы составляет 79,1 %, после терапии опухолей ЦНС варьирует от 70 до 82 % в зависимости от региона [31].

Увеличение выживаемости тесно связано с количеством отдаленных последствий лечения онкологических заболеваний. В период становления детской онкологии как научной дисциплины основной целью было излечение пациента любой ценой, то с развитием лечебных методик большое значение стал иметь учет отдаленных последствий терапии основного заболевания. На сегодняшний день результаты различных режимов лечения оцениваются не только по показателям выживаемости, но и по отсроченным последствиям и влиянию на качество жизни пациента.

Применение в схеме терапии сочетания оперативного лечения, КО, КСО, а также ПХТ приводит к суммации нежелательных эффектов и к расширению спектра возможных последствий. По данным Oeffinger, в течение 30 лет после постановки диагноза онкологического заболевания, у 73 % пациентов разовьется хотя бы одно хроническое заболевание, ассоциированное с проведенным противоопухолевым лечением, у 42 % из них — угрожающее жизни состояние или смерть от осложнений противоопухолевой терапии [32]. К таким осложнениям относятся: заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органов дыхательной и эндокринной систем, вторичные злокачественные образования, иммунодефицит, нарушения роста, снижение интеллекта [9, 33, 7]. Осложнения противоопухолевой терапии могут развиваться как на фоне лечения или сразу после него, так и спустя годы после его окончания. Более 40 % пациентов, получавших лечение по поводу онкологического заболевания, имеют отдаленные изменения эндокринной системы [34, 35]. По данным Shalitin S, у 57 % пациентов, получавших лечение ОГМ, отмечены различные эндокринные нарушения [36, 37].

## 2. Поражение эндокринной системы после терапии онкологических заболеваний

Поражение эндокринной системы после терапии онкологических заболеваний может происходить за счет разных механизмов.

Внутричерепная гипертензия часто является следствием интракраниального роста опухоли, может привести к временному нарушению функции гипофиза, однако данное состояние проходит после удаления опухоли [38, 39]. Краниальное облучение может вызвать частичную или полную потерю функций гипофиза (таблица 1). Спинальное облучение и полихимиотерапия нередко осложняются первичным поражением половых желез.

На эндокринную систему оказывает влияние ионизирующее излучение и проводимая ПХТ. При проведении КО тропные функции гипофиза могут выпадать в следующей последовательности — соматотропная, гонадотропная, кортикотропная и тиреотропная функция.

*Таблица 1*

### Влияние дозы облучения на развитие недостаточности функции гипофиза

Доза краниального облучения	Недостаточность функции гипофиза	Распространённость осложнения и время его развития после ЛТ	Источник информации
18-24, Гр	СТГ-дефицит	у 90 % 4 года	Laughton SJ, 2008 [40], Ogilvy-Stuart AL, 1994 [41] Мазеркина Н А, 2007 [12]

	Преждевременное половое созревание у девочек	10-20 % менее 5 лет	Armstrong GT, 2009 [42] Ogilvy-Stuart AL, 1994 [41]
30-50, Гр	Вторичный гипогонадизм	20-30 % 5 лет	Armstrong GT, 2009 [42]
	СТГ -дефицит	В течение 5 лет у 90 % пациентов	Laughton SJ, 2008 [40]
	ТТГ- дефицит	У 23 % пациентов в течение 4 лет	Laughton SJ, 2008 [40]
	АКТГ-дефицит	38 % в течение 4 лет	Patterson B., 2009 [43] Laughton et al. 2008 [40]
	Гиперпролактинемия	75 % взрослых пациентов У 30 % детей	Constine LS, 1993 [44]
Более 50, Гр	Пангипопитуитаризм	30-60 %, 10 лет	Darzy KH, 2009 [45]

## 2.1. СТГ-недостаточность

Большинство исследований указывает на то, что соматотропная функция гипофиза является наиболее радиочувствительной [40, 46]. В работе Noorda E. были изучены показатели конечного роста у 285 взрослых, получавших в детстве лечение различных ЗО. Снижение конечного роста ниже 3 процентиля отмечалось у 20 % пациентов. Относительный риск (ОР) низкого роста был в шесть раз выше у пациентов, получавших КСО, в четыре раза — после КО [47].

Н.А. Мазеркиной было обследовано 116 больных в возрасте  $12,6 \pm 3,8$  лет с МБ, получавших ранее лечение по протоколу М-2000 (хирургическое удаление опухоли, КСО 35 Гр с бустом на область ЗЧЯ в дозе 20 Гр и ПХТ). Среди выявленных эндокринных нарушений наиболее часто встречалась СТГ-недостаточность, которая была диагностирована у 84 % больных [12].

Дефицит гормона роста является дозозависимым. По данным Oglivy-Stuart при дозе КО в 18 Гр может отмечаться дефицит СТГ [41]. Развитие СТГ-недостаточности также зависит от времени, прошедшего с момента окончания лечения. В исследовании Laughton S.J. показано, что недостаточность гормона роста возникает в течение пяти лет у большинства пациентов, получавших облучение в дозе 30 Гр и выше [40].

## **2.2. АКТГ-недостаточность**

Вторичная надпочечниковая недостаточность может возникать как следствие КО в дозе более 30 Гр [43, 48].

В исследовании Laughton у 38 % детей, получавших облучение эмбриональных ОГМ в дозе 44 Гр, через четыре года после окончания лечения была выявлена надпочечниковая недостаточность [40]. Частота выявления вторичной надпочечниковой недостаточности возрастает с увеличением длительности ремиссии. В исследовании Armstrong распространенность АКТГ дефицита через пять лет после окончания лечения у детей низкодифференцированной глиомы составила 12 %, через 10 лет — 22 %, через 15 лет — 26 % [49].

## **2.3. Вторичный гипотиреоз**

Тиреотропная функция гипофиза нарушается при дозе облучения 30-40 Гр и более. При обследовании детей, получавших облучение эмбриональных опухолей ЦНС, через четыре года после лечения вторичный гипотиреоз был выявлен у 23 % обследованных [40].

Вопрос о влиянии химиотерапевтических препаратов на секрецию ТТГ до сих пор остается открытым. До недавнего времени в литературе не было данных о влиянии ПХТ на тиреотропную функцию гипофиза у пациентов, перенёсших в детстве лечение по поводу онкологических заболеваний [50, 51]. В исследованиях последних лет сообщается о развитии вторичного гипотиреоза у пациентов, получавших лечение ОЛЛ только с использованием ПХТ [52].

Щитовидная железа является одним из наиболее радиочувствительных органов в организме. Гипотиреоз развивается не только при прицельном облучении щитовидной железы, но и при облучении области головы и шеи, а также при спинальном облучении. Первичный гипотиреоз может быть результатом рассеянного излучения при ЛТ. У 39 % пациентов, получавших в детстве ЛТ на область головы и шеи, развивается гипотиреоз с уменьшенным объемом щитовидной железы и отсутствием антител к тиреопероксидазе [53]. Первичный гипотиреоз диагностируется у 15,3 % пациентов после лечения в детстве опухолей ЦНС и только у 5,2 % пациентов, получавших лечение ОЛЛ [54].

Пациенты, получавшие КО или КСО, имеют повышенный риск узловых образований щитовидной железы, в том числе и злокачественных. Процент узлов щитовидной железы, содержащих злокачественные клетки, у людей после КСО достигает 40 % [55]. После проведенной ЛТ на область головы и шеи относительный риск развития рака щитовидной железы составляет 18 % [56]. Суммарная очаговая доза на область шеи более 30-32 Гр вместе с женским полом и пубертатным возрастом считаются факторами риска развития рака щитовидной железы после проведенной терапии по поводу лимфомы [57, 58].

Большинство выявленных после ЛТ случаев рака щитовидной железы морфологически относятся к высокодифференцированным вариантам с неагрессивным течением, таким как папиллярный и фолликулярный рак [59].

#### **2.4. Гипогонадизм после проведенного противоопухолевого лечения**

Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную систему представляет особый интерес.

В процессе терапии наиболее распространенных онкологических заболеваний у детей поражение репродуктивной системы может происходить на разных уровнях. Применение КО при лечении опухолей ЗЧЯ и профилактике нейрорлейкемии при ОЛЛ может приводить к поражению гипоталамо-гипофизарной оси, что проявляется развитием вторичного гипогонадизма и задержкой или, реже, преждевременным половым развитием. При спинальном облучении у девочек в область облучения нередко попадают яичники, что приводит

к развитию первичного гипогонадизма. ПХТ, в свою очередь, оказывает прямое гонадотоксическое действие.

Дети, получающие КО, находятся в группе риска по развитию дефицита гонадотропных гормонов [60]. Под воздействием ионизирующего излучения может повреждаться как непосредственно ткань гипофиза, так и гипоталамус. Прямое облучение гипоталамо-селлярной области хорошо изучено и практически всегда приводит к гипопитуитаризму [61]. Облучение всего головного мозга также может повреждать гипоталамо-гипофизарную ось. По данным многих авторов, вторичный гипогонадизм после проведения КО не является единственным нарушением, и, как правило, сочетается с выпадением других тропных функций гипофиза [62, 42, 62]. Распространенность вторичного гипогонадизма составляет от 5 до 61 % среди взрослых пациентов, получавших облучение по поводу ОГМ [63]. Столь разные показатели можно объяснить применением разных схем и доз КО. На развитие вторичного гипогонадизма после КО влияют несколько факторов: доза, режим облучения и возраст пациента на момент терапии.

Нейротоксичность схемы облучения зависит от суммарной фракционной дозы и времени между блоками терапии, за которое ткань может восстановиться. Для уменьшения воздействия на здоровые ткани в большинстве схем используется доза не более 2 Гр за один раз и не более пяти фракций в неделю. Фракционное облучение более 2 Гр (при той же суммарной дозе) вызывает большее поражение, ткани опухоли и здоровой ткани [64]. Стандартной схемой, используемой при лечении ОГМ, является облучение в суммарной дозе 30-50 Гр на протяжении 3-5 недель. Патофизиология лучевого поражения клеток гипоталамо-гипофизарной системы остается плохо изученной, большинство заключений сделано на основании клинических наблюдений, небольшая доля исследований проводилась на экспериментальных животных. В работе Chieng экспериментально показано уменьшение кровотока в гипоталамической области, что является основной причиной развития гипоталамо-гипофизарных нарушений после проведения КО. Уровень кровотока не имел статистически достоверной разницы в период от полугода до пяти лет с момента получения облучения, что в свою очередь не

объясняет нарастание явлений недостаточности тропных функций гипофиза [65]. Объективные доказательства прямого поражения нейронов представлены в работе Hochberg, который изучал влияние лучевого воздействия на культуру клеток ткани гипофиза крысы. Наиболее чувствительными к воздействию радиации оказались соматотрофы, при этом максимальную устойчивость продемонстрировали гонадотрофы и тиреотрофы [66].

После интенсивных схем ЛТ (более 60 Гр) при назофарингиомах или опухолях основания черепа выявляются множественные нарушения тропных функции гипофиза [67, 68, 69,70]. Данные литературы о пороговой дозе для развития недостаточности секреции гонадотропинов разнятся. Большинство авторов сходятся во мнении, что выпадение гонадотропной функции гипофиза может развиваться при КО в дозе более 30-40 Гр [71, 63, 73, 74, 75, 42, 62]. Клинически значимый вторичный гипогонадизм при длительном наблюдении выявляется у 20-50 % пациентов, подвергавшихся облучению в дозе более 30 Гр [76, 77].

Проявление дефицита гонадотропинов может варьироваться от субклинических нарушений, которые возможно выявить только с помощью провокационной пробы с гонадотропин-релизинг гормоном, до выраженных нарушений, проявляющихся гипогонадизмом и бесплодием. Chen показал изменение соотношения ЛГ/ФСГ уже через 1 месяц после высокодозного облучения [70]. Клинически значимый гипогонадизм проявляется позже. Lam с соавторами в своей работе установили уменьшение стимулированного уровня ЛГ (при нормальном базальном) в период от первого года до пяти лет после облучения. По прошествии года уровни стимулированного и базального ФСГ снизились. Ответ ФСГ в пробе с гонадорелином был значительно ниже через 3-5 лет, чем через год. Авторы предполагают, что снижение секреции ЛГ и ФСГ в течение первого года после облучения связано с нарушением ритма секреции гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамуса, а последующее снижение уровней ЛГ и ФСГ — с уменьшением амплитуды секреции релизинг-гормона [78].



В исследовании British Childhood Cancer Survivor Study наступление менархе после 16 лет использовалось как маркер гипогонадотропного гипогонадизма. У 10,6 % девочек, получавших лечение злокачественных опухолей ЦНС (средний возраст на момент лечения - 7 лет), было выявлено позднее наступление менархе. Факторами риска оказались доза облучения головного мозга более 50 Гр и возраст на момент лечения старше 10 лет [42].

Bath с соавторами исследовал гонадотропную функцию у 12 женщин, получавших профилактическое КО в дозе 18-24 Гр по поводу ОЛЛ, проводя сравнение с гонадотропной функцией здоровых женщин. Несмотря на своевременное половое развитие и нормальную менструальную функцию, у всех 12 пациенток были отмечены снижение абсолютного уровня ЛГ, импульсной секреции ЛГ и укорочение лютеиновой фазы менструального цикла [79].

Green с соавторами показал, что у женщин, подвергавшихся в детстве облучению гипоталамо-гипофизарной системы в суммарной дозе 30 Гр, реже наступают беременности по сравнению с их родными сестрами [62].

Пациенты, получавшие высокие дозы КО, находятся в группе риска по наступлению преждевременного полового развития (ППР). Во многих работах есть указание на наличие связи между проведением КО в дозе 18-24 Гр по поводу ОЛЛ и развитием преждевременного полового созревания [80, 81, 82]. КО в дозе более 50 Гр до наступления менархе повышает риск наступления раннего полового созревания в 12 раз.

Возраст девочек менее 5 лет на момент получения КО связан с четырехкратным увеличением риска преждевременного полового созревания [42,51]. Более того, КО-облучение в анамнезе – это фактор риска бесплодия. По данным разных авторов, высокий риск бесплодия имеют пациентки, получавшие дозу КО более 22 Гр [62, 83].

В работе Вурге с соавторами показано, что облучение головного мозга при терапии ОЛЛ снижает фертильность пациенток по сравнению с родными сестрами. Преимущественно это касается пациенток, у которых облучение проводилось за 2 года до наступления менархе [75].

Риск невынашивания беременности одинаково высок как среди пациенток, получавших КО, так и среди получавших КСО [84].

Reulen RC предполагает, что наличие КО в анамнезе повышает риск самопроизвольного прерывания беременности на сроке гестации менее 24 недель [85]. Относительный риск невынашивания беременности в 1,4-1,8 раза выше среди пациенток, получавших КО в детстве [62].

### **3. Влияние спинального и локального облучения малого таза на функцию половых желез у женщин**

Проведение экстракраниальной ЛТ негативно отражается на функционировании половых желез. Наиболее гонадотоксичными схемами считаются тотальное облучение тела при трансплантации костного мозга, абдоминальное облучение при болезни Ходжкина и опухоли Вильямса, облучение области малого таза яичек при раке яичка и ОЛЛ, а также КСО, применяемое при терапии опухолей ЦНС [86, 87].

ЛТ в настоящее время проводят с использованием электронного или кобальтового ускорителя. Механизмы радиационного поражения одинаковы и подчиняются закону, описанному в 1906 году Бергонье и Трибондо. Закон гласит: «радиопоражаемость тканей определяется степенью дифференцировки клеток и их митотической активностью». Чем менее дифференцирована клетка и чем выше ее митотическая активность, тем выше ее радиопоражаемость. Чувствительность клеток к лучевому воздействию зависит от фазы клеточного цикла и дифференцировки клетки. Наиболее подвержены ЛТ клетки, находящиеся в митозе и на ранних стадиях первой фазы мейоза. Так, наибольшей радиочувствительностью обладают примордиальные фолликулы, а наименьшей — зрелые [88]. В клетках под действием облучения возникает постепенная смена структурно-метаболических процессов, в итоге приводящая к их гибели. Первоначально происходит поглощение биосубстратом лучевой энергии и возникновение в клетке возбужденных, ионизированных молекул и свободных

радикалов, обладающих высокой окисляющей способностью. Вторым этапом характеризуется развитием радиационно-химических реакций, в которых участвуют не только первичные свободные радикалы, но и вновь образующиеся, и биологически активные продукты окисления. На третьем этапе ведущая роль принадлежит биохимическим процессам — ингибированию биосинтеза ДНК, активации реакций ферментативного окисления и патологического разрушения биологических молекул, образованию вторичных радиотоксинов перекисной, хиноидной и другой природы. На четвертом этапе включаются с одной стороны реакции, усиливающие повреждение генома, а с другой — механизмы, обеспечивающие репарацию его дефектов. Если процессы репарации не обеспечивают восстановление дефектов, развивается радиационное поражение [89].

Облучение может вызывать прямое повреждение ДНК, приводя к повреждению фолликулов и в последующем к их атрофии. Это способствует ускорению естественной потери фолликулярного аппарата. Именно данный процесс и приводит к снижению овариального резерва и, как результат, синдрому преждевременной недостаточности яичников. Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [90].

Количество примордиальных фолликулов на момент рождения девочки составляет примерно 2000 000 и путем естественной атрезии к моменту менархе снижается до 500 000, а в возрасте 37–38 года общее количество жизнеспособных примордиальных фолликулов составляет менее 25000 [91]. Воздействуя на примордиальные фолликулы, ионизирующее облучение вызывает ускоренную гибель фолликулов. Таким образом, наиболее чувствительными к ионизирующему излучению являются примордиальные и антральные фолликулы, определяющие овариальный резерв.

По данным литературы, поражение яичника в процессе ЛТ зависит от зоны и дозы облучения, а также возраста на момент лечения [51, 92]. Девочки, получившие облучение пояснично-крестцовой области, находятся в группе риска по задержке полового развития [93, 11].

Проведённое в детстве КО в дозе более 50 Гр и спинальное облучение в 12 раз повышают риск задержки полового развития [42]. В работе Chemaitilly показано, что не только девочки, но и женщины, получавшие облучение на область живота, таза или спины, находятся в группе высокого риска по развитию синдрома преждевременной недостаточности яичников [94]. По данным Livesey, проведение КСО при терапии МБ у девочек вызывает поражение яичников в 35 % случаев [96]. Устойчивость яичников к воздействию ионизирующего излучения уменьшается с возрастом и носит дозозависимый характер [92]. Замечено, что у девочек, подвергавшихся облучению всего тела в препубертатном возрасте, отмечается нормальное половое созревание и своевременное менархе [97]. Если лечение проводилось во время или после пубертата, недостаточность яичников развивается у большинства пациенток [98]. При обследовании пациенток старше 10 лет, получавших тотальное облучение тела, недостаточность яичников была выявлена у 90 % обследуемых [92, 99]. Суммарная доза облучения 30-40 Гр на область малого таза приводит к повреждению ткани яичника. Применение высокодозного облучения приводит к полной потере примордиального пула фолликулов, что в свою очередь приводит к преждевременной менопаузе и бесплодию.

Облучение в меньших дозах приводит к частичному исчезновению примордиальных фолликулов, что проявляется наступлением преждевременной менопаузы. По последним данным, доза облучения в 5 Гр на область малого таза приводит к уменьшению шанса наступления беременности и ассоциирована с преждевременной недостаточностью яичников [62].

Понятие летальной дозы облучения означает дозу, при воздействии которой происходит гибель всех облученных объектов, полуметальной дозы — при которой гибнет только половина облученных объектов. По подсчетам, для человеческих ооцитов полуметальная доза составляет менее 2 Гр одномоментно [62, 100]. Важно

отметить, что доза, приводящая к полному исчезновению овариального резерва (стерилизующая доза), уменьшается с возрастом. На момент рождения эффективная стерилизующая доза составляет 20,3 Гр; в 10 лет — 18,4 Гр; в 20 лет — 16,5 Гр; а в 30 лет — 14,3 Гр. Larsen исследовал функцию яичников у 100 женщин, получавших ЛТ и ПХТ в качестве метода лечения онкологических заболеваний. Медиана (Me) возраста на момент лечения составила 5,4 года, на момент обследования - 25,7 лет. У 17 пациенток были отмечены повышенные уровни ЛГ и ФСГ, при ультразвуковом исследовании яичники не определялись. У 70 пациенток с сохраненным менструальным циклом отмечался значительно уменьшенный объем яичников (4,8 см<sup>3</sup> против 6,8 см<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) и меньшее количество антральных фолликулов (7,5 против 11;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой здоровых женщин [99]. В работах нескольких авторов упоминается, что проведение тотального облучения всего тела при пересадке костного мозга является причиной развития стойкой аменореи. У женщин после облучения всего тела в течение 10 лет развивается аменорея. У половины девочек, получавших лечение в возрасте до 10 лет, развивается синдром преждевременной недостаточности яичников [101].

Спинальное облучение также вызывает поражение яичников, степень которого зависит от возраста пациента, общей дозы, фракционирования облучения и ширины поля облучения [102].

При обследовании 182 пациенток, получавших в детстве лечение различных ЗО, частота поражения яичников составила 68 % в случае, если в зону облучения попадали оба яичника. Если яичники располагались по краю поля облучения, то их поражение диагностировалось только у 14 %. Важно отметить, что в том случае, когда яичники не попадали в облучаемую зону, то нарушений в их функционировании выявлено не было [103]. По данным Pasqualini T., комбинация ПХТ и спинального облучения вызывает дисфункцию яичников у 60 % девочек с МБ [104].

#### **4. Влияние спинального или локального облучения на функцию половых**

## желез у мужчин

Яички представляют собой один из наиболее радиочувствительных органов в организме мужчины.

Процесс сперматогенеза у мужчины продолжается около 12 недель и представляет собой непрерывный процесс репликации и превращения недифференцированных диплоидных стволовых клеток в высокодифференцированные подвижные гаплоидные клетки. Сперматозоиды и сперматиды имеют гаплоидный набор хромосом, образуются из диплоидных сперматогоний, менее зрелых (тип А) и более зрелых (тип В). Данные экспериментальных работ свидетельствуют о наибольшей чувствительности к облучению пролиферирующих сперматогоний типа В [105].

Влияние ЛТ на мужской организм зависит от дозы облучения, облучаемого участка тела и схемы лечения (Таблица 2). Яички могут пострадать при облучении органов таза, брюшной полости, при прямом облучении яичек. Низкие дозы облучения могут приводить к повреждению сперматогенного эпителия, вызывая олигозооспермию. Высокие дозы (более 20 Гр) воздействуют на клетки Лейдига, приводя к снижению уровня тестостерона [101]. Сперматогонии чувствительны к облучению в низких дозах (от 0,1 Гр и выше). Более высокие дозы негативно влияют уже на сперматоциты и сперматиды. Происходит быстрое падение концентрации сперматозоидов из-за потери более зрелых половых клеток [105]. Однократная доза облучения более 0,8 Гр приводит к временной азооспермии продолжительностью 8-9 недель. Восстановление сперматогенеза отмечается после однократной фракционной ЛТ в дозе 2-4 Гр. Облучение в дозе 6 Гр приводит к азооспермии в течение как минимум двух лет [106,107]. В исследовании, проведенном среди детей и подростков, перенесших облучение малого таза по поводу лимфомы Ходжкина, показано, что у 87 % пациентов наблюдался повышенный уровень ФСГ. Уменьшение тестикулярного объема было отмечено у 66 % пациентов, что свидетельствует о повреждении сперматогенного эпителия. Только 17 % пациентов имели повышенный уровень ЛГ и сниженный в два раза

уровень тестостерона, что подтверждает предположение о том, что клетки Лейдига менее чувствительны к цитотоксическому воздействию ЛТ, чем сперматогенный эпителий [108, 109].

Таблица 2

**Поражение яичек в зависимости от дозы лучевой терапии**

Доза лучевой терапии	Эффект на ткань яичка	Ссылки
0,1–0,8, Гр	Уменьшение концентрации сперматозоидов, за счет воздействия на сперматоциты и сперматиды	Howell S. J., 2005
0,8–4, Гр	Обратимая азооспермия	Clifton D. K., 1983
Более 6, Гр	Стойкая азооспермия	Rowley M.J., 1974 Petersen PM, 2002
Более 20, Гр	Поражение клеток Лейдега, первичный гипогонадизм	Thomson A. B., 2002, Wallace W.H., 2003

В клинической практике часто применяется фракционная ЛТ, представляющая собой высокодозное облучение с длительными промежутками. Такой тип ЛТ также может приводить к повреждению сперматогенного эпителия. Восстановление сперматогенеза среди мужчин, получавших фракционное облучение всего тела, отмечается менее чем у 20 % пациентов [110].

Таким образом, облучение даже в минимальных дозах оказывает негативное влияние как на репродуктивную систему мужчин, так и женщин, повреждая преимущественно гонадоциты первого порядка и незрелые половые клетки.

## **5. Влияние полихимиотерапии на репродуктивную систему мужчин и женщин**

Полихимиотерапия применяется при лечении большинства 30 детского возраста. Наиболее часто в педиатрической практике используют такие группы препаратов, как алкилирующие вещества, антиметаболиты и препараты платины.

В протоколы терапии МБ входят препараты из следующих групп: нитрозомочевины, алкилирующие препараты, винкаалколоид, ингибитор топоизомеразы и препараты платины.

ПХТ, применяемая при лечении ОЛЛ, включает в себя препараты из антрациклиновой группы, винкаалколоиды, фермент класса гидролаз, антиметаболиты.

Химиотерапевтические препараты можно разделить в зависимости от степени их гонадотоксичности. Высокой гонадотоксичностью обладают циклофосфамид, хлорметин, ифосфамид, бусульфан, мельфалан, хлорамбуцил, средней – цисплатин, карбоплатин, доксорубин. К препаратам с низкой гонадотоксичностью относят винкристин, винбластин, метотрексат, дактиномицин, блеомицин, меркаптопурин [111].

## **6. Влияние химиотерапии на репродуктивную систему женщин**

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушения функции яичников на фоне применения ПХТ, до конца не исследованы. Вероятно, это связано с прямым цитотоксическим воздействием на ткань яичников, а также нарушением роста и развития примордиальных фолликулов. Алкилирующие вещества встраиваются в нативную ДНК, тем самым нарушая жизнедеятельность клетки и приводя к ее гибели [112]. В работе Е.Д. Гольдберг изучались гистологические изменения в ткани яичника крыс после введения карбоплатина, доксирубина: в яичниках отмечается ряд закономерных морфологических изменений. Отмечалось незначительное уменьшение количества зрелых фолликулов и желтых тел, в то время как число примордиальных фолликулов уменьшалось статистически значимо. При подсчете количества генеративных элементов через 6 месяцев после эксперимента, в группе крыс после введения химиотерапевтических препаратов количество примордиальных фолликулов было значительно снижено по сравнению с контрольной группой [113].



Таким образом, алкилирующие вещества воздействуют на примордиальные фолликулы [114]. Применение алкилирующих препаратов даже у детей связано со статистически значимым риском развития поражения яичников [92].

Максимальной гонадотоксичностью обладают прокарбазин и циклофосфан. Лечение прокарбазином вызывает стойкую утрату функции яичников вне зависимости от возраста, применение же циклофосфана вызывает аменорею только у девочек постпубертатного возраста. Поскольку прокарбазин влияет на функцию яичников у девочек препубертатного возраста, а циклофосфан нет, прокарбазин считается более гонадотоксичным (в дозах, применяемых для лечения детских онкологических заболеваний) [115].

Препараты из группы антиметаболитов, действие которых зависит от фазы клеточного цикла, обладают значительно меньшей гонадотоксичностью в силу того, что они воздействуют только на делящиеся клетки [116]. Во многих исследованиях не найдено доказательств, указывающих на гонадотоксичность неалкилирующих химиотерапевтических препаратов у детей [92, 94]. Следует заметить, что изучение гонадотоксичности отдельно взятого препарата весьма затруднительно в клинической практике, так как многие пациенты получают комбинации из нескольких химиотерапевтических препаратов. В исследовании Chemaitilly W. (2006) отмечено, что совместное применение прокарбазина и циклофосфанамида достоверно увеличивает риск поражения яичников [94]. De Bruin подтвердил связь между развитием преждевременной менопаузы у пациенток, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина с применением алкилирующих препаратов (прокарбазина и циклофосфана). Было высказано предположение о дозозависимом эффекте применения прокарбазина [115]. В литературе есть указания на то, что мехлорэтамин (алкилирующий препарат), часто применяемый в комбинации с прокарбазином в разных схемах ПХТ, не увеличивает риск нарушения функционирования яичников [94]. В литературе также имеются указания на возможную гонадотоксичность бусульфана [97, 117].

При применении гонадотоксичной химиотерапии описаны как случаи развития аменореи сразу после лечения, так и случаи преждевременной менопаузы

после периода восстановления менструальной функции [75]. Выраженность гонадотоксического эффекта химиотерапевтического препарата зависит от возраста на момент лечения. У женщин моложе 20 лет поражение яичников возникают при суммарной дозе циклофосфана 20–50 г, у женщин в возрасте от 20 до 35 лет при значительно меньшей дозе — от 6 до 8 г. У женщин старше 45 лет поражение яичников отмечается при дозе циклофосфана 5 г [118].

В работах Chemaitilly и Grigg было показано, что благодаря большому овариальному резерву яичники маленьких девочек менее чувствительны к воздействию химиотерапевтических препаратов [94, 119].

По данным British Childhood Cancer Survivor Study, у женщин после применения ломустина и циклофосфанамида в анамнезе реже наступали беременности по сравнению с группой здоровых женщин [62, 94]

В работе Карась О.В. обследована 21 девочка после лечения МБ. Отмечено, что через 5 лет после окончания лечения кумулятивный риск поражения репродуктивной системы у девочек, получавших лечение в возрасте старше 10 лет, составил 100 %, в то время как в группе девочек младше 10 лет —  $11 \pm 3,7$  %. Риск репродуктивных нарушений через 8 лет после окончания лечения зависел от схемы проведенной терапии. В группе девочек, получавших высокодозную ПХТ, кумулятивный риск нарушения репродуктивной функции составил  $85,7 \pm 8,2$  %, а среди тех, кто не получал ПХТ —  $58,5 \pm 6,6$  % (при одинаковой дозе КСО). Таким образом, более старший возраст на момент лечения и получения ПХТ является отягощающим фактором развития репродуктивных нарушений у девочек [120].

## **7. Влияние химиотерапии на репродуктивную функцию мужчин**

Физиологический процесс сперматогенеза включает в себя образование гаплоидных сперматид и сперматозоидов из диплоидных сперматогоний, которые бывают двух типов (типа А и В). Сперматогонии типа А представляют собой медленно делящиеся, менее зрелые клетки, по сравнению со сперматогониями типа В. Они выполняют резервную функцию в процессе сперматогенеза. Учитывая тот

факт, что механизм воздействия наиболее гонадотоксичных препаратов, таких как алкилирующие вещества, не зависит от фазы клеточного цикла, то поражению подвергаются не только сперматиды, но и сперматогонии типа А и В [121]. Наиболее гонадотоксичными препаратами в отношении мужской фертильности являются алкилирующие препараты: основной мишенью их воздействия является синтез ДНК сперматогонии и сперматоциты первого порядка, что обусловлено способностью этих препаратов повреждать клетки преимущественно в S-фазе клеточного цикла. В литературе есть предположение о воздействии антрациклиновых препаратов на неделящиеся клетки и повреждение их митохондрий [122]. В работе Гольдберг Е.Д. отмечено, что после введения карбоплатина (препарат платины) и фарморубицина (алкилирующий препарат) отмечается большое количество канальцев со слущенным эпителием и с течением времени опустошение клеточной популяции сперматогоний [123].

В частности, высокая частота развития олигоспермии, азооспермии и бесплодия связана с применением циклофосфана (алкилирующий препарат) в дозе более 20 г/м<sup>2</sup>. В то же время у многих пациентов, получавших кумулятивную дозу циклофосфана (алкилирующий препарат) от 7 до 10 г/м<sup>2</sup>, отмечается нормальный сперматогенез [124,125]. Учитывая механизм воздействия алкилирующих препаратов, поражению подвергаются не только делящиеся клетки, но и стволовые клетки герминативного эпителия. Препубертатные мальчики так же, как и взрослые мужчины, подвержены повреждению сперматогенного эпителия в процессе ПХТ.

По данным Swiss Pediatric Oncology Group, при обследовании 11 пациентов, получавших в детстве лечение ОЛЛ только с применением ПХТ, у пяти была отмечена олигоспермия, а у четырех – уменьшение общего объема эякулята, при нормальных уровнях гонадотропных гормонов и тестостерона у всех пациентов [126]. В большом количестве публикаций присутствуют указания на различные нарушения сперматогенеза (от фрагментации ДНК до стойкой азооспермии) у взрослых мужчин, получавших в детском возрасте терапию онкологических заболеваний [101].

Выраженность гонадотоксического эффекта проводимой ПХТ, бесспорно, зависит от группы применяемого препарата, дозы и комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, а также сочетания с ЛТ.

О.В. Карась обследован 31 мальчик после терапии МБ. Нарушения со стороны репродуктивной системы диагностированы у 34,8 %. Кумулятивный риск поражения репродуктивной системы у мальчиков, получавших ПХТ, составил  $78 \pm 8,6$  %, а у тех, кто не получал, —  $6,7 \pm 1,7$  %. Этот факт свидетельствует об основном влиянии на мужскую репродуктивную систему именно ПХТ в лечении МБ [120].

Хорошо известно, что применение в течение всего цикла ПХТ суммарной дозы алкилирующих препаратов более 18 – 20 г непременно ведет к развитию азооспермии (Novatta, 2001). Минимальная доза циклофосфана (алкилирующий препарат), достаточная для развития гонадотоксического эффекта, составляет от 200 до 300 мг/кг для мальчиков в препубертате и 100 мг/кг для взрослых мужчин [127,128] (Таблица 3).

По данным National Cancer Institute (США), у мужчин, получавших менее  $4 \text{ г/м}^2$  циклофосфана (алкилирующий препарат) без применения других алкилирующих препаратов и без облучения области яичек и КО, имеется высокая вероятность сохранения фертильности [124]. В литературе нет общего мнения о влиянии изофосфамида (алкилирующий препарат) на мужскую репродуктивную систему. По данным Васси, применение изофосфамида в комбинации с этопозидом (алкилирующий препарат) при лечении саркомы конечности было ассоциировано с развитием азооспермии. [129]. При обследовании взрослых мужчин, получавших лечение саркомы и неходжкинской лимфомы, применение изофосфамида было связано с меньшим риском развития гонадотоксичности, чем применение циклофосфана [130]. Применение хлорамбуцила (алкилирующий препарат) в суммарной дозе менее  $400 \text{ мг/м}^2$  вызывает обратимую олигоспермию, но превышение дозы  $400 \text{ мг/м}^2$  приводит к необратимым нарушениям сперматогенеза [131]. У половины пациентов, получавших кумулятивную дозу цисплатина

(препарат платины) более  $400 \text{ мг/м}^2$ , развивается необратимое поражение сперматогенной функции [132].

Оценка гонадотоксичности прокарбазина (алкилирующий препарат) представляется довольно затруднительной, так как он редко применяется изолированно от других химиотерапевтических препаратов. Исследование, проведенное на обезьянах, показало, что прокарбазин крайне токсичен для герминативного эпителия [133]. У людей отмечается высокая распространённость азооспермии после терапии Ходжкинской лимфомы с применением прокарбазина [134].

Неалкилирующие препараты, такие как метотрексат, даунорубицин, 5-фторурацил, винбластин и блеомицин имеют слабое и обратимое влияние на сперматогенез [135–138].

Комбинация разных препаратов в протоколе ПХТ приводит к суммации гонадотоксичных эффектов. При использовании комбинации алкилирующих препаратов (циклофосфамид и бусульфамид), применяемой при пересадке костного мозга, восстановление сперматогенеза отмечается менее, чем в 20 % [139].

*Таблица 3*

### **Гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов у мужчин**

Гонадотоксичность	Препарат	Доза	Автор
Высокая	циклофосфан	$\text{более } 6 \text{ мг/м}^2$	Kenney L.V., 2001, [124]
	цисплатин	$\text{более } 400 \text{ мг/м}^2$	Pont J., 1997 [132]
	прокарбазин	$\text{более } 4 \text{ г/м}^2$	Vokemeyer C., 1994, [134]
Средняя	ифосфамид	$\text{более } 60 \text{ г/м}^2$	Howell S., 2001, [140]

Низкая	5-фторурацил, даунорубин, метотрексат, винкристин, блеомицин, этопозид	обратимое снижение сперматогенеза	Howell S. 2001. [140] Spermon J. , 2006 [141]
--------	---	---	--

## 8. Методы диагностики нарушений репродуктивной системы после терапии онкологических заболеваний в детстве

В последние годы большое внимание стало уделяться диагностике и профилактике нарушений деятельности репродуктивной системы у этой группы мужчин и женщин. Общее клиническое обследование, оценка стадии полового созревания по Таннеру, измерение объема яичек с помощью орхидометра Прадера, а также УЗ-исследование органов малого таза и мошонки остаются основными методами. (Scottish Intercollegiate Guidelines, 2004). Долгое время единственным лабораторным способом диагностики нарушений деятельности репродуктивной системы было исследование уровней гонадотропинов. Развитие в последние годы метода высокочувствительного иммуноферментного анализа сделало доступным возможность широко применять оценку уровней антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В.

АМГ относится к семейству  $\beta$ -трансформирующих факторов роста и дифференцирующих факторов и является по своей структуре димерным гликопротеином. У женщин АМГ участвует в постнатальном функционировании яичников: блокирует выход примордиальных фолликулов из покоящегося пула и отвечает за защиту преантральных и мелких антральных фолликулов от избыточной стимуляции со стороны ФСГ [142]. На момент рождения уровень АМГ низкий. Он постепенно повышается к пубертатному периоду, достигая максимума к 20-30 годам, с последующим снижением практически до нуля к периоду менопаузы [143,144]. Изначально в клинической практике АМГ использовали как

маркер гранулезоклеточных опухолей яичника [145]. В дальнейшем АМГ стал важнейшим показателем с оценки овариального резерва [90, 146].

Поражение репродуктивной системы может происходить на разных уровнях, вызывая как первичный, так и вторичный гипогонадизм, а в некоторых случаях сочетания их. Li H.W. было проведено исследование, целью которого являлось изучение роли АМГ для дифференциальной диагностики синдрома аменореи. Уровень АМГ был достоверно ниже в группе пациенток с диагнозом преждевременной недостаточности яичников, по сравнению с группой пациенток с вторичным гипогонадизмом, гиперпролактинемией, синдромом поликистозных яичников и группой женщин с нормальной менструальной функцией. На основании полученных данных автор делает вывод, что АМГ является важным показателем в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гипогонадизма [147].

Cuny обследовал 22 девочки, перенесших комплексное лечение (хирургическое лечение, КСО и ПХТ) опухолей ЗЧЯ. Задержка полового развития была отмечена у семи девочек, у четырех диагностирован вторичный гипогонадизм, причем у одной из них в сочетании с первичным поражением яичников, у четырех — гипергонадотропный гипогонадизм. Уровень АМГ был снижен как у пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом, так и у пациенток, имевших низкий и нормальный уровень гонадотропинов. На основании этих данных автор делает вывод, что уровень АМГ является важным показателем для диагностики первичного поражения яичников у пациентов без повышения уровня гонадотропинов после перенесенной ЛТ [148].

В исследовании Rendtorff R. принимали участие 86 пациенток старше 18 лет, получавших лечение различных онкологических заболеваний. Как основной маркер овариального резерва использовался уровень АМГ. По результатам исследования 16 % женщин имели уровень АМГ менее 0,1 нг/мл, что соответствовало полному исчезновению овариального резерва, у 24 % — уровень АМГ составил 0,1-1,0 нг/мл, что соответствовало сниженному овариальному резерву и являлось предиктором раннего наступления менопаузы [149]. В

исследовании Rosendahl M. обследовано 17 женщин, получавших ПХТ в возрасте от 19 до 35 лет. Проводился динамический контроль уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, АМГ, ингибина А и В, а также количества антральных фолликулов. Уровень АМГ, составлявший до лечения  $2,7 \pm 1$  нг/мл, в течение первых двух циклов ПХТ упал до  $0,4 \pm 0,4$  нг/мл. В то же время количество антральных фолликулов и уровень ингибина В начали снижаться после третьего цикла, а уровень ФСГ поднялся до менопаузальных значений только после четвертого цикла ПХТ. Высокий уровень АМГ до лечения был связан с более высоким его уровнем после лечения. Rosendahl M. (2010) подчеркивает, что уровень АМГ снижается сразу в ответ на проводимую ПХТ и является более чувствительным показателем для оценки функции яичников, чем ФСГ [150].

С целью исследования состояния репродуктивной системы мальчиков и мужчин после терапии онкологических заболеваний в детстве предлагаются регулярные осмотры для определения стадии полового созревания, ультразвуковое исследование органов мошонки и исследования уровней гонадотропинов и тестостерона. Большое значение в оценке фертильности имеет спермограмма, но это исследование не всегда может быть проведено из-за возраста пациента, по этическим соображениям или религиозным убеждениям [151].

Ингибин В – гликопротеин, синтезирующийся в семенных канальцах яичек и в фолликулах яичников, является маркером мужской и женской репродуктивной функции. В женском организме ингибин В синтезируется антральными (вторичными) фолликулами яичников и его синтез зависит от фазы менструального цикла. В мужском организме ингибин В синтезируется клетками Сертоли и участвует в обратной регуляции уровня ФСГ.

С конца 90-х годов XX века в широкую практику вошло исследование уровня ингибина В для оценки репродуктивной функции у мужчин, перенесших терапию по поводу онкологических заболеваний в детстве [152].

В работе Lähteenmäki описано исследование, целью которого было определение в отдаленном периоде после лечения онкологических заболеваний диагностической значимости уровня ингибина В. Обнаружена обратная



корреляция между уровнями ингибина В, ФСГ и объёмом яичек. Позже во многих других исследованиях была подтверждена диагностическая ценность ингибина В для оценки репродуктивной функции у данной категории пациентов [153,154].

В публикациях последних лет имеются указания на важность исследования отношения уровня ингибин В /ФСГ. Предполагают, что отношение ингибина В к ФСГ лучше отражает состояние сперматогенеза, чем уровень ингибина В. Исследование отношения уровня ингибина В/ФСГ рекомендуется для оценки репродуктивной функции мужчинам с нормальным уровнем ФСГ, получавшим терапию онкологических заболеваний [154].

## **9. Способы сохранения фертильности**

Учитывая высокую гонадотоксичность методов, применяемых при лечении онкологических заболеваний в детстве и высокую распространённость гипогонадизма, особую важность приобретают способы сохранения репродуктивной функции. В силу быстрого становления репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте использование многих методик гонадопротекции затруднительно или невозможно.

### **9.1 Гонадопротекция у девочек и женщин**

Самым первым способом, применяемым в качестве гонадопротекции, было механическое прикрытие зон проекции половых желез с помощью свинцовых наладок при проведении ЛТ [155–157]. В дальнейшем на смену механическому экранированию области половых желез пришла лапароскопическая транспозиция яичников, целью которой является выведение их из облучаемой области и снижение дозы облучения до относительно безопасной. Эта методика является достаточно эффективной в отношении сохранения эндокринной функции яичников, однако при проведении ретроспективного анализа только у 15 % женщин наступила желаемая беременность. Данные методы не защищали яичники от гонадотоксического воздействия ПХТ [158, 159]. В литературе присутствуют исследования

эффективности гонадопротекции с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона во время проведения противоопухолевой терапии. Теоретически считается, что аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона защищают преимущественно премордиальные фолликулы. В некоторых работах было отмечено, что применение аналога гонадотропин-рилизинг-гормона и комбинированных оральных контрацептивов уменьшает гибель фолликулов в период ПХТ, в то же время при ЛТ данный эффект отсутствует [160]. Следует учитывать, что данные исследования проводились только на взрослых пациентах и поэтому неприменимы в педиатрической практике [161]. В ряде работ эффективность гонадопротекции с помощью гонадотропин-рилизинг-гормона и оральных контрацептивов подвергается сомнению [162,163].

С развитием и внедрением в широкую клиническую практику методик вспомогательных репродуктивных технологий стали возможны разные методики сохранения репродуктивных возможностей. На данный момент в качестве гонадопротекции доступны криоконсервация как половых клеток, так и ткани яичника [164].

При криоконсервации ткани яичника происходит забор материала путем лапароскопии и его заморозка [165–167]. Это единственная методика, которая может быть использована у девочек до наступления пубертата [168,169].

По данным Donnez J., на май 2013 года в литературе описаны 24 случая рождения детей после ортотопической реимплантации криоконсервированной ткани яичника [170]. Одним из широко обсуждаемых недостатков криоконсервации ткани яичника является возможность реимплантации опухолевых клеток. Данные систематического анализа указывают на то, что этот риск наиболее высок у девочек, подвергающихся терапии ОЛЛ, и минимален у тех, кто получает лечение лимфомы [171].

Наиболее надежным способом сохранения репродуктивных возможностей для взрослых женщин, подвергающихся терапии онкологических заболеваний, является криоконсервация эмбрионов [168,172]. Этот метод применяется уже более 15 лет. Необходимость проведения стимуляции суперовуляции или получение

яйцеклетки в естественном цикле требует времени (2-3 месяца), следовательно, задержку начала лечения онкологического заболевания, что негативно сказывается на риске рецидива в последующем. Стимуляция суперовуляции приводит к многократному увеличению концентрации эстрадиола и других гормонов, что противопоказано при гормонально-ассоциированных опухолях ЦНС (менингиомах). Частота беременностей после криоконсервации эмбрионов достигают 30-40 % [173].

Криоконсервация яйцеклеток является альтернативой криоконсервации эмбрионов в том случае, если женщина не имеет партнера и не желает прибегать к использованию донорской спермы. Яйцеклетки очень легко повреждаются при размораживании, что связано с большим объемом цитоплазмы, высоким содержанием воды, а также нахождением хромосом в метафазе II. Эти факторы делают яйцеклетку уязвимой к температурному и осмотическому воздействию при размораживании. В настоящее время с успехом используется методика витрификации ооцитов. Также необходимо помнить об обязательной стимуляции яичников [169, 174, 175]. Однако в последние годы в литературе появляется все больше указаний на случаи беременностей и родов после криоконсервации яйцеклеток [174, 176]. Впервые рождение ребенка, последовавшее после витрификации (быстрая заморозка) яйцеклетки, размораживания и оплодотворения состоялось в 1999 году [177]. Сущность методики заключается в предотвращении образования кристаллов льда в результате быстрого перехода в твердое состояние. Успех зависит от высокой скорости замораживания и адекватности дегидратации клеток [178]. Данная методика может быть использована только у менструирующих женщин и девушек [179].

## **9.2 Гонадопротекция у мужчин, подвергающихся терапии онкологического заболевания**

Гонадопротекция у мужчин включает в себя такие методы, как механическое прикрытие области яичек при проведении облучения, криоконсервацию спермы и криоконсервацию ткани яичка.

Единственным доступным и эффективным способом гонадопротекции у

мальчиков допубертатного возраста является механическая защита области яичек от проводимого облучения или временная репозиция яичек из облучаемой зоны на бедро либо на переднюю стенку живота [180–182]. Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона описано в небольшом количестве публикаций и показало свою неэффективность как в отношении сохранения гормональной функции яичек, так и сохранения сперматогенеза. Наиболее доступным и широко используемым методом гонадопротекции у мужчин является криоконсервация спермы [183, 184]. Забор спермы должен осуществляться до начала ЛТ или ПХТ, так как на фоне лечения качество спермы может значительно ухудшаться. Течение некоторых заболеваний, таких как рак яичка, лимфома Ходжкина и лейкемия может ухудшать качество спермы, однако на данный момент допустима заморозка любых объемов спермы [185].

Для мальчиков, находящихся в допубертатном возрасте, разрабатывается методика криоконсервации ткани яичка. На данный момент эта методика является экспериментальной и пока не нашла широкого клинического применения [186].

## **10. Исходы беременности после терапии онкологических заболеваний в детстве**

В крупномасштабном эпидемиологическом исследовании Childhood cancer survivor study (CCSS), охватывающем более чем 20 000 пациентов, переживших лечение по поводу онкологических заболеваний в детстве, выдвигаются весьма оптимистичные предположения касательно исходов беременностей.

Среди пациентов, проходивших лечение онкологического заболевания в детстве, отмечается небольшое, но в то же время статически значимое уменьшение числа живорожденных детей по сравнению с сибсами. Большинство обследованных предпочитали прерывать беременность. Авторы связывают это с опасением женщин по поводу исхода беременности и влияния перенесенного лечения на плод. Не установлено повышенного риска мертворождений после применения химиотерапии. Облучение яичников повышает риск потери беременности, но в то же время не влияет на количество живорожденных детей. Относительный риск рождения детей с весом менее 2,5 кг повышается в 1,31 раза

[187]. Вероятнее всего, это связано с повышенным риском преждевременных родов у этой категории пациенток (относительный риск 1,54). Женщины, получавшие облучение области живота и таза, имеют в 3 раза повышенный риск преждевременных родов и в 2 раза выше риск рождения маловесного ребенка. Авторы предполагают связь с повреждением сосудов матки, которое приводит к нарушению имплантации и затрудняет формирование плаценты. В то же время риск врожденных аномалий у плода не превышает популяционный.

Повышенный риск осложнений во время беременности был обнаружен у пациенток после терапии онкологических заболеваний костей — относительный риск гестационного диабета повышается в 4,92 раза, риск анемии - у пациенток, получавших облучение по поводу ОГМ, и тех, кто получал только химиотерапевтическое лечение в 3,05 и 2,45 раз соответственно. Отсутствуют данные о том, что дети пациентов, получавших лечение онкологического заболевания, имеют больший риск возникновения злокачественного новообразования [188]. При анализе 2 521 беременностей, от мужчин, получавших лечение онкологических заболеваний в детстве, не было выявлено разницы в их исходах [85].

## **11. Обсуждение литературного обзора**

Репродуктивные эндокринные последствия лечения онкологических заболеваний в детстве являются весьма актуальной темой, широко обсуждаемой в научной литературе. В первую очередь это связано с растущей заболеваемостью ЗО среди детей, и с большим количеством пациентов, нуждающихся в динамическом наблюдении. Терапия наиболее распространенных онкологических заболеваний в детском возрасте (ОЛЛ и ОГМ) требует комплексного подхода (применения ПХТ и КО или КСО), что может приводить к поражению как центральных органов эндокринной системы (гипофиз и гипоталамус), так и периферических (половые железы и щитовидная железа).

Детальное изучение влияния облучения на ткани началось во второй половине XX века. Большинство работ было выполнено на культуре клеток либо на экспериментальных животных. Клинические данные об отдаленных

последствиях лечения онкологических заболеваний в детстве стали появляться только в 80-х годах прошлого века. Во многих работах была отмечена высокая распространённость бесплодия и гипогонадизма как у мужчин, так и у женщин. Проведение краниального облучения может повреждать ткань гипофиза, приводя к множественным эндокринным нарушениям, в том числе и к вторичному гипогонадизму. Облучение поддиафрагмальной зоны таза может вызывать повреждение ткани яичника как у девочек, так и у взрослых женщин, приводя к преждевременной недостаточности яичников и развитию первичного гипогонадизма. Известен тот факт, что степень повреждающего эффекта зависит от дозы и возраста на момент лечения. Облучение области таза у мужчин приводит в первую очередь к поражению генеративной функции. Даже облучение в небольшой дозе может приводить к нарушениям сперматогенеза. Облучение в высоких дозах может приводить к первичному гипогонадизму. Химиотерапия обладает высокой гонадотоксичностью как у мужчин, так и у женщин. Большинство работ были посвящены изучению групп пациентов, получавших терапию по поводу опухолей различных локализаций и, соответственно, подвергавшихся разным модальностям лечения.

Особое внимание на данный момент уделяется способам сохранения фертильности после терапии онкологических заболеваний в детстве и оценке исходов беременностей. В отечественной литературе данные об опыте применения гонадопротекции весьма ограничены.

В современной научной литературе существует весьма ограниченное количество публикаций, касающихся оценки репродуктивных последствий лечения 30 ЗЧЯ с использованием комплексной терапии, включающей в себя облучение и ПХТ с применением протокола М-2000 и ОЛЛ с протоколом ПХТ по схеме BFM-90.

## Глава 2. Материалы и методы

Морфофункциональное состояние репродуктивной системы исследовано у 95 пациентов, перенесших терапию онкологических заболеваний в детстве.

Критерии включения в исследования: возраст старше 15 лет, лечение ОЛЛ или ЗО ЗЧЯ в детстве, ремиссия более 2 лет и отсутствие данных по наличию онкологического заболевания на момент исследования. К критериям невключения относились: отсутствие стойкой ремиссии, беременность, лактация, наличие тяжелой сопутствующей патологии. На проведение исследования получено разрешение Межвузовского комитета по этике от 18.11.10 (выписка из протокола № 10-10). С учетом критериев включения и невключения в исследование были отобраны 62 взрослых мужчин и женщин в возрасте от 15 до 30 лет, проходивших в детском возрасте лечение ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ. В исследование включены пациенты, лечившиеся в отделении нейрохирургии Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы (зав. отделением д.м.н. В.Е. Попов), отделения гематологии Городской клинической больницы имени С.П. Боткина (зав. отделением В. В. Лунин.) и Российском научном центре рентгенорадиологии (руководитель отделения д. м. н., профессор О. И. Щербенко). Также в исследование включались пациенты, активно наблюдающиеся в отделении нейроонкологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (зав. отделением - д.м.н. профессор О.Г. Желудкова) и первом детском нейрохирургическом отделении НИИ нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко (зав. отделением – д.м.н., профессор С.К. Горельшев).

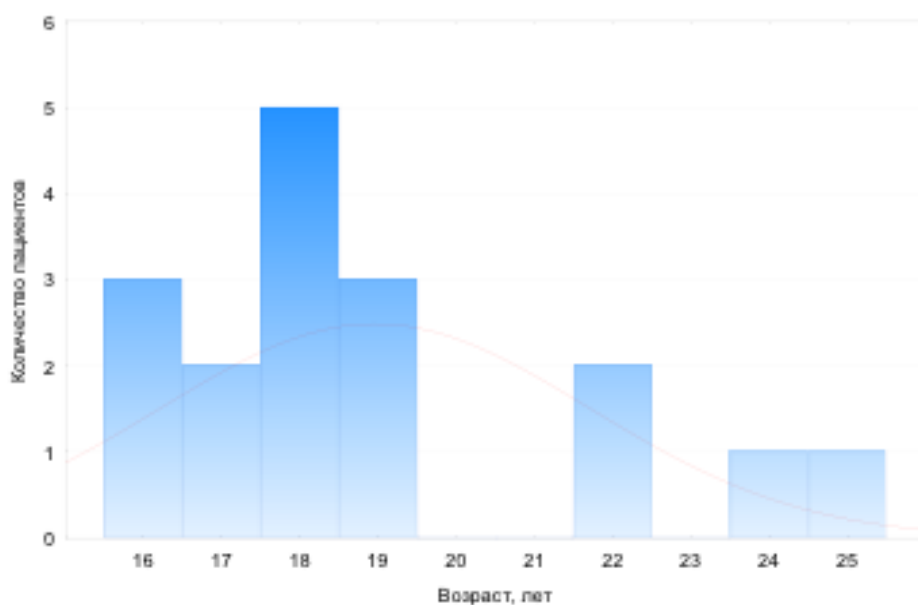
В первую группу вошли 35 пациентов, которым в детском возрасте (от 3 до 16 лет) проводилось лечение ЗО ЗЧЯ, требующее в дальнейшем проведения КСО в дозе более 36 Гр и ПХТ.

Во вторую группу включены 27 пациентов в возрасте от 16 лет до 28 лет. Все они получали ПХТ и КО в дозе 12 Гр по поводу ОЛЛ.

В контрольную группу вошли 36 здоровых молодых людей (21 женщина и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 30 лет.

### *Характеристика группы пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ*

Обследовано 35 молодых взрослых, перенесших в детском и подростковом возрасте лечение ЗО ЗЧЯ. По морфологической характеристике опухоли головного мозга у 32 пациентов была медуллобластома, у 2 злокачественная эпендимома и у 1 герминома. В исследовании приняло участие 18 мужчин и 17 женщин (соотношение 1:0,94). На момент осмотра все обследованные находились в стойкой ремиссии от трех до 19-ти лет. Ме возраста пациентов на момент обследования составила 20 лет (от 16 до 27 лет). Ме возраста на момент постановки диагноза - 11 лет (от 3 до 15), Ме периода ремиссии - 10 лет (от 3 до 19). Распределение по возрасту пациентов с опухолью головного мозга представлено на Рис. 1.



**Рис. 1. Распределение пациентов с ЗО ЗЧ по возрасту на момент обследования**

Ме возраста пациентов на момент обследования составила 19 лет (от 16 до 27), на момент заболевания - 11 лет (от 3 до 16). Ме периода наблюдения женщин - 8 лет (от 3 до 20) (Таблица 4).



Таблица 4

**Возраст пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ на момент обследования и лечения  
основного заболевания**

	Мужчины	Женщины	Общая группа
Возраст на момент заболевания, лет (min - max)	11 (3 - 15)	12 (3 - 16)	11 (3 - 16)
Возраст на момент осмотра, лет (min - max)	20 (16 - 27)	19 (16 - 25)	19 (16 - 27)
Период наблюдения, лет (min - max)	10 (2 - 19)	5 (2 - 20)	8 (3 - 20)

*Источник информации: исследования автора*

У всех пациентов первым этапом лечения было оперативное удаление опухоли головного мозга. В НИИ нейрохирургии были оперированы 29 человек имени Н.Н. Бурденко, 3 – в Морозовской детской городской клинической больнице, 3 — в нейрохирургических отделениях по месту жительства (Новосибирская областная больница, Калужская областная больница и Ставропольская областная больница), 1 пациент в клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ММА им. И.М. Сеченова.

Все обследованные получали КСО по радикальной схеме. Большинству (30 человек) лучевая терапия проводилась в Российском научном центре рентгенорадиологии, троим - по месту жительства, еще двум - в НИИ детской хирургии НИИ педиатрии Минздрава России. Методика проведения КСО включала: облучение головного мозга со спинным мозгом на гамма-установках двумя боковыми встречными полями 18x18 см – 20x20 см; спинной мозг облучался прямыми задними полями шириной 5-8 см, разовые дозы облучения составляли 1,6 – 1,8 Гр, суммарная доза 34-35 Гр. Все зоны облучались одновременно. После

окончания КСО проводилось дополнительное облучение ЗЧЯ – буст 20 Гр (суммарная доза на ЗЧЯ - 55 Гр). По показаниям, для профилактики отека мозга и уменьшения внутричерепной гипертензии на время облучения назначалась терапия дексаметазоном.

ПХТ получали 33 пациента из 35 обследованных. В семи случаях химиотерапия проводилась по протоколу НИТ-91, двум пациентам – по протоколу РО-CNS/93. Большая часть пациентов получала терапию по протоколу М-2000: 16 человек – поддерживающую терапию и 7-цикловую (Таблица 5).

Таблица 5

**Схемы лечения пациентов с 30 ЗЧЯ после удаления опухоли в зависимости от применяемых протоколов**

<b>Название схемы ПХТ</b>	<b>Кол-во пациентов</b>	<b>Схема проводимой</b>	<b>Суммарные дозы ПХТ</b>
М-2000 цикловая	7	ЛТ: КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр	винкристин 15 мг/м <sup>2</sup> циклофосфамид 6000 мг/м <sup>2</sup> цисплатин 180 мг/м <sup>2</sup> этопозид 900 мг/м <sup>2</sup> ломустин 100 мг/м <sup>2</sup>
М-2000 поддерживающая	16		винкристин 45 мг/м <sup>2</sup> цисплатин 560 мг/м <sup>2</sup> ломустин 700 мг/м <sup>2</sup>
НИТ-91	7	КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр	винкристин 45 мг/м <sup>2</sup> цисплатин 560 мг/м <sup>2</sup> ломустин 700 мг/м <sup>2</sup> метотрексат 15 г/м <sup>2</sup>
РО-CNS-93	3	КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр	винкристин 56 мг/м <sup>2</sup> циклофосфамид 12000 мг/м <sup>2</sup> карбоплатин 900 мг/м <sup>2</sup> этопозид 900 мг/м <sup>2</sup> ломустин 620 мг/м <sup>2</sup>

### **Характеристика группы женщин после терапии ЗО ЗЧЯ:**

Все женщины получали лечение ЗО ЗЧЯ на территории России в период с 1990 по 2009 год. Ме возраста на момент начала лечения составила 12 лет (3 до 15). Ме возраста пациенток после терапии ЗО ЗЧЯ на момент осмотра составила 18 лет (от 16 до 25). Ме периода наблюдения составила 5 лет (от 2 до 20). По морфологической характеристике у 15 из 17 женщин была диагностирована медуллобластома, у одной – герминома и у одной – анапластическая эпендимома.

У четырёх женщин были метастазы в пределах ЦНС. На момент осмотра все обследованные находились в продолжительной стойкой ремиссии, при МРТ головного и спинного мозга с контрастированием данных за продолжающийся рост образования не было.

Все женщины социально адаптированы. На момент обследования три имели высшее образование, три — обучались в высших учебных заведениях, девять — в старших классах общеобразовательных школ, одна имела среднее профессиональное образование и работала по профессии, одна — нигде не училась и не работала.

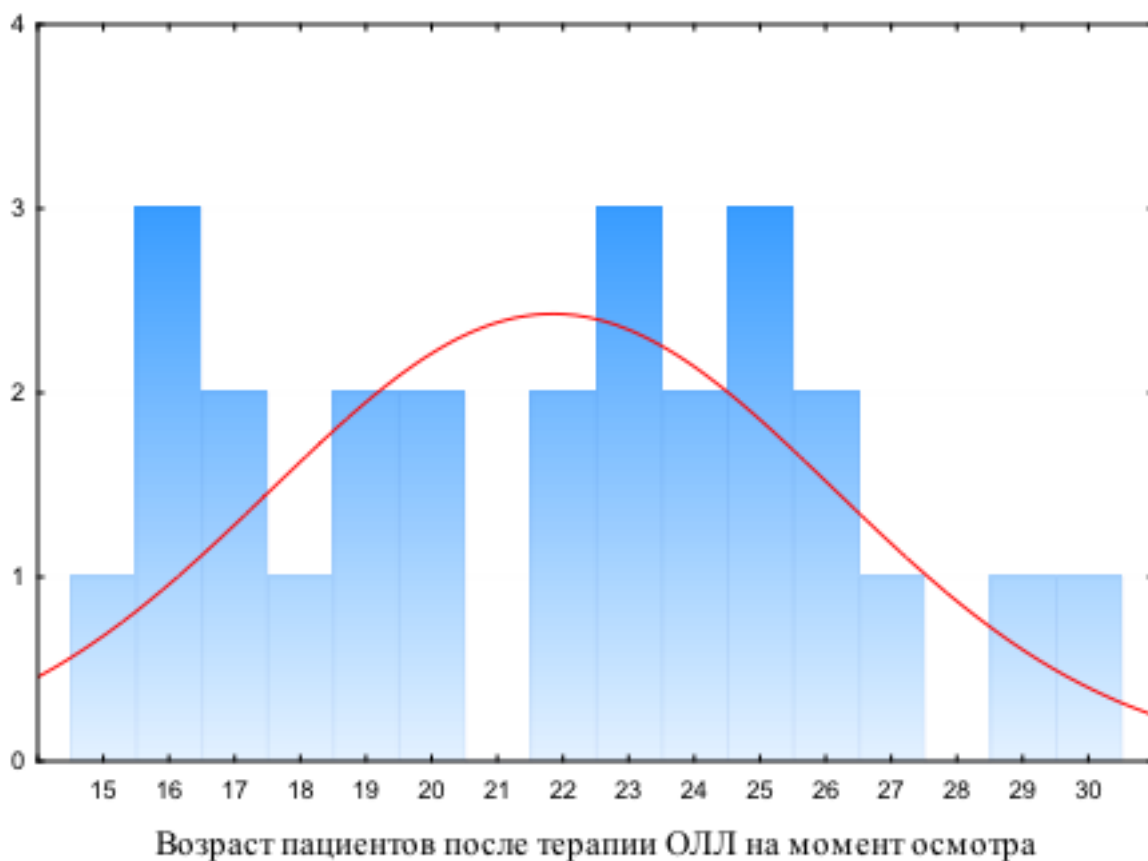
### **Характеристика мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ**

Проходили терапию МБ 17 мужчин, и один проходил лечение злокачественной эпендимомы. Ме возраста пациентов на момент обследования составила 20 лет (от 19 до 22). На момент получения лечения - 9 лет (от 9 до 12), Ме ремиссии составила 10 лет (от 7 до 15).

На момент обследования 17 пациентов были социально адаптированы: пять пациентов имели высшее образование, восемь учились в высших учебных заведениях, четыре учились в старших классах общеобразовательных школ. Только один мужчина не учился и не работал в силу значительной потери зрения.

### **Характеристика группы пациентов после терапии ОЛЛ**

Обследовано 27 молодых взрослых после терапии ОЛЛ в детстве – 15 мужчин и 12 женщин (1,25:1). Ме возраста на момент постановки диагноза составила 22,5 года (от 15 до 30), на момент постановки диагноза - 9 лет (от 2 до 14). Ме периода наблюдения составила 13,5 лет (от 8 до 28) (рисунок 2).



**Рисунок 1. Распределение по возрасту пациентов после терапии ОЛЛ в детстве на момент осмотра**

Ме возраста мужчин на момент обследования 25 лет (от 17 до 27), на момент заболевания - 9 лет (от 7 до 14)

Ме возраста женщин на момент обследования составила 23 года (от 16 до 30), на момент заболевания - 8 лет (от 2 до 10) (Таблица 6).

*Таблица 6*

**Возраст на момент осмотра, на момент лечения и период наблюдения пациентов после терапии острого лимфобластного лейкоза**

	Мужчины	Женщины	Общая группа

Возраст на момент заболевания, лет	10 (от 3 до 14)	8 (от 2 до 10)	8 (от 2 до 14)
Возраст на момент осмотра, лет	20 (от 15 до 29)	23 (от 16 до 30)	23,5 (от 16 до 30)
Период наблюдения, лет	12 (от 8 до 17)	10,5 (от 9 до 14)	15 (от 8 до 28)

*Источник информации: исследования автора*

Все пациенты находились в группе высокого риска по развитию рецидива и получали как ПХТ, так и КО. Чаще всего (в 25 случае из 27) химиотерапия проводилась по протоколу BFM-90, а двум пациентам - по протоколу MB-91. Для профилактики нейрорлейкемии использовалось КО в дозе 12 Гр на базе Российском Научном Центре рентгенорадиологии (Таблица 7).

*Таблица 7*

#### **Схемы терапии острого лимфобластного лейкоза**

<b>Протокол ПХТ</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Доза ЛТ</b>	<b>Суммарные дозы ПХТ</b>
ALL-BFM 90	17	12 Гр	Дексаметазон 1680 мг/м <sup>2</sup> Винкристин 6 мг/м <sup>2</sup> Даунорубин 120 мг/м <sup>2</sup> L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м <sup>2</sup> Меркаптопурин 1350 мг/м <sup>2</sup> Цитарабин 900 мг/м <sup>2</sup> Циклофосфамид 3000 мг/м <sup>2</sup> Меркаптопурин 1675 мг/м <sup>2</sup> Метотрексат 4000 мг/м <sup>2</sup> Тигуанин 780 мг/м <sup>2</sup>
MB-91	1	12 Гр	Дексаметазон 504 мг/м <sup>2</sup> Винкристин 13,5 мг/м <sup>2</sup> Даунорубин 135 мг/м <sup>2</sup> L-аспаргиназа 200 000 ЕД/м <sup>2</sup> Меркаптопурин 7900 мг/м <sup>2</sup> Метотрексат 510 мг/м <sup>2</sup>

#### **Характеристика группы женщин после терапии ОЛЛ**

Все женщины получали терапию по поводу ОЛЛ на территории России в период с 1990 года по 2009 год. Ме возраста пациенток после терапии ОЛЛ на

момент осмотра составила 23 года (от 16 до 30). Ме возраста на момент получения терапии составила 8 лет (от 2 до 10). На момент осмотра все пациентки находились в ремиссии. Ме периода наблюдения составила 15 лет (от 9 до 28). У всех женщин при постановке диагноза был морфологически подтвержден ОЛЛ. Всем пациенткам проводилась ПХТ по схеме VFM-90 (даунорубицин, винкристин, L-аспаргиназа, преднизолон, меркаптопурин, цитарабин, циклофосфамид, метотрексат) и КО в дозе 18 Гр с целью профилактики нейролейкемии.

Все пациентки социально адаптированы. Высшее профессиональное образование имели 13 женщин, 2 — учились в старших классах общеобразовательных школ.

### **Характеристика мужчин после терапии ОЛЛ.**

Обследовано 12 мужчин, получавших лечение по поводу ОЛЛ, в период с 1994 по 2003 гг. Ме возраста на момент лечения составила 10 лет (от 3 до 14), на момент осмотра — 20 (от 15 до 29) лет, Ме периода наблюдения составила 12 лет (от 8 до 17). Всем обследованным в детстве проведено КО в дозе 12 Гр и ПХТ по протоколу ALL - VFM-90 (дексаметазон 1680 мг/м<sup>2</sup>, винкристин 6 мг/м<sup>2</sup>, даунорубицин 120 мг/м<sup>2</sup>, L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м<sup>2</sup>, цитарабин 900 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>, меркаптопурин 1675 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 4000 мг/м<sup>2</sup>, тигуанин 780 мг/м<sup>2</sup>).

Все мужчины были социально адаптированы. 3 учились в старших классах общеобразовательных школ, 9 — имели высшее образование.

### **Характеристика группы сравнения:**

В группу сравнения вошли 36 здоровых мужчин и женщин, проходивших диспансеризацию на базе московских городских поликлиник. Медиана возраста женщин на момент осмотра составила 25 лет (от 16 до 36), мужчин — 21 год (от 16 до 27).

Всем пациентам проводились следующие исследования:

### **Клинико-гормональное обследование:**

1. Антропометрия.

Измерение роста проводилось с помощью механического ростомера ACCUSTAT (Genetech). Генетически детерминированный рост рассчитывался по формуле :

$$\frac{(h \text{ матери} + h \text{ отца} - 13)}{2} \text{ — для женщин,}$$

$$\frac{(h \text{ матери} + h \text{ отца} + 13)}{2} \text{ — для мужчин}$$

Где:

$h$  матери – рост матери, см;  $h_{\text{отца}}$  – рост отца, см.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{w}{h^2},$$

Где:

$w$  – вес, кг;  $h$  – рост, м.

стадия полового созревания оценивалась по 5-бальной шкале Tanner. Гормональные исследования проводились в лаборатории гормонального анализа ИНХ им. Н.Н. Бурденко (зав. лабораторией к.б.н. Тенедиева В.Д. )

Взятие образцов крови проводилось из кубитальной вены строго натощак. Исследование базальных уровней пролактина, ЛГ, ФСГ, пролактина, секс-стероидсвязывающего глобулина, эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин проводилось с использованием автоматической иммунохемилюминесцентной системы Immulite, DPC (США). Уровни ингибина В и антимюллерова гормона определялись с использованием иммуноферментного анализа и с применением коммерческого набора фирмы Beckman Coulter. За весь период исследования использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись. При оценке полученных результатов использовались следующие референсные значения (Таблица 8).

Таблица 8

**Референсные значения исследуемых показателей**

Показатель	Референсные значения
Пролактин,	40 – 530 (мМЕД/л)
ТТГ	0,4 – 4 (мМЕД/л)

Свободный трийодтиронин	2,76 - 6,45 (пмоль/л)
Свободный тироксин	11,5 - 22,7 (пмоль/л)
Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРО-АВ)	<35, ед/мл)
Кортизол, (нмоль/л) утро:	138-690
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	фолликулярная фаза 1,1 - 11,6 середина цикла 17 - 77 лютеиновая фаза < 14,7 постменопауза 11,3 -39,8 оральные контрацептивы < 8,0 (МЕД/л)
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	фолликулярная фаза 2,8 - 11,3 фолликулярная фаза (2-3 дни) 3,0 -14,4 середина цикла 5,8-21 лютеиновая фаза 1,2-9,0 постменопауза 21,7-153 оральные контрацептивы до 4.9 (МЕД/л)
Эстрадиол	фолликулярная фаза < 587 фолликулярная фаза (дни 2-3) < 308 перiovуляция ± 3 дня 124-1468 лютеиновая фаза 101-905, постменопауза < 341 оральные контрацептивы < 374 (пмоль/л)
Секс-стероид, связывающий глобулин (СССГ)	13-71 (нмоль/л)
Ингибин В	25-235 (пг/мл)
Антимюллеров гормон (АМГ)	2,1 - 7,3 (нг/мл)

*Источник информации: исследования автора*

3. УЗИ органов малого таза у женщин выполнялись на базе кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГСМУ им. А.И. Евдокимова на ультразвуковом аппарате Siemens Sonoline G60 S к. м. н. Казначеева Т.В.). Исследование проводилось трансвагинальным и/или трансабдоминальным датчиком на 3-5 день менструального цикла.

Расчет объема яичников производился по формуле:

$$V_{\text{яичника}} = 0,532 \times l \times d \times s,$$



Где:

$V$  – объем;  $l$  – длина;  $d$  – ширина;  $s$  – толщина.

Расчет объема матки производился по формуле

$$V_{\text{матки}} = l \times d \times s \times 0,457,$$

Где,  $V$  – объем;  $l$  – длина;  $d$  – ширина;  $s$  – толщина (Brunn J., 1981)

4. УЗИ органов мошонки у мужчин проводилось на базе клиники эндокринологии ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на аппарате HITACHI (Япония), с применением датчика с разрешением 13 мГц (врач к.м.н. Сыч Ю.П.).

Расчет объема яичек проводился по формуле:

$$V_{\text{яичка}} = l \times d \times s \times 0,52,$$

Где:

$V$  – объем;  $l$  – длина;  $d$  – ширина;  $s$  – толщина.

5. Для оценки психологического состояния проводилось анкетирование пациентов с использованием шкалы Спилберга (степень тревожности) и шкалы Бека (степень депрессии). Перед анкетированием в доступной форме объяснялась методика заполнения.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 8.0. Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием максимальных и минимальных значений. Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для сравнения количественных параметров в независимых группах использовался тест Манна-Уитни, Колмогорова. Сравнение качественных параметров в ходе исследования проводилось с помощью метода chi-square (хи-квадрат), методом ANOVA. Статистически значимым считалось значение  $p$  менее 0,05. При анализе взаимосвязи различных признаков использовались корреляционный анализ Спирмана, дискриминантный анализ и многофакторный регрессионный анализ.

Расчет риска проводился по таблице сопряженности и ниже представленным формулам:

Фактор риска	Исход		Всего
Есть	a	B	A
Нет	c	D	B
Всего	C	D	Q

Абсолютный риск (AP)

$$AP = \frac{a}{A}$$

Расчет стандартной ошибки AP ( $S_{AP}$ ):

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{AD \times (1-AD)}{n}},$$

Где:

n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, то есть A или B,

Расчет доверительного интервала AP (ДИAP):

$$ДИ_{AP} = AD \pm t \times S$$

где:

t – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95 % ДИ  $t=1,96$ ,

S – стандартная ошибка AP.

Вычисление относительного риска (ОР):

$$ОР = \frac{AP_э}{AP_н} = \frac{a/A}{c/B}$$

2. Расчет стандартной ошибки ОР ( $S_{OP}$ ):

$$S_{OP} = \sqrt{\frac{1 - AD_y}{a} + \frac{1 - AD_i}{n}}$$

3. Расчет доверительного интервала ОР ( $ДИ_{OP}$ ):

$$ДИ_{OP} = \pm Exp \left( \ln \frac{APЭ}{APН} \times t \times S \right)$$

где:

$t$  – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95 %  $ДИ$   $t = 1,96$ , для 99 %  $ДИ$   $t = 2,58$ ,

$S$  – стандартная ошибка ОР.

### Глава 3. Результаты исследования

#### 1. Распространенность нарушений репродуктивной системы у взрослых пациентов после лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ

Обследовано 62 взрослых пациента (старше 15 лет) после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве - 32 женщины и 30 мужчин (соотношение мужчин и женщин составило 1:1,06).

При сборе анамнеза у женщин прицельно регистрировались нарушения менструального цикла (олигоменорея, альгодисменорея, аменорея), бесплодие (первичное или вторичное), акушерский анамнез. Пациенток, активно предъявлявших жалобы на бесплодие, не было. Вероятнее всего, это объясняется их молодым возрастом (Me возраста составила 19 лет (от 16 до 30)), большинство высказывали желание иметь детей в будущем (по данным Росстата средний возраст рождения первого ребенка в России в 2011 году - 24,9 лет [<http://www.unfpa.ru/assets/files>]).

Из 17 пациенток группы ЗО ЗЧЯ 11 (64,7 %) имели нарушение менструального цикла. У 8 женщин выявлена аменорея (как первичная – 4 человека, так и вторичная – тоже 4 человека). Еще три пациентки предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи.

После терапии ОЛЛ нарушение менструального цикла встречались вдвое реже – у 33,3 % пациенток (5 из 15 обследованных). Три из них предъявляли жалобы на альгодисменорею, а две — на олигоопсоменорею. Аменореи в группе женщин после терапии ОЛЛ в детстве не отмечалось.

Как репродуктивные нарушения у мужчин расценивались снижение уровня тестостерона, изменение (повышение или снижение) уровня гонадотропных гормонов, уменьшение объема яичек, бесплодие, задержка полового развития, эректильная дисфункция. Из 30 обследованных пациентов репродуктивные нарушения зафиксированы у 20 человек — 66,6 %.

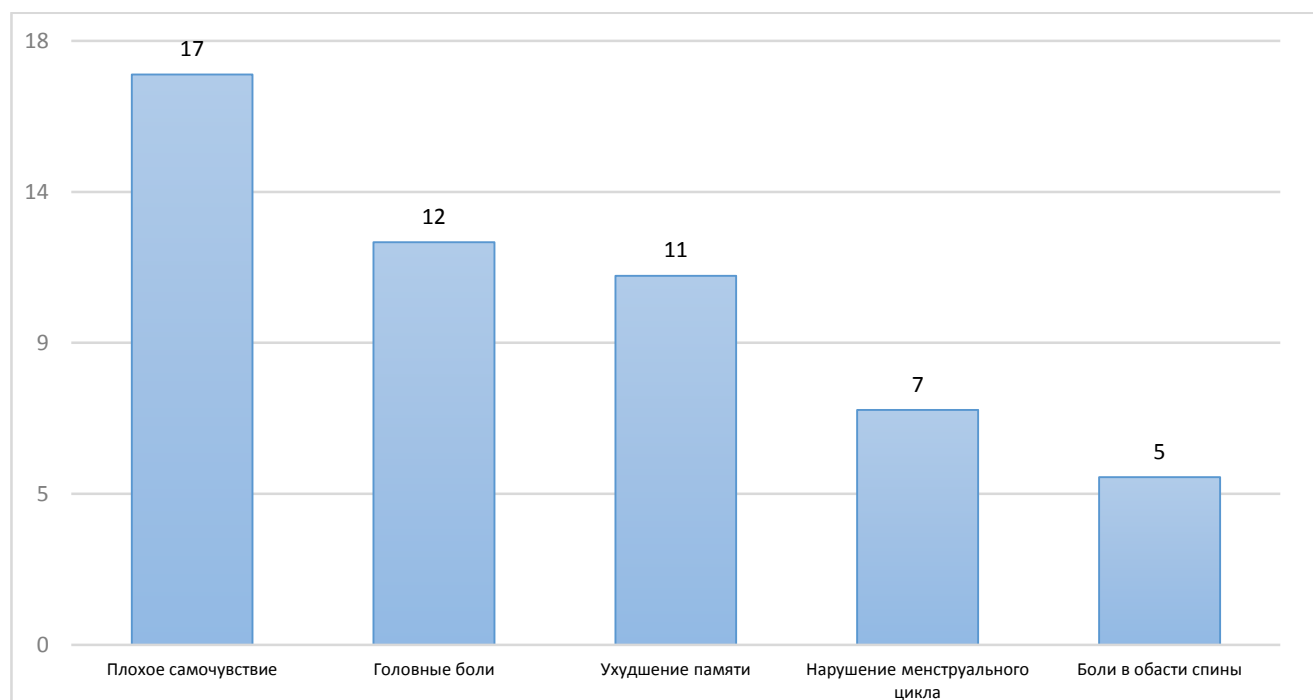
Все мужчины, получавшие терапию ЗО ЗЧЯ, имели уменьшенный объем

яичек, двум из них был установлен диагноз гипогонадизм (у одного — первичный диагноз установлен до начала обследования по месту жительства пациента), у одного — вторичный (установлен на основании низких уровней гонадотропных гормонов, низкого уровня тестостерона и положительной пробы с хорионическим гонадотропином). Только у 1 мужчины после терапии ОЛЛ установлен уменьшенный объем яичек, у 2 отмечалось незначительное повышение уровня ФСГ.

## **2. Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве**

### **2.1 Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии ЗО ЗЧЯ**

Жалобы пациенток после терапии ЗО ЗЧЯ носили неспецифический характер: общее плохое самочувствие (100 %), боли в области спины (29,4 %), снижение памяти (64,7 %) (Рисунок 3). На нарушения менструального цикла активно указывали семь из 17 пациенток, в то время как при тщательном расспросе различные нарушения менструальной функции выявлены у 13 обследованных.



### Рисунок 3. Структура жалоб пациенток после терапии ЗО ЗЧЯ

На момент включения в исследование 35,3 % (6/17) женщин получали терапию L-тироксином по поводу гипотиреоза. Все пациентки находились в фазе медикаментозной компенсации (ТТГ до 4 мМЕД/л, Т4 свободный более 11,5 пмоль/л). В ходе обследования у одной женщины диагностирован субклинический гипотиреоз (ТТГ 7,29 мМЕД/л (0,4-4,0), Т4<sub>св</sub> 11,9 пмоль/л (11,5-22,7)), и назначена терапия препаратом левотироксина. У одной пациентки выявлено узловое образование щитовидной железы, по морфологической структуре (данные тонкоигольно аспирационной биопсии узла щитовидной железы), соответствующее коллоидному зобу.

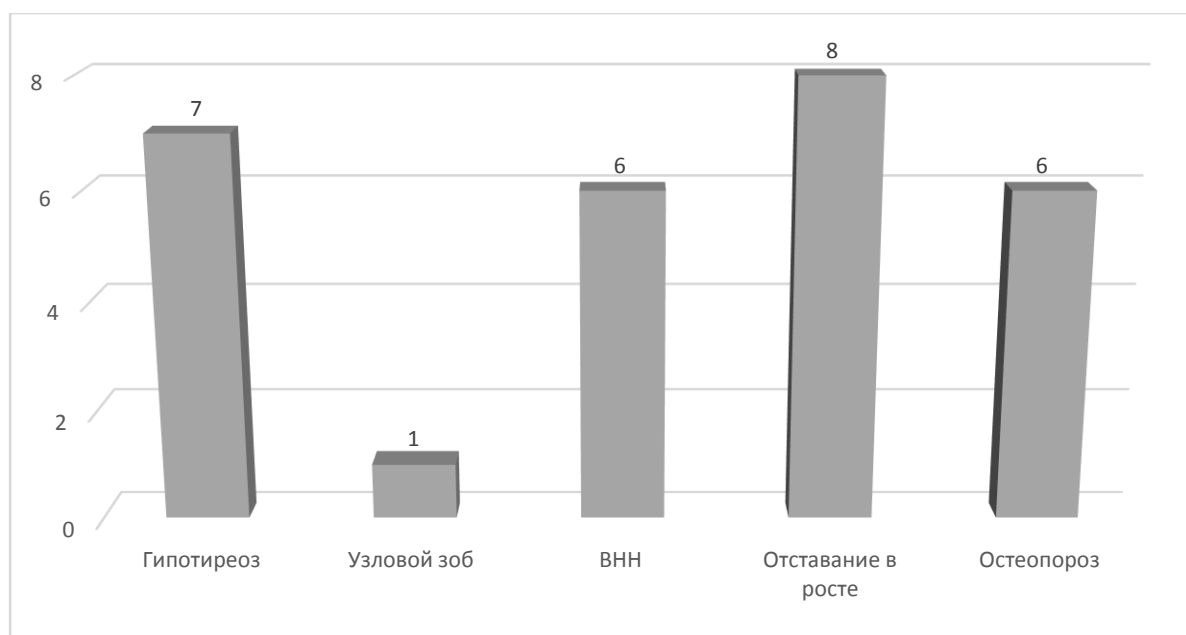
По данным литературы, у лиц, получивших КО, высока частота развития вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН). На момент включения в исследование диагноз ВНН не был установлен ни у одной пациентки. В то же время практически все женщины предъявляли жалобы, характерные для дефицита глюкокортикоидных гормонов – утренняя слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, склонность к гипотонии. Уровень кортизола крови у

всех обследованных был в пределах референсных значений, однако после проведения пробы с инсулиновой гипогликемией ВНН выявлена у шести из 17 пациенток (35,3 %). Всем им назначена заместительная терапия препаратами гидрокортизона («Кортеф», Кортизона ацетат), на фоне которого отмечено значительное улучшение самочувствия и работоспособности.

Анализ антропометрических данных показал, что генетически детерминированного роста достигли менее половины обследованных (8 из 17). Медиана роста составила 160 см (от 142 до 177), ИМТ — 17,85 кг/м<sup>2</sup> (от 15,6 до 29,3). У 7 женщин ИМТ был менее 18 кг/м<sup>2</sup>. У двух женщин ИМТ был более 25 кг/м<sup>2</sup>.

Выявлена достоверная зависимость конечного роста женщины от возраста на момент получения лечения (КСО): чем старше была пациентка на момент лечения, тем выше был ее конечный рост ( $p = 0,021$ ). Достижение конечного роста зависело также от наличия менархе на момент проведения лечения ( $r = -0,59$ ). Отставание в росте связано, в первую очередь, с развитием СТГ-дефицита после КО или КСО. По данным теста с инсулиновой гипогликемией соматотропная недостаточность выявлена у 47 % обследованных. Тем не менее, только одна из них в анамнезе получала терапию рекомбинантным гормоном роста в течение 1,5 лет.

Денситометрия была проведена 12-ти женщинам. Из них у 6-ти выявлено снижение минеральной плотности костной ткани: у двух до состояния остеопении ( $Z$  критерий в L1-L2 составил -1,8), у четырех до состояния остеопороза ( $Z$  критерий в L1-L2 составил -2,5 до -3,6). Всем пациенткам с диагностированным снижением минеральной плотности костной ткани назначалась терапия препаратами кальция и активного метаболита витамина Д.



**Рис. 4. Распространённость гипотиреоза, узлового зоба, вторичной надпочечниковой недостаточности, отставания в росте среди женщин, перенесших в детстве лечение по поводу ЗО ЗЧЯ**

Ме возраста менархе у женщин после лечения ЗО ЗЧЯ составила 13 лет (от 11 до 18), что соответствует среднему возрасту менархе у девочек в Москве.

Аменорея выявлена у восьми женщин после терапии ЗО ЗЧЯ. Первичная (отсутствие менархе) и вторичная аменорея (отсутствие менструаций после наступления менархе) выявлялись в равном количестве случаев. (4/17 молодых женщин имели первичную аменорею и 4/17 - вторичную).

Менструации начались до начала противоопухолевой терапии у семи женщин. Медиана возраста менархе в этой группе составила 13 лет (от 11 до 14). У четырех из женщин в последующем наступила аменорея.

У шести пациенток появление первой менструации отмечено после проведенного лечения. Медиана возраста менархе составила 12 лет (от 11 до 18).

На момент проведения исследования только у 4 из 17 женщин был регулярный менструальный цикл, длительность которого составляла 28-30 дней (менструальные выделения не обильные, безболезненные). У пяти из 17 пациенток выявлено нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи с



длительностью цикла от 30 до 60 дней.

Гонадопротекция была применена только у одной пациентки в виде конформного облучения с МР-реконструкцией органов малого таза в ходе проведения КСО. Остальные 16 женщин в процессе терапии не подвергались специальной гонадопротекции.

Половое развитие у 16 пациенток соответствовало IV-V стадии по Tanner, у одной пациентки в возрасте 16 лет половое созревание соответствовало III стадии по Tanner.

В брачные отношения вступили три пациентки. Все они использовали барьерные методы контрацепции. Беременностей в этой группе не было, но все пациентки сообщали о желании в будущем иметь детей.

На момент осмотра только двум из восьми пациенток с аменореей была назначена циклическая заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов и прогестерона.

После обследования всем молодым женщинам с аменореей назначалась заместительная гормональная терапия комбинированными препаратами, содержащими эстрадиола валерат и прогестерон. У пяти пациенток отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность к терапии, у всех наблюдались регулярные менструальноподобные реакции. Одна девушка отказалась от приема гормональной терапии, так как связывала прием препарата с отечностью ног.

При анализе уровня гонадотропинов в группе женщин после терапии 30 ЗЧЯ обращает на себя внимание выраженный разброс значений ФСГ от 0,19 до 118 мЕД/л, ЛГ от 0,1 до 42,0 мЕД/л (Таблица 9).

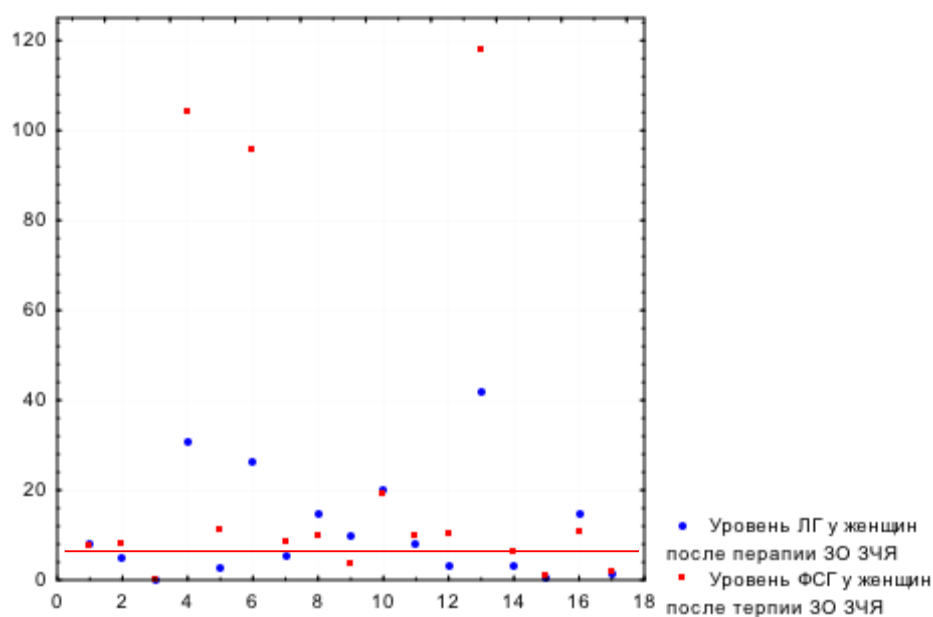
*Таблица 9*

**Уровни гонадотропных гормонов, эстрадиола, пролактина и АМГ у женщин, перенесших терапию по поводу 30 ЗЧЯ**

	<b>Медиана</b>	<b>Минимум</b>	<b>Максимум</b>
--	----------------	----------------	-----------------

ФСГ, МЕД/л	8,1	0,1	11,3
ЛГ, МЕД/л	4,86	0,1	14,9
Пролактин, мМЕД/л	273,0	96,6	950,3
Эстрадиол, пмоль/л	180,0	73,4	1017,0
АМГ, нг/мл	0,16	0,038	1,7

*Источник информации: исследования автора*



**Рис 5. Уровни ЛГ и ФСГ у женщин, принёсших терапию по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки**

На начало исследования только две пациентки из 17 получали эстроген-гестагенную терапию. Уровень их гонадотропных гормонов соответствовал приему циклической двухфазной гормональной терапии. Циклическая менструальноподобная реакция присутствовала у всех женщин, принимающих препараты.

Повышенный уровень гонадотропинов (более 15 мЕД/л) установлен у

четырёх из 15 женщин, не получавших гормональную терапию. У 3-х из них была первичная аменорея, у одной — вторичная. Уровень ФСГ и ЛГ в пределах референсных значений имели 13 из 17 пациенток. Медиана уровня ФСГ составила 8,1 мЕД/л, а ЛГ – 4,86 мЕД/л (Рис 5). Обращает на себя внимание то, что ни одна из женщин с нарушением менструального цикла не имела повышения уровня гонадотропинов выше референсных значений (Таблица 10).

Таблица 10

**Уровни гонадотропных гормонов, эстрадиола, АМГ и объем яичников у женщин после терапии ЗО ЗЧЯ**

Возраст на момент лечения, лет	Тип нарушения менструального цикла	ФСГ, мЕД/л	ЛГ, мЕД/л	Эстрадиол, пмоль/л	Объем яичников, мл	АМГ, нг/мл
12	Опсоменорея	7,6	8	85,7	3,9	1,74
5	Нет	8,1	4,86	160	8,76	5,88
15	Вторичная аменорея	0,186	0,1	430	1,9	0,2
13	Первичная аменорея	104	30,8	73,4	0,22	0,16
15	Олигоменорея	11,3	2,84	354	2,8	0,52
14	Первичная аменорея	95,5	26,3	105	0,52	0,16
11	Первичная аменорея	8,33	5,17	202	1,7	0,16
11	Нет	9,84	14,9	1017	3,74	0,2

14	Нет	3,8	9,8	130	6,7	0,2
14	Вторичная аменорея	19,3	20,2	88	1,6	0,16
3	Нет	9,79	8,11	163	2,55	0,57
5	Нет	10,4	3,12	422	6,076	0,16
11	Первичная аменорея	118	42	200	2	0,16
14	Олигоменорея	6,3	3,2	197	2,9	0,16
5	Первичная аменорея	1,5	0,6	180	2,9	0,16
14	Вторичная аменорея	10,6	14,9	165	2,5	0,55
11	Нет	1,92	1,22	180	2,49	0,038

*Источник информации: исследования автора*

Следует отметить, что при использовании медианного теста в группе пациенток с нормальной менструальной функцией, олигоменореей и аменореей не было найдено статистически значимой разницы в уровне ФСГ ( $p_{\text{ФСГ}}=0,176$ ,  $p_{\text{АМГ}}=0,319$ ), однако объем яичников был статистически значимо меньше в группе женщин, имевших аменорею ( $p = 0,00513$ ).

Клинические характеристики менструального цикла, такие как регулярность и обильность, не отражают в полной мере состояние репродуктивной системы. Кроме того, уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола у пациенток после комбинированного лечения ЗО ЗЧЯ не отражает тяжести и уровень поражения репродуктивной системы и не должны использоваться в качестве диагностического и прогностического критериев сохранности репродуктивной функции.

У трех женщин отмечалось повышение уровня гонадотропинов выше референсных значений (ФСГ от 95,5 до 118 мЕД/л), у всех была первичная аменорея на момент осмотра. Еще у двух пациенток с аменореей выявлены нормальные уровни гонадотропинов при низких уровнях АМГ и малом объеме яичников. Медиана уровня ФСГ у женщин с олигоменореей составила 7,6 мЕД/л (от 6,3 до 11,3), ЛГ — 3,2 мЕД/л (от 2,84 до 8), эстрадиола — 197 пмоль/л (от 85,7 до 354), и статистически значимо не отличалась от уровня ФСГ у пациенток с сохранённым менструальным циклом 8,95 мЕД/л (от 1,92 до 10,4). При проведении корреляционного анализа не было выявлено зависимости уровня гонадотропных гормонов от возраста на момент лечения ( $r_{\text{фсг}}=0,19$ ;  $r_{\text{лг}}=0,25$ ), возраста на момент осмотра ( $r_{\text{фсг}}=-0,35$ ;  $r_{\text{лг}}=-0,28$ ), периода наблюдения ( $r_{\text{фсг}}=-0,31$ ;  $r_{\text{лг}}=-0,32$ ) и схемы ПХТ ( $r_{\text{фсг}}=-0,14$ ;  $r_{\text{лг}}=-0,15$ ).

Уровень эстрадиола у всех пациенток был в пределах референсных значений (от 85 до 1017). Не было найдено статистически значимой разницы в уровне эстрадиола в группах пациенток с олигоменореей, аменореей и с нормальным менструальным циклом ( $p = 0,62$ ).

Медиана уровня пролактина составила 273,0 мЕД/л. Три пациентки имели умеренное повышение уровня пролактина (более 863 мЕД/л), однако при детальном анализе не было выявлено зависимости уровня пролактина от возраста на момент лечения, возраста на момент осмотра и длительности периода наблюдения (таблица 11). Не обнаружена корреляция между уровнем пролактина и ТТГ ( $r=0,054$ ). Обнаружена положительная корреляция между уровнем пролактина и наличием в анамнезе метастазов в головной мозг ( $r=0,54$ ;  $p=0,26$ ).

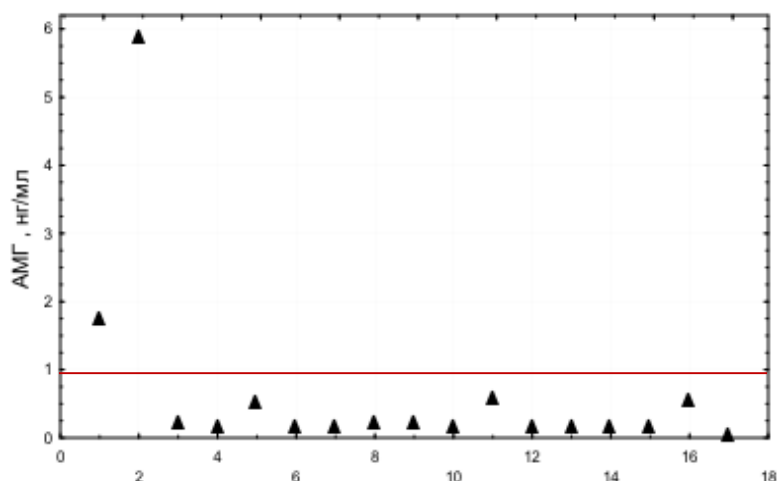
*Таблица 11*

**Гонадотропные гормоны, эстрадиол, АМГ и объем яичников у женщин после терапии 3О ЗЧЯ**

	<b>Me</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>10 %</b>	<b>75 %</b>	<b>Стандартное отклонение (SD)</b>
ЛГ, МЕД/л	8,0	0,1	42,0	0,6	30,8	11,9
ФСГ, МЕД/л	9,79	0,19	118,0	1,5	104,0	38,9
Эстрадиол	180,0	73,5	1017,0	73,4	430,0	262,2
Пролактин, мМЕ/л	273,0	96,6	950,3	102,0	907,0	287,5
Правый яичник, мл	2,55	0,2	6,7	0,52	6,1	1,7
Левый яичник, мл	2,5	0,5	14,2	0,52	5,6	3,3
АМГ, нг/мл	0,2	0,04	1,7	0,16	0,6	0,4

*Источник информации: исследования автора*

Для оценки состояния овариального резерва изучались уровни АМГ, объем яичников и количество антральных фолликулов. Уровень АМГ был в пределах референсных значений только у двух женщин. У 15 пациенток уровень АМГ оказался ниже нормальных значений (0,5 до 11 нг/мл). Медиана уровня АМГ составила 0,16 (от 0,038 до 1,7) (Рис. 3). При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлена статистически значимая связь между уровнем АМГ и возрастом на момент получения противоопухолевой терапии ( $p = 0,0012$ ). В ходе корреляционного анализа не выявлено зависимости уровня АМГ от уровня гонадотропинов. Отмечена корреляция между объемом яичника и уровнем АМГ ( $r = -0,5425$ ). Не найдено достоверной разницы в уровне АМГ у женщин с аменорей, олигоменорей и сохраненным менструальным циклом ( $p=0,319$ ). В то же время, из 15 женщин с низким уровнем АМГ у 12 определялся нормальный уровень гонадотропинов, и только у трех женщин уровень гонадотропинов был выше нормы (Рисунок 7).



**Рис. 7. Уровень АМГ и возраст на момент лечения по поводу ЗО ЗЧЯ**

При проведении УЗИ малого таза оценивался объем яичников с подсчетом количества антральных фолликулов. Медиана объема правого яичника составила 2,55 мл, левого яичника — 2,5 мл (0,5 до 14,2) (Таблица 12)

*Таблица 12*

**Объем яичников и объем матки у женщин, принёсших лечение по поводу ЗО ЗЧЯ**

	Медиана	Минимум	Максимум
Объем правого яичника, мл	2,5	0,2	6,7
Объем левого яичника, мл	2,5	0,5	14,2
Объем матки, мл	12,2	0,3	24,2

*Источник информации: исследования автора*

Количество антральных фолликулов у трех женщин составило 6-8 в одной плоскости сканирования, у восьми женщин определялись единичные фолликулы, а у шести — антральные фолликулы отсутствовали. У двух пациенток при УЗИ-исследовании был обнаружен доминантный фолликул. Еще у одной - персистенция фолликула.

Количество антральных фолликулов напрямую зависит от объема яичника ( $p=0,(0)1$ ). Найдена обратная зависимость уровня ФСГ и количества антральных фолликулов ( $r= - 0,6311$ ,  $p = 0,028$ ) (из анализа были исключены женщины на момент исследования, получавшие эстроген заместительную терапию). Отмечена статистически значимая зависимость количества антральных фолликулов от схемы проводимой химиотерапии ( $p = 0,005$ ). В группе женщин, получавших ПХТ, содержащую винкристина более  $45 \text{ мг/м}^2$ , цисплатина более  $560 \text{ мг/м}^2$ , ломустина более  $700 \text{ мг/м}^2$ , отмечено меньшее количество фолликулов, чем в группе пациентов после химиотерапии, содержащей винкристина  $15 \text{ мг/м}^2$ , цисплатина  $100 \text{ мг/м}^2$ , ломустина  $180 \text{ мг/м}^2$  ( $r=0,6658$ ,  $p=0,005$ ).

Медиана объема матки составила  $12,2 \text{ мл}$ . Не было найдено статистически значимой разницы в объеме матки пациенток с нормальным менструальным циклом, олигоменореей и аменореей ( $p=0,06$ ). Обнаружена положительная корреляция между уровнем АМГ и объемом матки ( $r=0,623$ ;  $p=0,030$ ). Отмечено, что больший объем матки был у тех пациенток, которые достигли возраста менархе до начала противоопухолевой терапии.

При проведении УЗ-исследования молочных желез ни у одной из пациенток патологии выявлено не было.

### **Клинический пример №1.**

Пациентка Г., 19 лет направлена проф. О.Г. Желудковой для проведения обследования. При активном расспросе выявлены следующие жалобы на общую слабость преимущественно в утренние и дневные часы, быструю утомляемость, выпадение волос на голове, снижение мышечной силы, снижение артериального давления до  $80/40 \text{ мм. рт. ст.}$ , отсутствие аппетита, тошноту, боли в области поясницы, плохое настроение, отсутствие менструаций в течение 1,5 лет.

С описанными жалобами неоднократно обращалась к врачам по месту жительства. Диагностирована кахексия 1 степени, рекомендовано рациональное и сбалансированное питание.



Из анамнеза: в декабре 2008 (15 лет) оперативное лечение опухоли червя мозжечка. Оперирована в НИИ нейрохирургии имени акад. Н. Н. Бурденко. Гистологическое заключение – медуллобластома.

В послеоперационном периоде выполнено МРТ головного и спинного мозга с целью оценки радиальности лечения — данных за остаточную опухоль и наличие метастазов не выявлено. Рекомендовано проведение КСО в дозе 36 Гр с бустом на ЗЧЯ 54 Гр и ПХТ по протоколу НИТ 2000.

По месту жительства проведена лучевая терапия по радикальной программе: КСО 36 Гр, буст на ЗЧЯ 54 Гр без параллельной химиотерапии. Далее с апреля по июль 2009 получила 3 курса ПХТ по протоколу НИТ 2000. На фоне химиотерапии отмечалась парез кишечника, гематологическая токсичность, эзофагит, гастрит.

При контроле МРТ головного и спинного мозга в динамике данных за патологическое накопление контрастного вещества нет. На момент обследования — ремиссия 4 года.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 168 см (рост мамы — 154 см, рост папы — 174 см, расчетный рост — 157,5). Вес 38 кг. ИМТ — 14,6 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, чистые. Очаги гиперпигментации на спине. Видимые слизистые бледные. Молочные железы развиты симметрично, гипопластичные, при пальпации однородные, безболезненные. Ареола чистая, бледно-розовая, соски не выражены. Отделяемого из молочных желез нет. ЧД 17 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Пульс на обеих руках ритмичный, удовлетворительного наполнения, 82 в минуту. АД 80/40 мм. рт. ст., отеков нет. Язык влажный, не обложен. Поверхностная и глубокая пальпация живота безболезненна во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, плотно-эластичной консистенции, подвижна, узлов нет. Шаткость походки, замедленность движений. Стул регулярный. Мочеиспускание не нарушено.

Гинекологический анамнез. Менархе с 13 лет. Менструации установились сразу, регулярные безболезненные. При гинекологическом осмотре наружные

половые органы развиты правильно, Оволосение слабовыраженное по женскому типу. Половое развитие расценено как IV стадия по Таннеру.

Учитывая жалобы пациентки и данные физикального осмотра заподозрен пангипопитуитаризм.

#### Данные обследования:

Показатель	Уровень
ТТГ, мМЕ/л	1,89 (0,34-4,6),
Т4 свободный, пмоль/л	12,85 (7,7-21,1)
Т3 свободный, пмоль/л	5,07 (3,67-10,43).

*Источник информации: исследования автора*

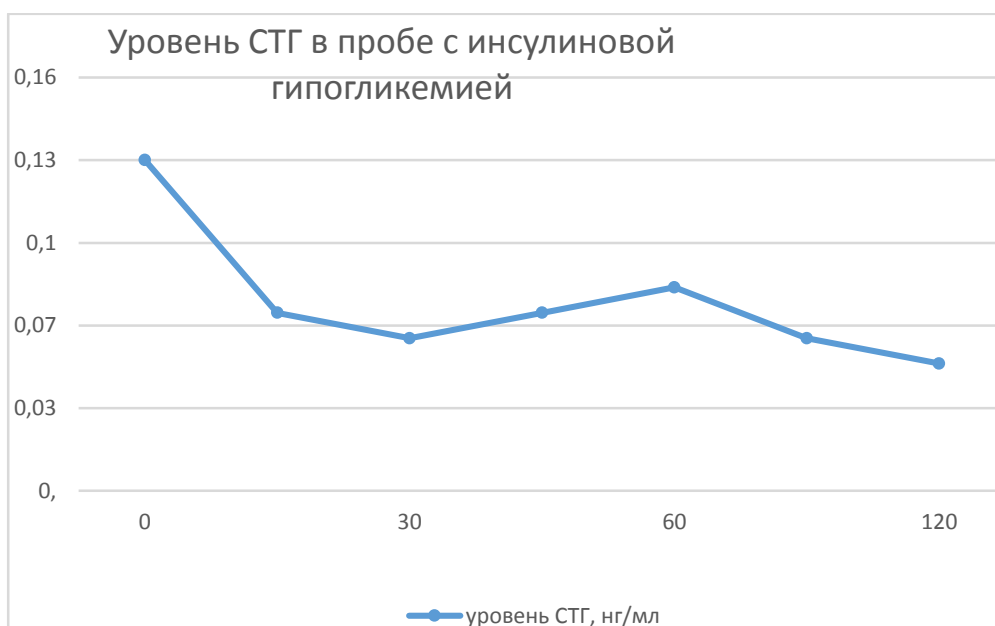
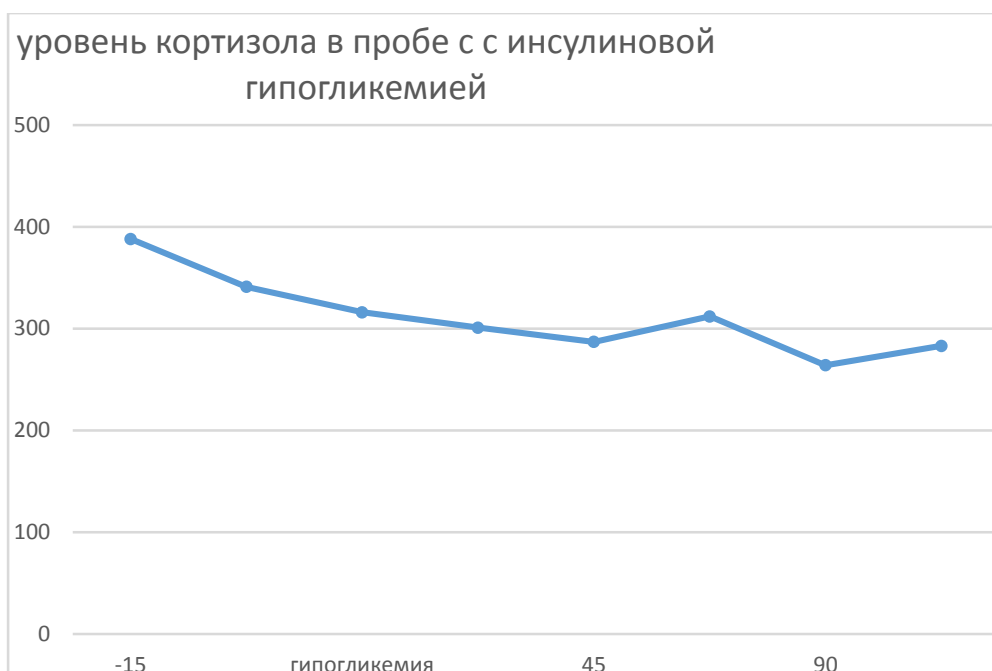
УЗИ щитовидной железы от 24.05.2010 – контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность несколько повышена. Размеры: правая доля 10x12x31мм, левая доля 10x9x27 мм, перешеек 2,5 мм. Объем 3,6 см<sup>3</sup>.

Нарушений функции щитовидной железы не выявлено.

С целью диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности и СТГ-дефицита проведена проба с инсулиновой гипогликемией в условиях стационара.

	-15	0	Гипогликемия	30	45	60	90	120
СТГ (нГ/мл)		0,13	0,07	0,06	0,07	0,08	0,06	< 0,05
Кортизол (нмоль/л)	388	341	316	-301	287	312	264	283

*Источник информации: исследования автора*



В результате проведения пробы повышение кортизола не выявлено, повышение уровня СТГ не зафиксировано. Диагностирована вторичная надпочечниковая недостаточность и СТГ – дефицит. Рекомендован прием кортизона ацетата 5 мг в сутки («Кортеф»), соматотропин в дозе 0,5 мкг/кг.

С целью оценки гипоталамо-гипофизарной функции проведено исследование гормонов крови (май 2010):

Показатель	Уровень

Пролактин, мкМе/мл	490,18 (40-530)
ФСГ ,мМЕ/мл	109,59 (3,85-8,78)
ЛГ, Ме/мл	21,44 (2,12-10,89)
Эстрадиол, пг/мл	25 (24-114)
АМГ ,нг/мл	0,2

*Источник информации: исследования автора*

**УЗИ малого таза от июня 2010:** Матка 34x7x10 мм. М-эхо не дифференцируется. Правый яичник 26x10x10 мм (1,4 мл), левый яичник 26x10x10 мм (1,4 мл) с единичными фолликулами до 3 мм в диаметре.

Диагностирована гипергонадотропный гипогонадизм, вторичная аменорея, выраженное снижение овариального резерва (уменьшение объема яичников относительно нормы, отсутствие фолликулов в яичниках, снижение антимюллера гормона, повышение уровня ФСГ и ЛГ).

Рекомендован прием эстрадиола валерата 2 мг и дидрогестерона 10 мг («Фемостон» 2/10) в непрерывном режиме. На фоне приема препарата отмечались регулярная менструальноподобная реакция. Переносимость препарата хорошая.

С целью оценки состояния минеральной плотности костной ткани проведена рентгеновская денситометрия: плотность костной массы поясничных позвонков по Z-индексу в пределах ожидаемого отклонения для данного возраста BMD 1,14 г/см<sup>2</sup>, Z-критерий (-0,3).

На основании проведенного обследования сформулирован клинический диагноз: гипопитуитаризм как исход комплексного лечения медуллобластомы червя мозжечка (операция, лучевая и ПХТ от 2009 г.) – вторичная надпочечниковая недостаточность, СТГ недостаточность. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм. Вторичная аменорея.

Рекомендован прием эстариола валерата 2 мг и дидрогестерона 10 мг («Фемостон» 2/10) в непрерывном режиме, кортизона ацетата 5 мг в сутки («Кортеф»), соматотропин в дозе 0,5 мкг\кг.

Повторно пациентка Г., 20 лет, приглашена для осмотра в июне 2011 года, через 6 мес. после обследования и рекомендаций.

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 168 см. Вес 45 кг. ИМТ – 15,9 кг/м<sup>2</sup>. Прибавка массы тела составила 7 кг за 6 месяцев терапии. Отмечает выраженное улучшение общего самочувствия, появления сил. Успешно сдала экзамены и поступила в высшее учебное заведение для продолжения образования. Менструальноподобная реакция регулярная, скудная. Молочные железы увеличились. От приема соматотропного гормона воздержалась.

В целом оценивает собственное состояние как хорошее.

В 2014 году появились жалобы на боли в тазобедренных суставах. При обследовании выявлено повышение С-реактивного белка. Выполнена рентгенограмма обоих тазобедренных суставов, диагностирован асептический некроз обеих головок бедренных костей. Запланировано оперативное лечение.

### **Обсуждение клинического случая.**

Перенесенная лучевая терапия является важным фактором риска эндокринной патологии. В случае краниоспинального облучения наиболее уязвимы гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа. В приведенном клиническом случае не выявлено поражения щитовидной железы, но риск развития объемных образований и изменения функции остается высоким и требует динамического наблюдения 1 раз в год в течение жизни.

Типичным проявлением поражения гипоталамо-гипофизарной системы является надпочечниковая недостаточность.

В ходе пробы с инсулиновой гипогликемией повышение уровня кортизола более 550 нмоль/л, в ответ на введение инсулина означает сохранность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. В нашем клиническом случае не было получено должного повышения уровня кортизола крови (максимальный уровень

кортизола в пробе с инсулиновой гипогликемией – 341 нмоль/л), что свидетельствует о наличии вторичной надпочечниковой недостаточности.

Следует отметить, что уровень кортизола крови, неоднократно исследовавшийся в течении нескольких лет у пациентки для исключения вторичного гипокортицизма, находился в пределах нормы. Таким образом, в течение нескольких лет вторичная надпочечниковая недостаточность оставалась не диагностированной, что ухудшало самочувствие и снижало качество жизни. Это указывает на необходимость проведения пробы с инсулиновой гипогликемией как «золотой стандарт» диагностики надпочечниковой недостаточности.

Диагностика соматотропной недостаточности основывается на оценке пробы с инсулиновой гипогликемией, ожидается подъем уровня СТГ в ответ на стимуляцию не менее уровня 1 нг/мл. В нашем клиническом наблюдении максимальный СТГ в пробе с инсулиновой гипогликемией составил 0,08 нг/мл что соответствует СТГ дефициту. Важнейшей функцией соматотропного гормона является рост. Так как уже пациентка достигла своего расчетного генетического роста в 168 см (рост мамы — 154 см, рост папы — 174 см, расчетный рост –157,5), терапия препаратами гормона роста рекомендована в минимальной терапевтической дозе коллегиально с нейроонкологами с целью коррекции метаболических расстройств и улучшения качества жизни.

Полихимиотерапия имеет выраженную гонадотоксичность и вызывает первичное поражение яичников. Пациентка помимо полихимиотерапии получала краниоспинальное облучение. Это может привести к поражению репродуктивной системы как на гипоталамо-гипофизарном, так и на яичниковом уровнях. Высокие уровни гонадотропных гормонов (более 15 мМЕ/л) и низкий уровень АМГ, а также маленький объем яичников свидетельствуют в пользу первичного поражения ткани яичников у пациентки.

Сама по себе вторичная аменорея (отсутствие менструаций) не оказывает влияния на состояние здоровья, однако приносит выраженный психоэмоциональный дискомфорт. Первичное поражение яичников приводит к гипоестрогении – важному фактору метаболических нарушений и снижению

плотности костной ткани, что обуславливает необходимость проведения эстрогензамещающей терапии до возраста предполагаемой менопаузы. Актуальным нерешённым вопросом является защита яичников от повреждающего влияния полихимио- и лучевой терапии. Нашей пациентке попытка гонадопротекции не проводилась, что говорит о необходимости большей информированности практических врачей о возможностях современной медицины в области онкофертильности.

Таким образом, пациентка нуждается в длительном постоянном применении кортизона, эстрогена и прогестерона, а также соматотропного гормона с целью поддержания высокого качества жизни и работоспособности.

Классическим примером нейроэндокринного отдалённого последствия лучевой терапии является двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, возникшей через 6 лет после окончания лечения.

Данный клинический пример иллюстрирует наиболее распространённые эндокринные последствия успешно проведенного комбинированного лечения медуллобластомы в детском возрасте.

## **2.2 Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии ОЛЛ**

Все женщины получали терапию по поводу ОЛЛ на территории России в период с 1990 года по 2009 год. Медиана возраста пациенток после терапии ОЛЛ на момент осмотра составила 23 года (от 16 до 30), а на момент получения терапии - 8 лет (от 2 до 10). Период наблюдения – от 9 до 28 лет (медиана - 15 лет). На момент осмотра все пациентки находились в ремиссии. При постановке диагноза у всех женщин был морфологически подтвержден ОЛЛ, по поводу которого всем участницам исследования была проведена ПХТ по схеме VFM-90 (даунорубицин, винкристин, L-аспаргиназа, преднизолон, меркаптопурин, цитарабин, циклофосфамид, метотрексат), а также КО в дозе 12 Гр с целью профилактики нейролейкемии.

На момент исследования у одной пациентки в анамнезе была болезнь Грейвса

(диффузный токсический зоб), стойкая ремиссия после проведения консервативного лечения. Еще у одной женщины при обследовании выявлено узловое образование щитовидной железы, соответствовавшее по данным цитологического исследования — фолликулярной аденоме. Выполнена гемитиреоидэктомия, при гистологическом исследовании диагноз подтвержден. Одна женщина на момент включения в исследование имела гипотиреоз, и еще одна – СТГ дефицит, подтвержденный пробой с инсулиновой гипогликемией.

На момент лечения ОЛЛ менархе достигли только две девушки, остальные 13 находились в допубертатном периоде развития. Медиана возраста менархе после терапии ОЛЛ составила 12 лет (от 9 до 13) и не отличалась от среднего возраста менархе в Москве, который составляет  $12,7 \pm 1,1$  лет.

Сексуально активны были 8 из 15 женщин. Зарегистрировано 8 беременностей из них четыре закончились срочными родами живых доношенных детей (медиана веса детей 3462 г (от 3350 до 3600 г)), две – самопроизвольным абортom в сроке 5-6 недель, две – искусственными абортами на сроке 5-6 недель. Все пациентки использовали барьерные методы контрацепции.

Ни одной пациентке гонадопротекция в ходе терапии ОЛЛ не проводилась. На момент осмотра только две из 15 женщин предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла. После проведения терапии по поводу ОЛЛ нарушение менструального цикла было выявлено у пяти обследованных: у двух - по типу олигоопсоменореи и у трех – по типу альгодисменореи. У 13 женщин с регулярным менструальным циклом длительность цикла составила 28-30 дней.

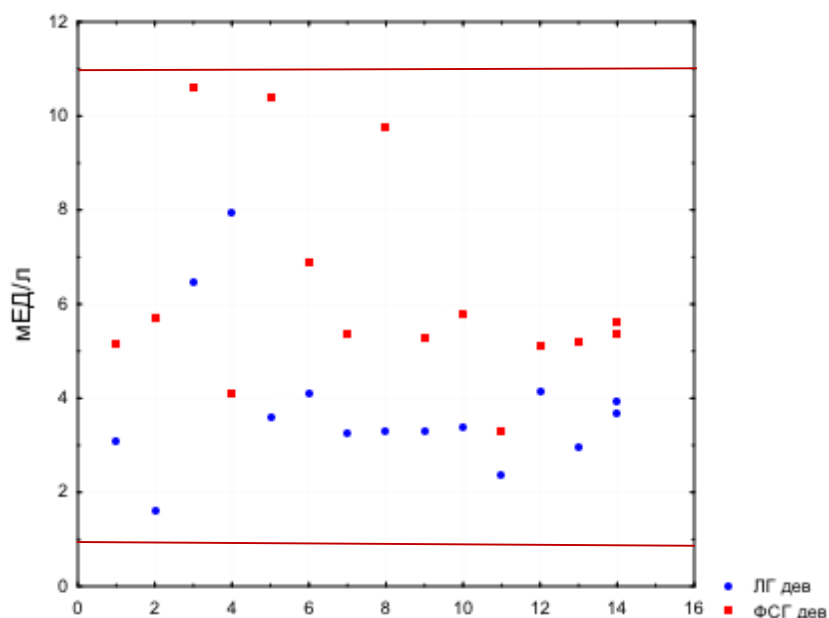
Половое созревание у всех обследованных соответствовало IV-V стадии по Tanner. Медиана ИМТ составила  $23,1 \text{ кг/м}^2$  (от 18 до 34,1), у двух женщин было диагностировано экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени.

Уровень гонадотропинов ни у кого не превышал референсных значений (Таблица 13). При этом уровень ФСГ коррелировал с возрастом на момент исследования ( $r_{\text{возраста}}=0,6293$ ;  $p_{\text{возраста}}=0,016$ ) и периодом наблюдения ( $r_{\text{периода наблюдения}}=0,61$ ;  $p_{\text{периода наблюдения}}=0,02$ ) (рисунок 5).



**Уровни гонадотропинов, пролактина, эстрадиола, АМГ у женщин,  
перенесших лечение ОЛЛ в детстве**

	<b>Медиана</b>	<b>Минимум</b>	<b>Максимум</b>
<b>ФСГ, МЕД/л</b>	5,4	3,3	10,6
<b>ЛГ, МЕД/л</b>	3,3	1,6	7,9
<b>Пролактин, мМЕД/л</b>	161	44,1	570
<b>Эстрадиол, пмоль/л</b>	166,5	73	1322
<b>АМГ, нг/мл</b>	4,5	0,9	9,2

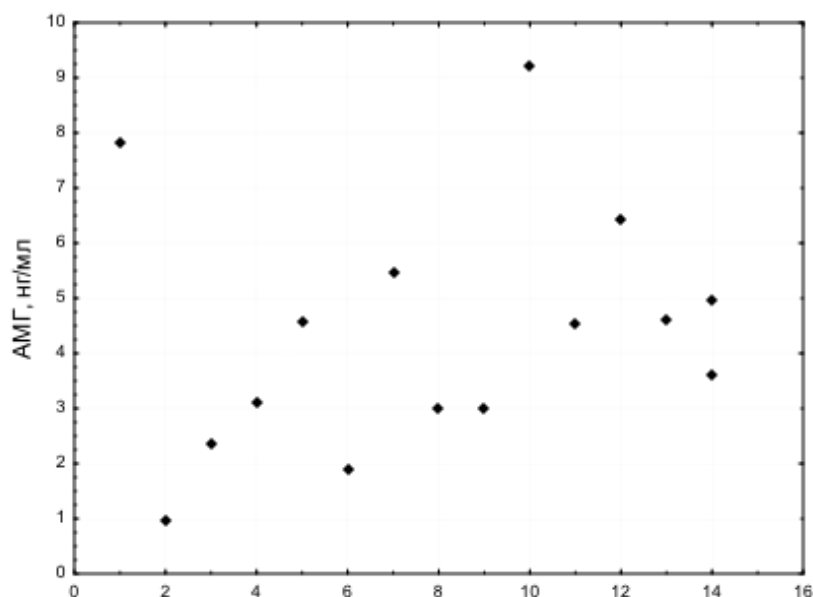


**Рис. 5. Уровни ЛГ и ФСГ у женщин после терапии ОЛЛ в детстве**

Медиана уровня эстрадиола составила 166,5 пмоль/л. У одной пациентки была зафиксирована гиперэстрогения, которая объяснялась наличием доминантного фолликула при проведении УЗИ органов малого таза. Нормальный уровень пролактина имели 14 из 15 обследованных, а у одной отмечено его незначительное повышение до 570 МЕД/л.

Уровень АМГ находился в пределах нормативных значений у всех пациенток группы ОЛЛ (Ме АМГ — 4,55 нг/мл (от 0,96 до 9,2)). Не было выявлено зависимости уровня АМГ от возраста на момент осмотра, возраста на момент

лечения, а также длительности наблюдения (Рисунок 6).



**Рис 6. Уровни АМГ у женщин после терапии ОЛЛ в детстве**

У всех пациенток после терапии ОЛЛ объем яичника был более 2,5 мл: Ме объема правого яичника составила 5,65 мл (от 3,5 до 9), Ме объема левого яичника - 6,5 мл (от 2,28 до 12,04). Количество антральных фолликулов у всех пациенток превышало 8-10 в одном срезе, что соответствовало параметрам нормального овариального резерва.

### **Клинический пример № 2.**

Пациентка Л., 25 лет.

Приглашена активно по базе предоставленной РНЦНР для прохождения обследования в рамках данного научного исследования.

На приеме жалоб активно не предъявляет.

Из анамнеза: В 5 лет диагностирован ОЛЛ. Проводилась ПХТ по схеме ALL-BFM-90 (группа среднего риска) на базе ГБУ здравоохранения г. Москвы Морозовская ДГКБ. Получала краниальное облучение в дозе 12 Гр в ФГБУ Российском научном центре рентгенорадиологии. Химиолучевое лечение проведено в полном объеме. Ремиссия в течение 19 лет.

В 18 лет перенесла гемитиреоидэктомию по поводу фолликулярной аденомы щитовидной железы. В послеоперационном периоде лечение гормонами щитовидной железы не проводилось. При контроле в динамике с 2006 по 2011 уровень ТТГ в пределах целевых значений.

При осмотре: Рост 164 см (рост отца — 178 см, рост матери — 178 см, расчетный рост 171,5 см), вес 47 кг, ИМТ 17,5 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, чистые, умеренно влажные. Молочные железы развиты правильно, симметричные, кожа над ними не изменена, при пальпации мягкие, однородные, объемных образований не выявлено, ареола и соски не изменены, отделяемого при надавливании нет.

Менархе с 13 лет, менструации установились сразу по 3-5 дней через 27-28 дней не обильные, болезненные.

При УЗИ щитовидной железы от октября 2010: УЗИ щитовидной железы: левая доля и перешеек ЩЖ удалены. Правая доля расположена в типичном месте, контуры ровные, паренхима однородная, средней эхогенности, размеры доли — 1,8x1,9x4,0 см. Визуализируются два гипоэхогенных локуса с ровными контурами в средней трети — 0,4x0,3x0,4 см, на границе средней и верхней трети — диаметром 0,3 см. Объем железы 6,8 мл (норма для женщин 9-18 мл). Справа в верхней трети шеи в области сосудистого пучка определяются единичные умеренно увеличенные лимфатические узлы, нормальной эхоструктуры.

При гормональном исследовании от октября 2010 г.:

<b>Показатель</b>	<b>Уровень</b>
ТТГ, мМЕ/л	1,47 (0,34-4,6),
Т4 свободный, пмль/л	13,8 (7,7-21,1)
Т3 свободный, пмоль/л	4,82 (3,67-10,43).

*Источник информации: исследования автора*

Показатель	Уровень
Кортизол, нмоль/л	364(138 - 690),
ИФР – 1, нг/мл	333 (116,5-343)

*Источник информации: исследования автора*

При гормональном исследовании на 5 день менструального цикла выявлено

Показатель	Уровень
Пролактин, мкМе/мл	139 (40-530),
ФСГ , мМЕ/мл	5,35(2,8 – 11,3),
ЛГ, Ме/мл	21,44 (2,12-10,89)
Эстрадиол, пг/мл	142 (менее 587),
АМГ ,нг/мл	5,47 (0,8-7,4).

*Источник информации: исследования автора*

УЗИ малого таза: матка размерами 6,3x4,1x5,6 см с четкими ровными контурами, обычной формы. Структура миометрия не изменена. Эндометрий 1,4 см. Шейка матки без особенностей. Правый яичник 3,4x3,0x1,8 см (9,6 см<sup>3</sup>), обычной структуры с фолликулами до 1,1 см в диаметре (8 штук в одном эхосрезе). Левый яичник 2,8x1,7x1,7 см (6,4 см<sup>3</sup>) обычной структуры с фолликулами до 0,5 см в диаметре (8 фолликулов в одном эхосрезе). Доминантный фолликул - 1,5 см в диаметре. Свободной жидкости в малом тазу нет.

**Диагноз:** Эутиреоз. Фокальные изменения левой доли щитовидной железы. Резекция правой доли щитовидной железы от 2006 по поводу фолликулярной аденомы. Перенесенный острый лимфобластный лейкоз, комбинированное лечение ПХТ, КРО в 1990 г.

**Обсуждение клинического случая:** Краниальное облучение в анамнезе в дозе 18 Гр является общепризнанным фактором риска преждевременного полового

созревания, дефицита гормона роста, гиперпролактинемии, а также развития гипотиреоза и узловых новообразований щитовидной железы [12, 40, 41].

В описанном клиническом случае наблюдалось только поражение щитовидной железы, как отдаленное последствие краниального облучения. Менархе и половое развитие соответствовали возрасту. При проведенном обследовании не выявлено СТГ дефицита, гиперпролактинемии. Показаний для проведения теста с инсулиновой гипогликемией для диагностики надпочечниковой недостаточности не было.

Проведенная пациентке в возрасте пяти лет полихимиотерапия содержала гонадотоксичные препараты, что могло привести к недостаточной функции яичников. По-видимому, допубертатный возраст на момент проведения лечения, отсутствие овариального цикла сыграли решающую роль в сохранении репродуктивной системы пациентки. О сохранности репродуктивной системы говорят нормальные показатели уровней гонадотропных гормонов, нормальные показатели АМГ, объем овариальной ткани и достаточное количество антральных фолликулов.

### **2.3 Клинико-лабораторная характеристика нарушений репродуктивной системы у мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ**

Обследовано 18 мужчин, получавших лечение ЗО ЗЧЯ в возрасте от 19 до 22 лет (Me - 20 лет). Проходили терапию по поводу МБ 17 мужчин и один по поводу злокачественной эпендимомы. Медиана возраста на момент получения лечения составила 9 лет (от 9 до 12), ремиссии - 10 лет (от 7 до 15).

На момент обследования большинство пациентов были социально адаптированы: пять имели законченное высшее образование, восемь учились в высших учебных заведениях, четыре - в старших классах общеобразовательных школ. Только один мужчина не учился и не работал в силу значительной потери зрения.

Следует отметить, что ни один из 18 обследованных не предъявлял жалоб,

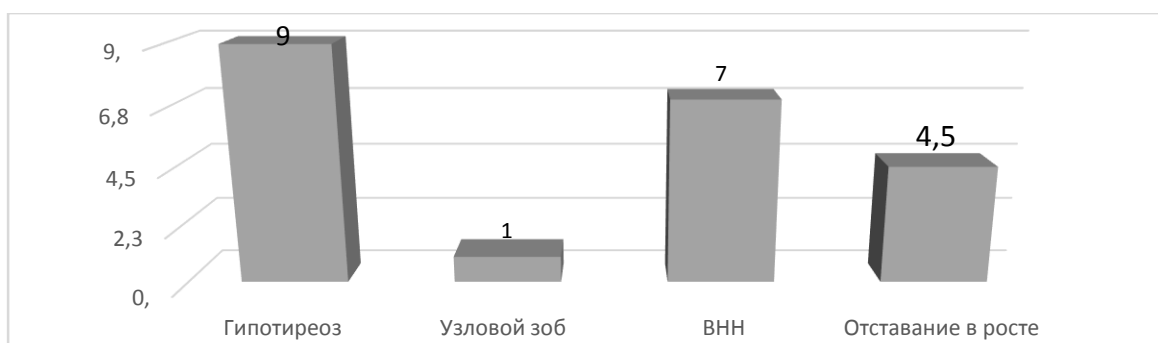
связанных с нарушением репродуктивной функции. Превалировали жалобы на плохое самочувствие, утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам.

На момент осмотра диагноз «гипотиреоз» имели три пациента: у двух гипотиреоз находился в фазе медикаментозной компенсации, у одного — гипотиреоз в фазе субкомпенсации. В ходе исследования гипотиреоз был выявлен еще у 6 мужчин. У одного мужчины был манифестный гипотиреоз, у пяти субклинический. Всем им была назначена терапия левотироксином, на фоне которой пациенты достигли компенсации гипотиреоза в течение 3 мес. Таким образом, у девяти из 18 пациентов (50 %) функция ЩЖ оказалась сниженной. В настоящее время проводится дополнительное исследование по изучению изменений ЩЖ после терапии опухолей ЗЧЯ.

Недостаточность гормона роста на момент осмотра была диагностирована у одного мужчины, по поводу которой он в течение трех лет получал терапию препаратами СТГ. Медиана роста мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ составила 161 см (от 154 до 177). Генетически детерминированного роста не достигли 16 из 18 обследованных. Мужчины, которые получали терапию в более раннем возрасте, чаще отставали от генетически детерминированного роста ( $p=0,03$ ).

На момент осмотра у двух пациентов ранее диагностирована вторичная надпочечниковая недостаточность. Пациенты получали терапию препаратом гидрокортизона «Кортеф» с положительным эффектом. В процессе обследования вторичный гипокортицизм выявлен ещё у пяти мужчин (7 из 18 пациентов, т.е. 39 %). Все мужчины с диагностированной вторичной надпочечниковой недостаточностью получали препараты гидрокортизона («Кортеф», «Кортизона ацетат») с положительным эффектом.

Два пациента на момент осмотра получали терапию препаратами тестостерона по поводу задержки полового развития. Терапия была начата в 19 лет в связи с отсутствием развития вторичных половых признаков и проводилась препаратом «Омнадрен» в течение трех лет с хорошей переносимостью и положительным клиническим эффектом.



**Рис. 3. Распространенность эндокринных нарушений среди мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ в детстве**

Из 18 обследованных мужчин только пять вступали в брачные отношения, при этом все сообщали о желании в будущем иметь детей.

В группе мужчин после терапии опухолей ЗЧЯ трое мужчин в возрасте от 16 до 24 лет имели степень андрогенизации, соответствующую III стадии по шкале Tanner, остальные 15 — IV стадии. Следует отметить, что ни у одного из пациентов не было выявлено V стадии полового созревания, характерной для взрослого мужчины.

Медиана уровня ФСГ составила 11,5 МЕД/л, у пяти пациентов уровень ФСГ был выше референсных значений. Низкий уровень ФСГ выявлен только у одного пациента с ЗО ЗЧЯ в анамнезе. На момент обследования он получал терапию препаратами тестостерона по поводу первичного гипогонадизма. У 16 пациентов отмечался нормальный уровень ЛГ. Уровень ЛГ был выше нормы (7,6 МЕД/л) только у одного мужчины после терапии ЗО ЗЧЯ при нормальном уровне тестостерона (Таблица 14).

Медиана уровня тестостерона составила 12,4 МЕД/л. Только у одного пациента после терапии ЗО ЗЧЯ тестостерон был менее 8 нмоль/л при нормальных уровнях ЛГ и ФСГ.

Пролактин у подавляющего большинства пациентов был в пределах референсных значений. Один пациент после терапии опухоли ЗЧЯ имел двукратное повышение уровня пролактина при отсутствии феномена макропролактинемии и данных за аденому гипофиза.

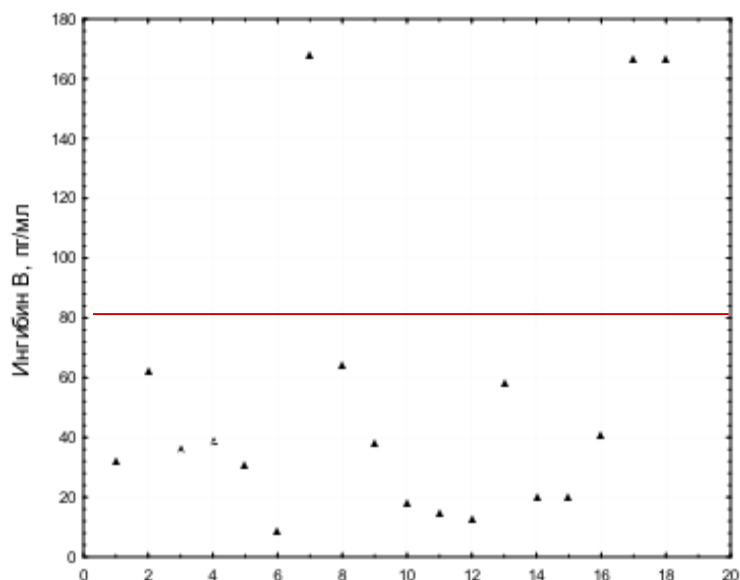
**Уровни гонадотропных гормонов, тестостерон, пролактина и ингибина В у мужчин, перенесших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ**

	<b>Медиана</b>	<b>Минимум</b>	<b>Максимум</b>
<b>ФСГ, МЕД/л</b>	11,5	5,5	13,2
<b>ЛГ, МЕД/л</b>	4,5	0,2	9,04
<b>Пролактин, мМЕД/л</b>	168	138	233
<b>Тестостерон, пмоль/л</b>	12,4	10,5	15,4
<b>Ингибин В, нг/мл</b>	37	9	168

*Источник информации: исследования автора*

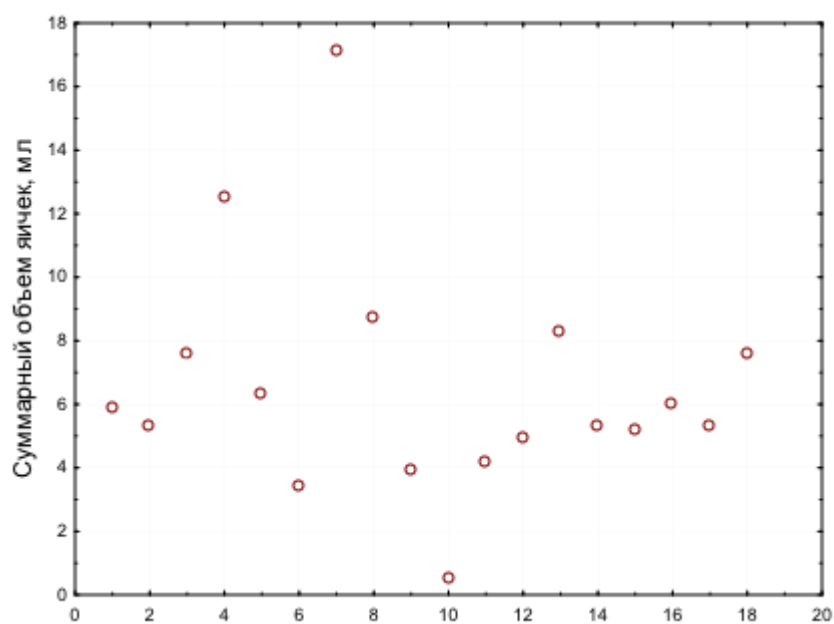
В группе мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ отмечено снижение уровня ингибина В. Медиана уровня ингибина В составила 37 нг/мл (от 9 до 168). Найдена положительная корреляция уровня ингибина В и объема яичек ( $r=0,6846$ ,  $p=0,02$ ). Медиана отношения ингибин В /ФСГ среди пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ составила 3,99 (0,29 до 60,4). Не было найдено достоверной связи между схемой ПХТ и отношением ингибина В к ФСГ ( $p=0,3$ ) (Рис 7).





**Рис. 7. Уровень ингибина В у мужчин, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ**

При проведении УЗ-исследования признаки водянки яичка обнаружены у одного пациента. Медиана суммарного объема яичек составила 5,6 мл (от 0,52 до 17,1). У всех пациентов был отмечен уменьшенный суммарный объем яичек. В норме объем яичка у мужчины более 12 мл, а суммарный объем яичек составляет 24-50 мл - суммарный объем яичек у мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ (Рис 8).



**Рис. 8. Суммарный объем яичек у мужчин, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ в детстве**

У двух мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ были выявлены клинические признаки гипогонадизма, указывавшие на необходимость проведения терапии препаратами тестостерона. Один юноша получал терапию препаратами тестостерона еще до начала исследования в связи с задержкой полового созревания. У одного пациента в процессе проведения исследования был диагностирован вторичный гипогонадизм (сочетание низких уровней ФСГ и ЛГ с низким уровнем тестостерона). У 14 из 18 обследованных мужчин было выявлено снижение уровня ингибина В до значений менее 80 пг/мл. Только у восьми мужчин с низким уровнем ингибина В наблюдалось повышение уровня ФСГ (причем медиана уровня ФСГ в группе мужчин с повышенным уровнем гонадотропинов составила 15 МЕД/л (от 12 до 30,3), и была статистически значимо выше Ме уровня ФСГ среди мужчин с низким ингибином В и ФСГ в пределах референсных значений 3,88 мМЕ/л (от 0,29 до 11,5), ( $p=0,0014$ )). Уровни ингибина В статистически значимо не отличались ( $p = 0,29$ ).

Интересно, что уровень ингибина В и суммарный объем яичек были статистически значимо больше ( $p_{\text{ингибин В}} 0,014$ ,  $p_{\text{суммарный объем яичек}} 0,(0)$ ) в группе пациентов, перенесших химиотерапию, содержащую винкристина 15 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфида 6000 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина 180 мг/м<sup>2</sup>, этопозиды 900 мг/м<sup>2</sup>, ломустина 100 мг/м<sup>2</sup> (М 2000 цикловая), чем в группе мужчин, получавших винкристин 45 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 560 мг/м<sup>2</sup>, ломустин 700 мг/м<sup>2</sup> (М 2000 поддерживающая и НИТ 91). Причем не было найдено зависимости уровня ингибина В от возраста на момент получения лечения ( $r 0,46$ ).

Пациентам старше 18 лет рекомендовано проведение исследования спермограммы. Четыре юноши рекомендацию выполнили, у всех выявлена азооспермия.

### **Клинический пример 3:**

Пациент Ф., 25 лет направлен в клинику эндокринологии ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ для проведения обследования. Активно жалоб не предъявлял. При активном расспросе выявлены жалобы на общую слабость, утомляемость, низкую мышечную силу и низкий рост.

Из анамнеза известно, что в 12 лет (1999 год) диагностировано образование обеих гемисфер мозжечка более 3 см. При МРТ данных за наличие метастазов не получено. Проведено тотальное удаление опухоли в НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко РАМН 28.12.1999. Гистологическое заключение - медуллобластома. Послеоперационный период протекал тяжело (послеоперационная гематома, длительное пребывание на ИВЛ).

В ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии с января по март 2000 проведено КСО — 36 Гр, прицельное на головной мозг – 36 Гр, на ЗЧЯ – 20 Гр. В отделении онкологии РДКБ с апреля 2000 по май 2001 было проведено 8 курсов поддерживающей ПХТ по протоколу НИТ-91, на фоне химиотерапии отмечались приступы тонических судорог.

С 14 лет (с мая 2001) находится на динамическом наблюдении. При контроле МРТ головного и спинного мозга с в динамике данных за патологическое накопление контрастного вещества нет. На момент обследования – ремиссия 9 лет. В 20 лет выполнена денситометрия, выявлен остеопороз ( $Z$  – score  $-5,5$  в области поясничного отдела позвоночника), были назначены препараты кальция и бисфосфонаты, которые пациент принимал нерегулярно в течение трех лет. При денситометрии, выполненной через четыре года (в 24 года) – отмечена положительная динамика, однако сохраняется остеопороз: снижение МПК в проксимальном отделе левого бедра  $Z$  –  $2,7$ , поясничном отделе позвоночника  $Z$  –  $2,5$  стандартных отклонений.

**При осмотре:** Рост 154 см (рост мамы - 154 см, рост папы 174 см, расчетный конечный рост 170,5 см). Вес 53 кг. ИМТ –  $22,35 \text{ кг/м}^2$ . Кожные покровы бледные, чистые. Видимые слизистые бледные. ЧД 17 в мин. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы. Пульс на обеих руках ритмичный, удовлетворительного наполнения, 82 удара в мин. АД-110/80 мм. рт. ст., отеков нет. Язык влажный, не обложен. Поверхностная и глубокая пальпация живота безболезненна во всех отделах. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, плотно-эластичной консистенции, подвижна, узлов нет. Шаткость

походки, замедленность движений. Половое развитие - 4 стадия по Tanner.

Учитывая жалобы пациента и данные анамнеза и физикального осмотра, заподозрен пангипопитуитаризм.

В декабре 2009 стационарно обследован в клинике эндокринологии ПМГМУ имени И.М. Сеченова.

Для оценки функции щитовидной железы проведено обследование (май 2010):

Показатель	Уровень
ТТГ, мМЕ/л	2,53 (0,34-4,6),
Т4 свободный, пмоль/л	11,3 (7,7-21,1)
Т3 свободный, пмоль/л	5,61 (3,67-10,43).
АТГПО	23,0 ед./мл (<35)

*Источник информации: исследования автора*

**УЗИ щитовидной железы:** Щитовидная железа расположена в типичном месте, контуры ровные, паренхима диффузно-неоднородная, сниженной эхогенности. Узлов нет. Правая доля: 0,9x0,9x4,2 см. Левая доля: 0,9x0,7x3,4 см. Перешеек: 0,2 см. Объем железы 2,8 мл (менее 25 мл). Узлов нет. Парашитовидные железы не визуализируются. Лимфатические узлы шеи не увеличены. **Заключение:** УЗИ - признаки гипоплазии щитовидной железы и диффузных изменений паренхимы.

Для диагностики недостаточности тропных функций гипофиза проведен ряд анализов и функциональных проб.

С целью оценки гипоталамо-гипофизарной функции проведено исследование гормонов крови (май 2010).

Показатель	Уровень
Пролактин, мкМе/мл	329 (53-360),

ФСГ, МЕД/л	8,17 (0,7 - 11,1)
ЛГ, МЕД/л	3,33 (0,8 — 7,6),
Тестостерон, нмоль/л	12,7 (8,5-55,2)
ИФР-1, нг/мл	92,9 (116,5 — 343,5)
Ингибин В, пг/мл	18 (более 80)

*Источник информации: исследования автора*

С целью диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности и СТГ-дефицита проведена проба с инсулиновой гипогликемией.

**Проба с инсулиновой гипогликемией:** СТГ в пробе не более 0,106 нг/мл, кортизол на пике гипогликемии 342 нмоль/л.

**Заключение:** результат пробы соответствует вторичной надпочечниковой недостаточности.

**Рентгенография костей:** На рентгенограммах в прямой проекции костных деструктивных и травматических изменений не выявлено. Периостальной реакции нет. Эпифизарные ростовые зоны закрыты. Умеренно-выраженные явления диффузно-очагового остеопороза. Кости запястья второго ряда (многоугольная, трапецевидная, головчатая и крючковидная представляются синостозированными). Суставные щели в межзапястных суставах между указанными костями отчетливо не дифференцируются. Обращает внимание сужение суставных щелей в межзапястных суставах костей запястья первого ряда. Суставная щель среднезапястного сустава прослеживается на всем протяжении. Мягкие ткани структурные.

**УЗИ органов мошонки:** правое яичко 3,1x1,5x2,3 см (5 мл), левое 3,1x1,6x2,5 см (5,9 мл), паренхима однородная, сниженной эхогенности. Вены лозовидного сплетения расширены, жидкости в полости мошонки нет.

**Спермограмма:** в осадке эякулята после центрифугирования сперматозоидов не обнаружено.

Учитывая перенесенное краниальное облучение, характерные жалобы для

дефицита андрогенов, нормальные уровни гонадотропных гормонов и маленький объем яичек для исключения вторичного гипогонадизма проведена проба с хорионическим гонадотропином.

**Проба с хорионическим гонадотропином:**

тестостерон на 0 минуте — 12,7 нмоль/л;

тестостерон через 72 часа – 30,6 нмоль/л.

**Заключение:** результат пробы соответствует вторичному гипогонадизму.

Учитывая, что на фоне проведения пробы было отмечено двукратное повышение уровня тестостерона, сделан вывод о наличии вторичного гипогонадизма.

На основании проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз:

**Клинический диагноз:**

Гипопитуитаризм, разившийся в исходе лучевой терапии по поводу медуллобластомы червя мозжечка в 1999 году. Соматотропная недостаточность. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Вторичный гипогонадизм. Азооспермия. Остеопороз без переломов с максимальной потерей костной плотности в области проксимального отдела бедренной кости (Z score -2,7).

**Обсуждение клинического случая:**

При комплексной терапии опухолей ЗЧЯ с применением КСО и ПХТ может поражаться эндокринная система на разных уровнях. Краниальное облучение в дозе более 30 Гр является фактором риска развития нарушений тропных функций гипофиза. В данном клиническом примере описан мужчина, получавший терапию опухоли ЗЧЯ в 12 лет. Особый интерес представляет то, что настоящее обследование проведено более чем через 9 лет после окончания лечения.

Наиболее часто поражаемая функция гипофиза – соматотропная. Пациент в представленном клиническом примере не достиг генетически детерминированного роста. В пробе с инсулиновой гипогликемией не было отмечено повышения СТГ более 1 нг/мл, на основании чего был подтверждён СТГ дефицит. Для оценки целесообразности проведения терапии гормоном роста была проведена

рентгенография кистей. Эпифизарные зоны роста оказались закрыты, в связи с чем назначение ростовых доз препаратов гормона роста пациенту не показано. Было рекомендовано после согласования с онкологом применение гормона роста в метаболической дозе, однако пациент от терапии отказался.

Также при проведении терапии по поводу опухолей ЗЧЯ часто нарушается функция щитовидной железы, которая наиболее часто проявляется гипотиреозом или появлением узловых образований в щитовидной железе. У пациента на момент обследования был выявлен нормальный уровень ТТГ и уровень Т4 св несколько ниже нормы, на основании чего выдвинуто предположение о вторичном гипотиреозе, рекомендован контроль уровня ТТГ и Т4 св в динамике.

Часто встречается при проведении КО выпадение кортикотропной функции гипофиза. В пробе с инсулиновой гипогликемией у пациента не было отмечено повышения уровня кортизола более 550 нг/мл на пике гипогликемии, что, в сочетании с жалобами на утреннюю слабость и тенденцию к гипотонии, указывает на наличие вторичной надпочечниковой недостаточности. Пациенту назначен препарат гидрокортизона (Кортеф) в дозе 5 мг в сутки, на фоне которой он отметил улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости и сонливости.

Репродуктивная система мужчины может поражаться при терапии опухолей ЗЧЯ как на центральном уровне за счет воздействия КСО, приводящего к вторичному гипогонадизму, так и на периферическом за счет влияния ПХТ на герминативный эпителий. У пациента выявлены низконормальные уровни гонадотропинов и низкий уровень тестостерона. Для проведения дифференциального диагноза гипогонадотропного гипогонадизма была проведена проба с хорионическим гонадотропином. Учитывая, что на фоне проведения пробы было отмечено двукратное повышение уровня тестостерона, сделан вывод о наличии вторичного гипогонадизма. Вероятнее всего, наличие азооспермии связано с первичным поражением герминативного эпителия в результате проведенной химиотерапии. Таким образом, у пациента имеется сочетание первичного и вторичного гипогонадизма. Перспективы восстановления репродуктивной функции весьма сомнительными. Пациенту были рекомендованы

внутримышечные инъекции препарата тестостерона, на фоне чего он отметил усиление роста волос на лице и увеличение мышечной силы.

Данный клинический пример иллюстрирует наиболее распространённые эндокринные последствия у мужчин после успешно проведенного комбинированного лечения медуллобластомы в детском возрасте с длительным периодом наблюдения.

#### **2.4 Клинико-лабораторная характеристика нарушений репродуктивной у мужчин после терапии ОЛЛ**

Обследовано 12 мужчин, получавших лечение по поводу ОЛЛ, в период с 1994 по 2003 гг. Медиана возраста на момент лечения составила 10 лет (от 3 до 14), на момент осмотра – 20 лет (от 15 до 29), периода наблюдения составила 12 лет (от 8 до 17). Всем обследованным в детстве проведено КО в дозе 12 Гр и ПХТ по протоколу ALL - ВФМ-90 (дексаметазон 1680 мг/м<sup>2</sup>, винкристин 6 мг/м<sup>2</sup>, даунорубицин 120 мг/м<sup>2</sup>, L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м<sup>2</sup>, цитарабин 900 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>, меркаптопурин 1675 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 4000 мг/м<sup>2</sup>, тигуанин 780 мг/м<sup>2</sup>). В группе молодых людей после терапии ОЛЛ только 1 пациент в возрасте 16 лет имел III стадию полового созревания по шкале Tanner, у всех остальных половое созревание соответствовало V (взрослой) стадии. Семь из 12 пациентов вели половую жизнь. Ребенок был у одного мужчины.

Ни один из пациентов не имел в анамнезе патологии органов эндокринной системы. Медиана роста мужчин после терапии ОЛЛ составила 170,5 см (от 164 до 180). Рост менее 3 перцентиля не было выявлено. Генетически детерминированного роста достигли 7 мужчин из 12. Медиана ИМТ у мужчин после терапии ОЛЛ составила 23,1 кг/м<sup>2</sup> (от 14,6 до 30,6).

Все мужчины были социально адаптированы. Шестеро из них имели высшее образование и работали, двое — обучались в высших учебных заведениях, четверо — проходили обучение в старших классах общеобразовательной школ.



Медиана уровня ФСГ составила 3,3 МЕД/л, у одного мужчины уровень ФСГ был выше референсных значений и составил 16,3 МЕД/л. ЛГ у всех обследованных был в пределах референсных значений и составил от 1,8 до 6,2 МЕД/л (таблица 15).

Уровень пролактина был в норме у всех пациентов, медиана уровня пролактина составила 112,5 (от 90,1 до 151) МЕД/л. Уровень тестостерона у всех мужчин не выходил за пределы референсных значений (9,98 до 55,1 нмоль/л).

Медиана уровня ингибина В составила 101 нг/мл. У четырех мужчин уровень ингибина В был ниже 80 нг/мл, что косвенно свидетельствует о поражении герминативного эпителия. Достоверной зависимости уровня ингибина В от возраста на момент лечения возраста мужчины на момент осмотра и длительности наблюдения не было найдено.

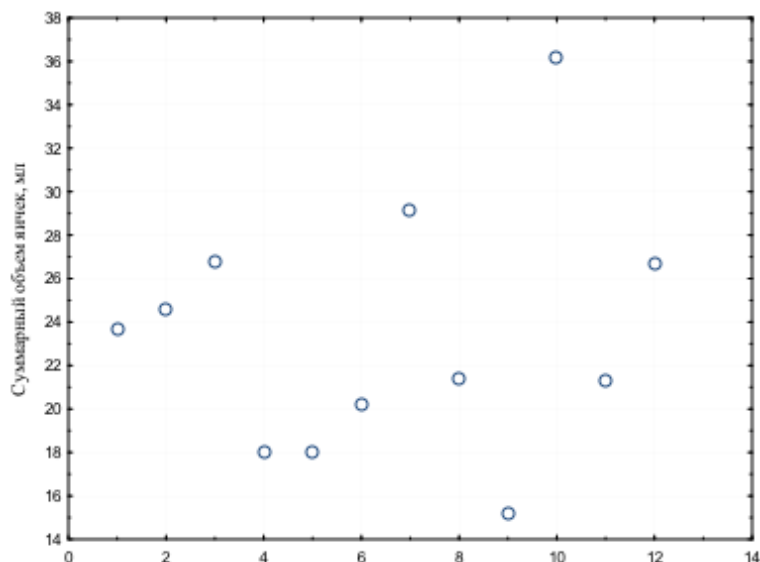
*Таблица 15*

**Уровни гонадотропных гормонов, тестостерон, пролактина, ингибина В и суммарного объема яичек у мужчин, перенесших терапию по поводу ОЛЛ в детстве**

	<b>Медиана</b>	<b>Минимум</b>	<b>Максимум</b>
ФСГ, МЕД/л	3,3	1,2	16,3
ЛГ, МЕД/л	2,9	1,8	6,2
Пролактин, мМЕД/л	112,5	90,1	151
Тестостерон, пмоль/л	16,3	9,98	55,1
Ингибин В, нг/мл	101	20	224
Суммарный объем яичек, мл	22,5	18	29, 2

*Источник информации: исследования автора*

Медиана суммарного объема яичек составила 22,5 мл (от 18 до 29,2). Патологии органов мошонки у обследованных мужчин не было (рис. 9). Показаний к применению препаратов тестостерона среди обследованных мужчин не было.



**Рис. 9. Объем яичек у мужчин, перенесших лечение ОЛЛ в детстве**

#### **Клинический пример 4.**

##### **Пациент М. 27 лет.**

Приглашен активно по базе предоставленной РНЦНР для прохождения обследования в рамках данного научного исследования.

На приеме жалоб активно не предъявляет.

В 14 лет диагностирован ОЛЛ. Проводилась ПХТ в по схеме ALL-BFM-90 (Дексаметазон 1680 мг/м<sup>2</sup>, Винкристин 6 мг/м<sup>2</sup>, Даунорубицин 120 мг/м<sup>2</sup>, L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м<sup>2</sup>, Меркаптопурин 1350 мг/м<sup>2</sup>, Цитарабин 900 мг/м<sup>2</sup>, Циклофосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>, Меркаптопурин 1675 мг/м<sup>2</sup>, Метотрексат 4000 мг/м<sup>2</sup>, Тигуанин 780 мг/м<sup>2</sup>. КО в дозе 18 Гр).

Химиолучевое лечение проведено в Российском научном центре рентгено-радиологии в полном объеме. Ремиссия составила 13 лет.

В браке, имеет здоровая дочь пяти лет.

*При осмотре:* Рост 180 см (отец — 180 см, мать — 168 см, расчётный рост

180,5 см), вес 75 кг, ИМТ 23,1 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, чистые, умеренно влажные. АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные ритмичные. Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Хрипов нет. Мочеиспускание не затруднено, безболезненно. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягкая, безболезненная, узлов нет, лимфатические узлы не пальпируются. Выделения из грудных желез отсутствуют. Половое развитие - V стадия по шкале Tanner.

Проведено гормональное обследование (май 2010):

Показатель	Уровень
ТТГ, мМЕ/л	1,19(0,34-4,6),
Т4 свободный, пмоль/л	15,1 (7,7-21,1)
Т3 свободный, пмоль/л	6,11 (3,67-10,43).
АТТПО	28,0 ед./мл (<35)
Пролактин, мкМе/мл	329 (53-360),
ФСГ , МЕД/л	2,24 (0,7 - 11,1)
ЛГ, МЕД/л	4,02 (0,8 — 7,6),
Тестостерон, нмоль/л	9,98 (8,5-55,2)
ИФР-1, нг/мл	244 (116,5 — 343,5)
Ингибин В, пг/мл	147(более 80)

*Источник информации: исследования автора*

**УЗИ щитовидной железы:** щитовидная железа расположена в типичном месте, контуры ровные, паренхима однородная, средней эхогенности. Узлов нет. Правая доля 1,4x1,6x4,9 см. Левая доля 1,0x1,5x5,0 см. Перешеек 0,3 см. Объем 9

мл. Лимфатические узлы шеи не увеличены. Паращитовидные железы в типичной локализации не визуализируются. Заключение: УЗ-признаков патологических изменений структуры щитовидной железы не выявлено.

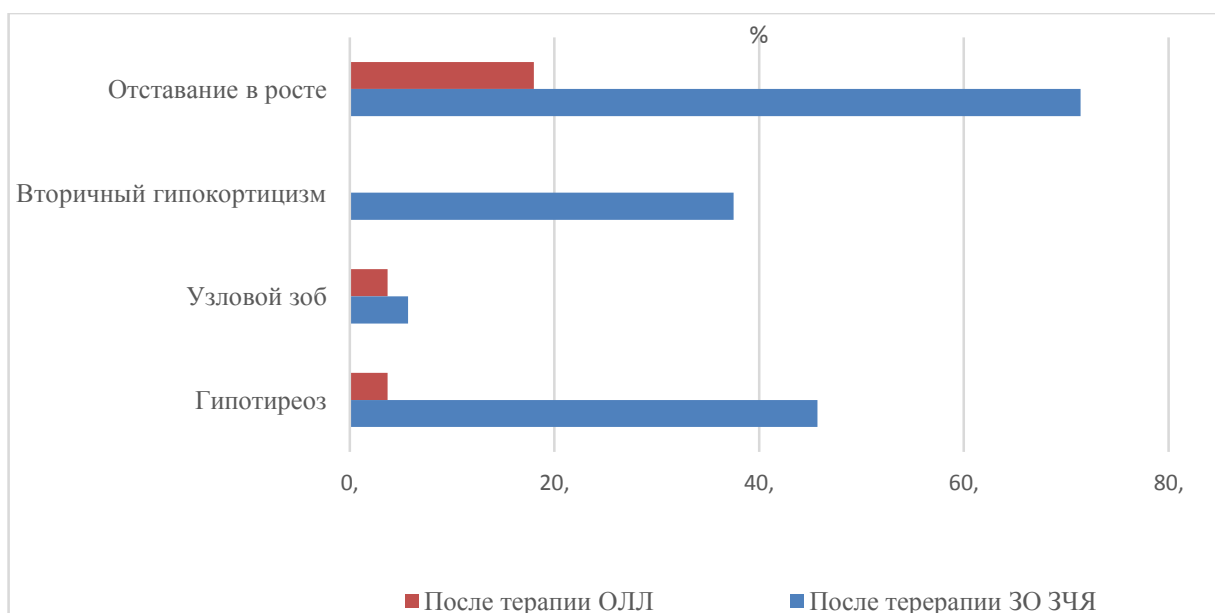
**УЗИ органов мошонки:** в мошонке определяются оба яичка, обычной структуры. С ровными контурами, однородной паренхимой, средней эхогенности. Придатки яичек без особенностей. Объемные образования не выявлены. Правое яичко 3,2x2,0x4,9(14,0). Левое яичко 3,0x4,7x1,9 (12,8) вены подвздошного сплетения расширены слева, жидкости в полости мошонки нет. Норма  $\geq 9$  мл. Вены лозовидного сплетения не расширены.

Показаний к проведению стимуляционных проб не было.

**Обсуждение клинического случая.** Проведение краниального облучения в детстве у мужчин является фактором риска развития СТГ дефицита, гиперпролактинемии и поражения щитовидной железы. Также проведение ПХТ содержащей циклофосфан может приводить к поражению сперматогенного эпителия. У мужчины, получавшего лечение в возрасте 14 лет по терапии поводу ОЛЛ, при детальном обследовании не было выявлено жалоб и патологии со стороны эндокринной системы. Половое созревание соответствует возрасту пациента, суммарный объем яичек составил 18 мл, уровень ингибина В 147 нг/мл, что свидетельствует в пользу сохраненного сперматогенного эпителия. Данных за поражение других эндокринных желез получено не было.

## **2.5. Сравнение влияния дозы лучевой терапии и схемы ПХТ на развитие нарушений репродуктивной системы у женщин и мужчин, в отдаленном периоде после лечения ОЛЛ или ЗО ЗЧЯ**

При сравнении групп пациентов, перенесших терапию ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, отмечена большая распространённость как репродуктивных, так и эндокринных нарушений после терапии ЗО ЗЧЯ.



**Рис. 11. Отставание в росте, вторичный гипокортицизм, узловой зоб и гипотиреоз после терапии ОЛЛ и ЗО ЗЧЯ в детстве**

#### **Женщины:**

Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи встречались значительно чаще в группе женщин после терапии ЗО ЗЧЯ. Они имели место в 29,4 % случаев, в то время как в группе женщин после ОЛЛ олигоменорея встречалась в 13,3 %. При проведении однофакторного анализа отмечена большая распространённость нарушений менструального цикла в группе пациенток после терапии ЗО ЗЧЯ, чем после ОЛЛ и в контрольной группе ( $p=0,(0)1$ ). При сравнении групп женщин, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ и женщин после ОЛЛ, обращал на себя внимание тот факт, что все пациентки после ОЛЛ достигли самостоятельного и своевременного менархе, в то время как у четырех женщин после терапии ЗО ЗЧЯ была первичная аменорея. Также другие эндокринные нарушения (гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, СТГ-недостаточность) встречались чаще у женщин после терапии ЗО ЗЧЯ (Таблица 16).

**Распространенность эндокринных и репродуктивных нарушений у  
женщин после терапии опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ**

Нарушение	Группа после терапии опухолей ЗЧЯ, n =17	Группа после терапии ОЛЛ, n = 15	p
Отставание в росте	47 % (8)	6,6 % (1)	0,024
Вторичный гипокортицизм	47 % (8)	—	0,005**
Узловой зоб	5,88 % (1)	6,6 % (1)	0,9
Гипотиреоз	41,2 % (7)	6,6 % (1)	0,02*
Аменорея	47 % (8)	—	0,005**
Нарушение менструального цикла	76,5 % (13)	13,3 % (2)	0,001**

*Источник информации: исследования автора*

\*-p ≤0,05

\*\* - p≤0,01

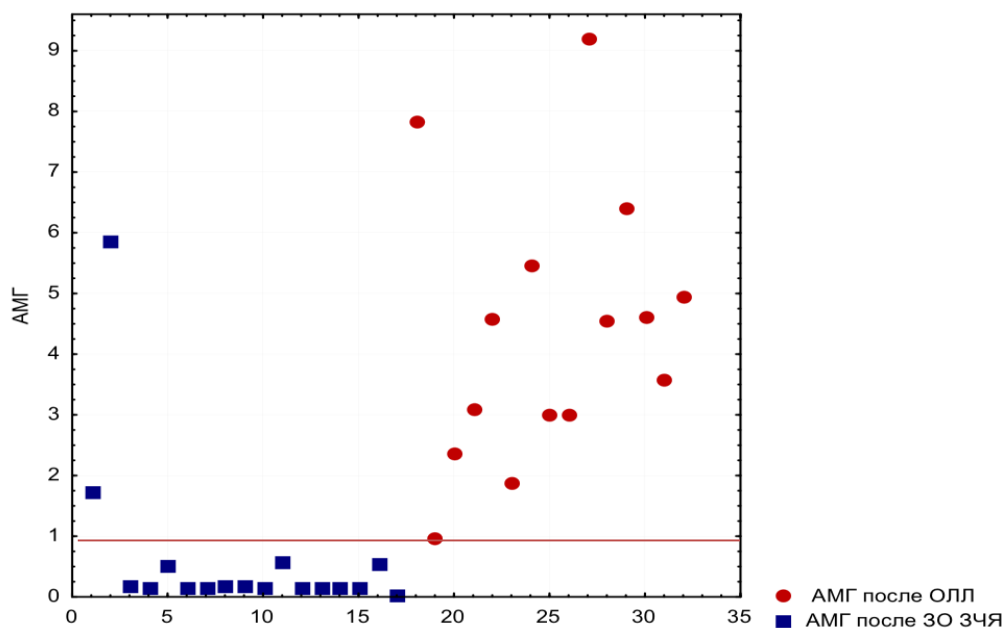
При сравнении групп пациенток было обнаружено статистически значимое повышение уровня ФСГ (p = 0,0043) и ЛГ (p=0,0069) после терапии ЗО ЗЧЯ. При сравнении группы женщин после терапии ЗО ЗЧЯ с контрольной группой здоровых женщин найдена статистически достоверная разница в уровне ФСГ (p = 0,033) и ЛГ (p=0,01). Уровень ФСГ значимо не отличался в группе женщин после терапии ОЛЛ и в контрольной группе (p = 0,34). Не было найдено статистически достоверной разницы между группами женщин после терапии опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в уровнях пролактина и эстрадиола (p<sub>зчя</sub>=0,87; p<sub>олл</sub>=0,13). Объем яичников был достоверно меньше у женщин после терапии опухолей ЗЧЯ, чем после терапии ОЛЛ (p = 0,0082), причем статистически достоверной разницы в объеме яичников

между группой здоровых женщин и тех, кто получал терапию по поводу ОЛЛ найдено не было ( $p = 0,47$ ). В то же время объем яичников и объем матки был достоверно меньше у женщин после терапии ЗО ЗЧЯ ( $p = 0,046$ ), ( $p = 0,00002$ ) соответственно.

При детальном анализе группы женщин после терапии ЗО ЗЧЯ отмечено, что все пациентки, получавшие терапию по протоколу М-2000 (цикловая) имели сохраненный менструальный цикл, в то время как среди 13 женщин, проходивших лечение по протоколу М-2000 (поддерживающая), у 8 наступила аменорея. Найдена достоверная зависимость количества антральных фолликулов от схемы проводимой химиотерапии ( $p=0,005$ ). Наименьшее количество антральных фолликулов отмечалось в группе пациентов после ПХТ по протоколу М-2000 (поддерживающая): винкристин  $45 \text{ мг/м}^2$ , цисплатин более  $560 \text{ мг/м}^2$ , ломустин более  $700 \text{ мг/м}^2$ , чем в группе пациентов после химиотерапии, М-2000 (цикловая): винкристин  $15 \text{ мг/м}^2$ , цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$ , ломустин  $180 \text{ мг/м}^2$  ( $r=0,66$ ,  $p=0,005$ ).

Все женщины после терапии ОЛЛ имели уровень АМГ более  $1 \text{ нг/мл}$ , в то время как после терапии ЗО ЗЧЯ уровень АМГ был менее  $0,1$  у  $88,2 \%$  женщин.

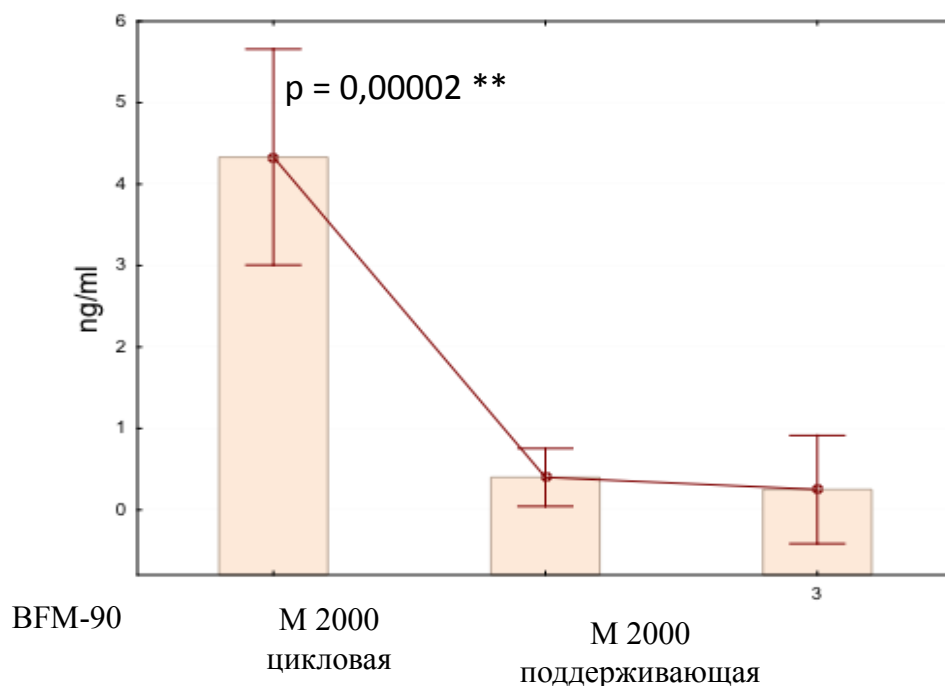
Уровень АМГ был достоверно выше после терапии ОЛЛ ( $p = 0,001$ ) (Рис. 10).



**Рис. 10.** АМГ у женщин после терапии опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ

Уровень АМГ зависит от схемы ПХТ в группе после терапии ЗО ЗЧЯ.

Большой его уровень был отмечен в группе женщин, получавших лечение по схеме М 2000 (цикловая) винкрестин 45 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин более 560 мг/м<sup>2</sup>, ломустин более 700 мг/м<sup>2</sup> ( $r=0,67$ ,  $p=0,003$ ) (Рис 11).



**Рис. 11. Зависимость уровня АМГ от схемы проводимой химиотерапии**

Объем матки был статистически значимо меньше в группе женщин после терапии 3О ЗЧЯ, имевших менструальный цикл, чем после терапии ОЛЛ ( $p = 0,0(0)$ ). Нет различий в объеме матки у женщин после терапии ОЛЛ в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,14$ ). Размеры матки не зависели от возраста на момент проведения лечения ни у женщин после терапии ОЛЛ, ни у женщин после терапии 3О ЗЧЯ ( $r_{3О ЗЧЯ} = -0,13$ ,  $r_{ОЛЛ} = 0,14$ ).

### Мужчины

Эндокринные нарушения у мужчин (остеопороз, гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, СТГ-недостаточность) встречались чаще после терапии 3О ЗЧЯ (Таблица 17).

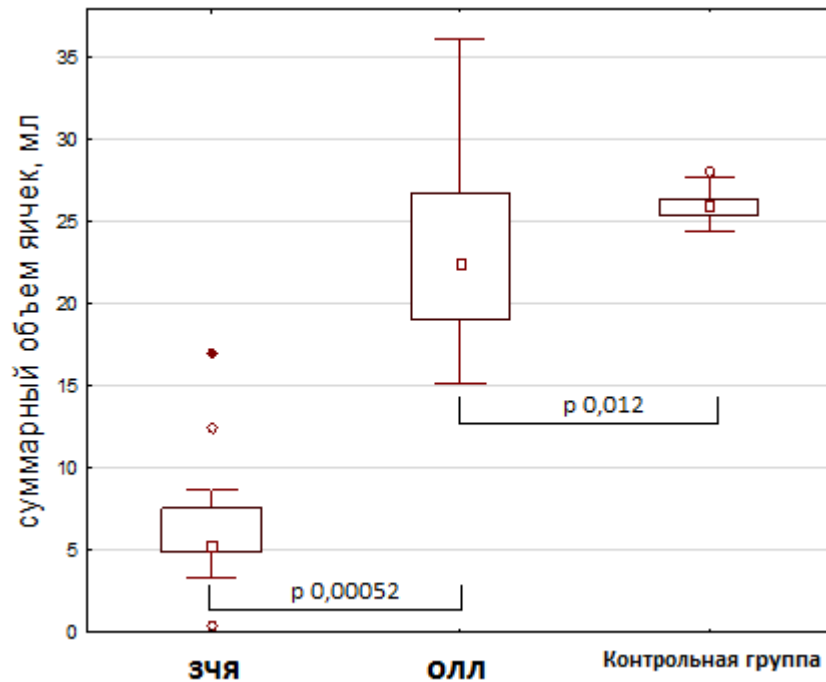


**Распространённость эндокринных и репродуктивных нарушений у мужчин после терапии опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве**

<b>Нарушение</b>	<b>Распространенность в группе после терапии опухолей ЗЧЯ, n =17</b>	<b>Распространенность в группе после терапии ОЛЛ, n = 12</b>
Отставание в росте	52,9 % (9 )	—
Вторичный гипокортицизм	41,2 % (7)	—
Узловой зоб	5,88 % (1)	—
Гипотиреоз	29,4 % (5)	—
Гипогонадизм	11,7 % (2)	—

*Источник информации: исследования автора*

При сравнении групп мужчин, получавших терапию у ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, выявлен значительно больший уровень ФСГ группе мужчин с ЗО ЗЧЯ, чем после терапии ОЛЛ ( $p_{\text{ФСГ}} = 0,012$ ). Достоверной разницы в уровнях ЛГ и тестостерона не получено ( $p_{\text{ЛГ}} = 0,057$ ,  $p_{\text{тестостерона}} = 0,177$ ). При сравнении с группой здоровых мужчин отмечено статистически значимое повышение уровня ФСГ, ЛГ в группе пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ ( $p_{\text{ФСГ}} = 0,01$ ,  $p_{\text{ЛГ}} = 0,028$ ). Уровень гонадотропинов у мужчин после терапии ОЛЛ не отличался от группы контроля ( $p_{\text{ФСГ}} = 0,16$ ,  $p_{\text{ЛГ}} = 0,97$ ). Достоверных различий в уровне тестостерона после терапии ЗО и ОЛЛ и контрольной группой ( $p = 0,2$ ) не найдено. В группе после терапии ЗО ЗЧЯ были выявлены достоверно меньшие суммарные объемы яичек ( $p = 0,0(0)$ ). В то же время статистически значима разница между объемами яичек в группе мужчин после терапии ОЛЛ и здоровыми мужчинами ( $p=0,012$ ).



**Рис. 11. Сравнение суммарного тестикулярного объема у мужчин, перенесших лечение опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве и мужчин из контрольной группы**

Ингибин В был достоверно меньше у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ ( $p = 0,033$ ). В группе после терапии ЗО ЗЧЯ у 3 мужчин уровень ингибина В был более 80 нг/мл, а у 83,3 % обследованных мужчин уровень ингибина В был ниже 80 нг/мл. В группе мужчин после терапии ОЛЛ 33,3 % имели сниженный уровень ингибина В. Соотношение ФСГ/ингибин В значимо выше в группе после терапии ОЛЛ ( $p = 0,03$ ) (Таблица 18).

**Уровни гонадотропных гормонов, пролактина, тестостерона, ингибина В и тестикулярного объема в группе после терапии ЗО ЗЧЯ, ОЛЛ и контрольной группе**

	<b>ЗЧЯ Me (max; min)</b>	<b>ОЛЛ Me (max; min)</b>	<b>Контроль ная группа Me (max; min)</b>	
ЛГ, МЕД/л	4,54 (0,17 ; 9,04)	2,9 (1,8;6,2)	2,43 (1,3; 5,06)	0,037*
ФСГ, МЕД/л	11,5 (5,5 ; 13,2)	3,3 (1,2;16,3)	3,04 (0,9; 4,44)	0,003**
Тестостерон, пмоль/л	12,4 (10,52 ;15,4)	16,3 (9,98; 55,1)	16,7 (12,2 ; 22)	0,2
Пролактин, мМЕД/л	168,0 (138 ; 233)	112,5 (90,1; 151)	164 (108 ; 218)	0,50
Ингибин В, нг/мл	37 (9 ;168)	101 (20; 224)	—	0,033
Объем яичек, мл	5,6 (0,52 ;17,1).	22,5 (18 ; 29,2)	26 (24,4-28,2)	0, 0(0)**

*Источник информации: исследования автора*

\*- $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,01$

2.6. Оценка риска развития репродуктивных нарушений в зависимости от типа проводимого лечения

После терапии ЗО ЗЧЯ абсолютный риск (АР) нарушения менструального цикла составил  $76,4 \pm 10,9$ . Относительный риск (ОР) нарушения менструальной функции был в 11,4 раза выше, чем в группе здоровых женщин. Следует отметить, что в структуре нарушений менструальной функции у этих женщин

присутствовали серьезные изменения, такие как аменорея. АР развития аменореи после терапии опухолей ЗЧЯ составил  $47 \pm 23,7$  %. АР снижения овариального резерва после терапии опухолей ЗЧЯ -  $94,1 \pm 11,2$  %. ОР снижения овариального резерва в возрасте до 27 лет по сравнению с контрольной группой женщин схожих по возрасту составил 14,1.

Отношение шанса снижения овариального резерва после терапии опухолей ЗЧЯ составило 240. Абсолютный риск гиперпролактинемии составил  $17,6 \pm 19,2$  %, в то же время относительный риск развития гиперпролактинемии после терапии ЗО ЗЧЯ был в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе.

Можно сделать вывод о том, что лечение по поводу ЗО ЗЧЯ у женщин является фактором риска нарушения менструальной функции, снижения овариального резерва и увеличивает абсолютный риск развития аменореи.

Абсолютный риск нарушения менструальной функции после терапии ОЛЛ в детстве  $13,3 \pm 17$  %. Относительный риск (ОР) нарушения менструальной функции в два раза выше, чем в группе здоровых женщин. В то же время риск развития гиперпролактинемии после терапии ОЛЛ не было обнаружено, ОР составил 0,88.

В группе мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ АР уменьшения объема яичек составил 100 %. Терапия, проводимая по поводу опухолей ЗЧЯ, в 15 раз повышает риск уменьшения суммарного объема яичек по сравнению со здоровыми мужчинами. АР снижения ингибина В после терапии опухолей ЗЧЯ —  $80 \pm 19$  %. Относительный риск снижения ингибина В после терапии опухолей ЗЧЯ был выше в 12,4 раза, чем в группе здоровых мужчин.

После терапии ОЛЛ АР снижения тестикулярного объема составил  $16 \pm 9$  %, относительный риск был в 2,5 раза выше, чем в популяции. Наблюдалось снижение уровня ингибина В, также отмечалось и после терапии ОЛЛ. АР снижения ингибина В после терапии ОЛЛ в детстве составил  $33 \pm 12,3$  %, а относительный риск был больше популяционного в 5 раз.

Терапия опухолей ЗЧЯ в детстве существенно больше, чем терапия ОЛЛ, поскольку повышает риск развития патологии репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин. Отмечено, что повышение АР и ОР развития аменореи,

нарушений менструального цикла у женщин, уменьшение тестикулярного объема у мужчин. При терапии ОЛЛ хоть и отмечается повышение относительного риска нарушений менструального цикла его значение было ниже, чем после терапии опухолей ЗЧЯ. Терапия ОЛЛ так же, как и терапия опухолей ЗЧЯ, значительно повышала риск уменьшения тестикулярного объема и снижения ингибина В.

## **2.7. Оценка степени тревожности и депрессии у мужчин и женщин, перенёсших терапию по поводу онкологических заболеваний в детстве**

Процедуру заполнения анкет для оценки депрессии и тревожности прошел 21 пациент из 34 после терапии ЗО ЗЧЯ. Пять пациентов сдали листы опросников незаполненными, трем пациентам при заполнении опросников помогали родители, четверо отказались заполнять опросники, сославшись на разные причины, один пациент не смог самостоятельно заполнить опросник в силу слабого зрения. Таким образом, в анализ включено 13 опросников, заполненных женщинами, и 8 - мужчинами. У 15,3 % (2 из 13) пациенток после терапии опухолей ЗЧЯ при анализе шкалы депрессии Бека была выявлена легкая депрессия. У 15,3 % (2 из 13) пациенток была выявлена высокая личностная тревожность. У 11 из 13 — умеренная личностная тревожность. В то же время повышенный уровень реактивной тревожности отмечался у 30,7 % (4 из 13 женщин). Найдена зависимость выраженности реактивной тревожности от возраста менархе. Значимой зависимости уровня реактивной тревожности от наличия других заболеваний, возраста ( $r=-0,25$ ) на момент проведения лечения ( $r=0,47$ ) и возраста на момент осмотра ( $r=-0,15$ ) найдено не было.

Высокий уровень личностной тревожности отмечался у одного пациента после терапии ЗО ЗЧЯ. У всех остальных мужчин был выявлен умеренный уровень личностной и реактивной тревожности. Найдена положительная корреляция между уровнем личностной и реактивной тревожности и уровнем ингибина В ( $r = 0,92$ ), а также объемом яичек ( $r = 0,93$ ).

Все пациенты после терапии ОЛЛ самостоятельно прошли процедуру

заполнения опросников. У трех (20 %) женщин после терапии ОЛЛ выявлена высокая реактивная тревожность. Высокая личностная тревожность также отмечена у трех женщин (20 %). При корреляционном анализе не было отмечено достоверной взаимосвязи уровня тревожности с возрастом на момент осмотра ( $r = 0,18$ ) и лечения ( $r = 0,58$ ), возрастом менархе ( $r = -0,6$ ). Депрессивных тенденций выявлено не было.

У пяти мужчин после терапии ОЛЛ был выявлен умеренный уровень личностной тревожности (41, %) и только у одного уровень личностной тревожности был высоким (8,3 %). У всех мужчин уровень реактивной тревожности был умеренным. У всех пациентов было выявлено отсутствие депрессивных тенденций.

Таким образом, в группе пациентов после терапии опухолей ЗЧЯ отмечались тенденция к развитию умеренной реактивной тревожности. После терапии ОЛЛ чаще выявлялся повышенный уровень личностной тревожности как среди мужчин, так и среди женщин. После терапии опухолей ЗЧЯ чаще отмечались депрессивные расстройства.

## Глава 4

### Обсуждение результатов

Мировые тенденции последних десятилетий характеризуются значительным ростом детской онкологической заболеваемости. В США заболеваемость раком среди детского населения в период с 1975 – 2010 год увеличивалась на 0,7-1,2 % ежегодно. По данным Ward E., в США один из 560 взрослых в возрасте 20-39 лет в детстве перенёс лечение по поводу онкологического заболевания [189]. В 2012 году в РФ злокачественные новообразования были диагностированы у 2751 детей, что на 10 % больше, чем в 2006 году [14]. В течение последних десятилетий отмечается увеличение выживаемости после терапии онкологических заболеваний, в среднем общемировой показатель пятилетней выживаемости составляет 75-80 %. На 2012 в Российской Федерации на учете в онкологических диспансерах стояло более 12 000 детей, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований, более 40 % наблюдаются 5 и более лет. В практике любого врача встречаются пациенты, пережившие в детском возрасте рак. Более 62 % людей, получавших в детстве лечение по поводу злокачественного новообразования, имеют те или иные поражения органов и систем: когнитивные нарушения, эндокринные расстройства, сердечно-сосудистые проблемы. Хотя бы одно эндокринное нарушение выявлено у 43 % пациентов, излеченных от злокачественных опухолей. Вопросы, связанные с репродуктивной функцией пациентов после терапии онкологического заболевания, имеют большое значение как для пациента, так и для врача.

В ходе настоящего одномоментного ретроспективного исследования всего было обследовано 96 пациентов после терапии онкологического заболевания в детстве, из них 30 мужчин и 32 женщины после комплексного лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве. Проблемы репродуктивной функции после лечения онкологических заболеваний широко обсуждаются в медицинской литературе с момента внедрения в клиническую практику эффективных схем лечения. В данной работе впервые были оценены отдаленные последствия лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ по

протоколам, применяющимся на территории Российской Федерации в период с 1990 по 2009 годы [190–192].

По результатам проведенного исследования выявлена высокая распространенность поражения репродуктивной системы в отдаленном периоде после лечения опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве. Среди всех обследованных различные нарушения репродуктивной функции были выявлены в 61,3 %. Крайне высокая распространённость данных нарушений (88,6 %) отмечена в группе мужчин и женщин, перенесших терапию ЗО ЗЧЯ, что значительно превышает показатели зарубежных авторов [193]. Вероятнее всего, это связано с активным выявлением жалоб, а также особенностями применяем схем терапии. Женщины после терапии ЗО ЗЧЯ не сообщали о нарушениях менструального цикла, однако при расспросе у 72,2 % они были выявлены.

Все мужчины после терапии ЗО ЗЧЯ имели репродуктивные проблемы, однако в структуре жалоб основными были утомляемость, слабость и отставание в росте. Возможно, пациенты концентрируются, в первую очередь, на течении основного заболевания и общего самочувствия, не уделяя внимания нарушениям репродуктивной функций. Отсутствие жалоб связано еще и с тем, что большинство обследованных женщин и мужчин не планировали беременность. Однако данный вопрос непременно станет актуальным в их дальнейшей жизни. После терапии ОЛЛ репродуктивные нарушения отмечались у 30,4 % обследованных, что сопоставимо с данными зарубежных авторов [75, 194].

Лечение онкологического заболевания приводит к патологии эндокринной системы более чем в 40 % случаев. В исследовании ALiCCS (Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia) показано, что кумулятивный риск развития патологии эндокринной системы после терапии онкологического заболевания в детстве превышает 40 % [8].

Shalitin S. с соавторами выявил, что заболевание эндокринной системы имеют 50 % пациентов, перенёсших лечение по поводу медуллобластомы [36]. По данным нашего исследования выявлена высокая распространённость патологии щитовидной железы (гипотиреоз, узловой коллоидный зоб) и гипофиза (СТГ-



недостаточность, вторичный гипокортицизм), составляющая 66,6 %. Следует отметить, что в ходе настоящего обследования практически у половины пациентов (47 %) эндокринное заболевание выявлено впервые. Встает вопрос о недостаточной диагностике эндокринных нарушений у этой категории больных. Исследование влияния терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ на соматотропную и аденокортикотропную функцию гипофиза, щитовидную железу и метаболические нарушения представляется отдельными научными темами, требующими детального изучения.

При терапии онкологического заболевания несколько факторов способствуют развитию поражения репродуктивной системы. Во-первых, краниальное облучение может приводить к гипогонадотропному гипогонадизму, во-вторых, спинальное облучение и ПХТ приводят к первичному поражению половых желез. Облучение в дозе более 30 Гр, которое применяется при терапии ЗО ЗЧЯ, вызывает, по данным литературы, вторичный гипогонадизм в 11-30 % [49,195]. Применяемое по поводу терапии ОЛЛ краниальное облучение 12 Гр — менее чем в 6,5 % случаев [196]. Использование в протоколах алкилирующих агентов (циклофосфан, винкристин) и препаратов платины, а также спинальное облучение могут вызывать первичное поражение половых желез. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипогонадизма важна, так как определяет возможность восстановления репродуктивной функции и дальнейшую тактику ведения. С целью диагностики проводилось исследование уровня гонадотропных гормонов, пролактина, половых гормонов, АМГ и ингибина В, измерение УЗ - размеров яичников и яичек.

Детальный анализ гормональных исследований в группе женщин после терапии ЗО ЗЧЯ показал, что уровни ЛГ и ФСГ у большинства из них были в пределах референсных значений. Снижения уровня гонадотропных гормонов выявлено не было, а повышение уровня ЛГ и ФСГ отмечено только у женщин с аменореей. У пациенток с нерегулярным менструальным циклом уровни ЛГ и ФСГ были в пределах нормы. В то же время у всех обследованных, получавших ПХТ по поводу ЗО ЗЧЯ, было отмечено снижение овариального резерва (уменьшение

количества антральных фолликулов и снижение уровня АМГ  $\leq 1$  нг/мл). Все пациентки имели первичное поражение половых желез, проявляющееся уменьшением овариального резерва. Нормальный уровень АМГ установлен только у одной женщины, для которой не проводилась химиотерапия. Этот факт может указывать на ведущую роль ПХТ в поражении яичников. У женщин после терапии ЗО ЗЧЯ происходит первичное поражение яичников, проявляющееся сниженным овариальным резервом, преждевременной менопаузой и первичной аменорей. Уровень гонадотропных гормонов, наиболее часто исследуемый в рутинной гинекологической практике, в данном случае не является показательным для оценки поражений репродуктивной системы. Подобные выводы представлены ранее в работах зарубежных авторов. Livesey E.A отметил ведущую роль ПХТ в первичном поражении яичников у женщин, перенесших лечение опухолей головного мозга в детстве [96].

В отличие от женщин, получавших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ, после терапии ОЛЛ не было выявлено случаев аменореи. Некоторые из обследованных предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу олиго- и альгоменореи. В этой группе всего зарегистрированы 7 беременностей через 10–23 года после окончания лечения. В работах зарубежных авторов также имеются указания на рождение здоровых детей после терапии ОЛЛ [197, 198]. Все женщины после терапии ОЛЛ имели уровень гонадотропных гормонов в пределах референсных значений, а уровень АМГ и количество антральных фолликулов соответствовали возрасту, что свидетельствует о сохраненном овариальном резерве и отсутствие первичного или вторичного гипогонадизма.

В группе мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ только один получал терапию препаратами тестостерона в течение трех лет по поводу задержки полового развития. Трое в возрасте от 16 до 24 лет имели степень андрогенизации, соответствующую III стадии по шкале Tanner, остальные 15 — IV стадии. Ни у одного из пациентов не было выявлено V стадии полового созревания, характерной для взрослого мужчины. Следует отметить, что оценка стадии полового созревания затруднена у пациентов после перенесенного онкологического заболевания в связи

с уменьшенным тестикулярным объемом, таким образом возможно ориентироваться только на развитие вторичных половых признаков. Уменьшение суммарного тестикулярного объема выявлялось у всех мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ. У 72,2 % обследованных мужчин наблюдалось как минимум двукратное уменьшение объёма тестикул. В работе Romerius P показано, что уменьшение суммарного тестикулярного объема менее 24 мл у мужчин после терапии онкологических заболеваний в детстве ассоциировано с высоким риском первичного гипогонадизма [199]. При гормональном исследовании уровни тестостерона и пролактина у подавляющего большинства мужчин были в пределах референсных значений, лишь у нескольких было отмечено умеренное повышение уровня гонадотропных гормонов. Но у 83,3 % мужчин уровень ингибина В был менее 80 пг/мл. Уровень ингибина В 80 пг/мл был взят за точку разделения на основании литературных данных. В работе Petersen P. M. показано, что уровень ингибина В менее 80 пг/мл со специфичностью в 100 % указывает на олигоспермию (менее 20 миллионов/мл). Всем пациентам было рекомендовано исследование спермограммы. Рекомендациям последовали только 4 пациента, и у всех была выявлена азооспермия. Condorelli R в своей работе также отмечал, что качество спермы напрямую зависит от объема яичек [200].

Учитывая нормальные уровни ЛГ и тестостерона у подавляющего большинства мужчин и уменьшение тестикулярного объема в сочетании с низким уровнем ингибина В, можно говорить о преимущественном поражении сперматогенного эпителия.

В отличие от пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ, мужчины после терапии ОЛЛ в детстве достигли стадии полового созревания, соответствующей возрасту. У одного мужчины была родная дочь. Снижения уровня гонадотропных гормонов ни у кого отмечено не было. Уровни тестостерона и пролактина у всех обследованных мужчин были в пределах референсных значений. У одного мужчины было отмечено незначительное повышение уровня ФСГ. В то же время уровень ингибина В был снижен у 62,5 % мужчин, а суммарный тестикулярный объем незначительно уменьшен у половины обследованных. Полученные данные

свидетельствуют о невыраженном изолированном поражении сперматогенного эпителия. Наши результаты аналогичны полученным Jahnukainen К., который в своей работе также отмечал незначительное влияние КО и ПХТ на фертильность и репродуктивное здоровье мужчин, перенесших лечение ОЛЛ в детстве [201].

Для оценки влияния дозы лучевой терапии и схемы полихимиотерапии на развитие нарушений репродуктивной систем проведено сравнение групп мужчин и женщин после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ между собой и с группой контроля. В группе мужчин и женщин после терапии ОЛЛ не было отмечено снижения уровня гонадотропных гормонов так же, как и клинических проявлений гипогонадизма, был сделан вывод, что КО в дозе 12 Гр не влияет на гонадотропную функцию гипофиза. В то же время после терапии ЗО ЗЧЯ у одного мужчины (2,85 %) был выявлен вторичный гипогонадизм, а у 10 из 35 (28,6 %) мужчин и женщин отмечено повышение уровня гонадотропных гормонов. При сравнении с группой здоровых мужчин и женщин уровни ЛГ и ФСГ были значимо выше после терапии ЗО ЗЧЯ. Важно, что признаки первичного поражения половых желез выявлялись у 97,5 % обследованных: 100 % (18 из 18) мужчин имели значительное уменьшение тестикулярного объема и у 94,1 % (16 из 17) женщин наблюдался сниженный уровень АМГ. Однако не у всех пациентов, имевших первичный гипогонадизм, отмечалось повышение гонадотропных гормонов. Подтверждено, что КО в дозе 35 Гр вызывает ухудшение ответа гонадотропных гормонов на недостаток периферических половых гормонов, то есть вызывает и вторичный гипогонадизм. Это означает, что уровни гонадотропных гормонов у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ в полной мере не отражают состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Низкая информативная значимость уровней гонадотропных гормонов так же была показана в работах Schmiegelow M. [102].

По данным УЗ-исследования размеры половых желез были статистически значимо меньше в группе после терапии ЗО ЗЧЯ, чем в группе ОЛЛ. При этом не было выявлено разницы между объемами яичников и яичек после терапии ОЛЛ при сравнении с группой здоровых мужчин и женщин. Уровни АМГ и ингибина В также оказались значимо ниже после терапии ЗО ЗЧЯ, чем после терапии ОЛЛ. Эти

факты свидетельствуют о большей гонадотоксичности терапии, применяемой для лечения ЗО ЗЧЯ, в первую очередь за счет ПХТ. Этому факту имеется несколько клинических подтверждений. Во-первых, поражение половых желез отмечается как у мужчин, так и у женщин, в то время как область тестикул в зону облучения при КСО не попадает. Во-вторых, нормальный овариальный резерв был отмечен только у одной женщины, которая не получала ПХТ в процессе противоопухолевого лечения, а девушка, которая подвергалась гонадопротекции (конформное облучение), имела снижение уровня АМГ менее 0,1 нг/мл и уменьшение количества антральных фолликулов. В-третьих, отмечена статистически значимая разница в уровнях АМГ и ингибина В у мужчин и женщин, получавших лечение по разным протоколам. Цикловая терапия по протоколу М-2000 оказалась менее гонадотоксична у мужчин, чем по протоколу (М-2000 поддерживающая и НИТ-91). Вероятнее всего, это связано с тем, что в терапию по протоколу М-2000 (поддерживающая) входит циклофосфамид в дозе более 6 г/м<sup>2</sup>, эта доза по данным литературы является гонадотоксичной [202]. Как известно, схема ПХТ по протоколу М-2000 (поддерживающая) отличается от НИТ-91 только отсутствием метотрексата, который имеет слабое обратимое воздействие на сперматогенез. Выраженная гонадотоксичность протокола М-2000 (поддерживающая) и НИТ - 91 обусловлена большим содержанием алкилирующих препаратов: цисплатина 560 мг/м<sup>2</sup> и ломустина в дозе 700 мг/м<sup>2</sup> (в семь раз больше, чем в протоколе М-2000 цикловая).

Интересно, что у женщин, получавших ПХТ, по протоколу терапии М-2000 (поддерживающая) и НИТ-91, при УЗИ малого таза определяется меньшее количество антральных фолликулов и меньший уровень АМГ, чем в группе женщин, получавших лечение по протоколу цикловая М- 2000. Соответственно ПХТ по протоколу М-2000 (поддерживающая) и НИТ-91 являются более гонадотоксичными, по сравнению с терапией по протоколу М-2000 (цикловая). Важно отметить, что все женщины, у которых была выявлена аменорея, получали терапию по протоколу М-2000 (поддерживающая) или НИТ-91. Вероятнее всего столь большое гонадотоксическое действие протокола ПХТ, содержащего

винкристина более 45 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина более 560 мг/м<sup>2</sup>, ломустина более 700 мг/м<sup>2</sup> (M-2000 и HIT-91), обусловлена сочетанием двух гонадотоксических препаратов в высокой дозе: ломустина [203] и цисплатина [204]. В протоколе M-2000 цикловая доза ломустина меньше, однако в нем присутствует циклофосфан в суммарной дозе 6 г/м<sup>2</sup>, а как известно по данным литературы у женщин моложе 20 лет полная потеря овариального резерва происходит только при получении дозы циклофосфана более 20-50 г. Объем матки у женщин, имевших менструальный цикл, после терапии 3О ЗЧЯ был достоверно меньше, чем у женщин после терапии ОЛЛ. Объем матки не отличался среди женщин, перенёсших лечение по поводу ОЛЛ, и женщинами из контрольной группы. Это может указывать на лучевое поражение матки при проведении КСО

При оценке рисков поражения репродуктивной системы после терапии 3О ЗЧЯ в детском возрасте было выявлено повышение как абсолютного, так и относительного риска. После терапии 3О ЗЧЯ абсолютный риск развития аменореи составил 47±23,7 %, а риск снижения овариального резерва (в возрасте до 27 лет) — 94,1±11,2 %. Мужчины после терапии 3О ЗЧЯ находились в группе высокого риска по снижению объёма яичек и уровня ингибина В. При этом после терапии ОЛЛ женщины не имели повышенного риска развития аменореи и снижения овариального резерва. Однако риск развития нарушений менструального цикла у данной категории женщин был повышен в 2 раза.

У мужчин после терапии ОЛЛ отмечался высокий относительный риск снижения уровня ингибина В (до значений менее 80 нг/мл) и низкого тестикулярного объема и гипогонадизма, что сопоставимо с данными полученными в многих зарубежных исследованиях [199], [205].

В рамках исследования были изучены психологические особенности мужчин и женщин после терапии 3О ЗЧЯ и ОЛЛ. Среди пациентов после терапии 3О ЗЧЯ выявлена высокая распространенность легкой депрессии и повышенной личностной тревожности. У трети женщин после терапии 3О ЗЧЯ отмечена высокая реактивная тревожность. Среди мужчин и женщин после лечения ОЛЛ депрессивных тенденций выявлено не было. Отмечалась умеренно выраженная

реактивная и личностная тревожность. Подобные результаты были получены финскими исследователями: лучшие показатели качества жизни и психологического благополучия характерны для людей, получавших менее токсичные схемы терапии [206]. Также было отмечено, что для многих мужчин и женщин беседа о фертильности представляла интерес, абсолютное большинство пациентов сообщили о желании иметь детей. Аналогичные аспекты освещались в шведском исследовании: большинство мужчин и женщин, перенесших рак, желали стать родителями, однако их беспокоили аспекты, касающиеся физиологической возможности зачатия и здоровья будущего потомства [190].

Таким образом, учитывая высокую распространённость поражения эндокринной и репродуктивной системы у мужчин и женщин после терапии ЗО ЗЯ и ОЛЛ в детстве, необходимо ее своевременно диагностировать. Также хотелось отметить необходимость активного выявления специфических жалоб, так как большинство пациентов на первый план ставят жалобы, связанные с основным заболеванием. В рутинный опрос мужчины после терапии онкологического заболевания необходимо включать вопросы, касающиеся либидо и потенции. При оценке стадии полового созревания целесообразно ориентироваться на оволосение и степень андрогенизации наружных половых органов, полагаться на объем яичек представляется затруднительным, так как он уменьшен у большинства пациентов. У женщин обязательным является сбор гинекологического анамнеза, с обращением особого внимания на характер менструальной функции.

Принимая во внимание полученные данные о высокой распространенности вторичной надпочечниковой недостаточности, СТГ-дефицита и патологии щитовидной железы, должно проводиться обследование всех пациентов на предмет патологии эндокринной системы. В ходе проведённого исследования диагноз эндокринного заболевания в большинстве случаев выставлялся впервые.

Учитывая преимущественно первичное поражение репродуктивной системы после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ при диагностике целесообразно опираться на показатели АМГ, ингибина В и объемов яичников и яичек. Уровни ЛГ и ФСГ у пациентов, перенесших комплексную терапию ЗО ЗЧЯ, не могут быть

использованы для оценки состояния репродуктивной системы. В литературе широко обсуждается необходимость и безопасность назначения двухфазной эстроген-замещающей терапии пациенткам с аменорей после перенесенного лечения по поводу онкологического заболевания [207, 208]. В то же время только две из восьми женщин с аменореей на момент обследования получали эстроген-замещающую терапию. Всем пациенткам была назначена гормональная терапия эстраген-замещающими препаратами (предпочтение отдавалось эстрадиолу валерату в таблетированной форме или трансдермальной и вагинальный прогестерон), переносимость в большинстве случаев была удовлетворительной. Целью назначения терапии было восполнение дефицита эстрогенов, восстановление менструальной функции и повышение качества жизни.

Мужчинам после терапии ЗО ЗЧЯ с задержкой полового созревания или с подтвержденным гипогонадизмом должны назначаться препараты тестостерона. На момент обследования только один мужчина получал препараты тестостерона по поводу задержки полового развития.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют в пользу того, что терапия ЗО ЗЧЯ по протоколу М-2000 цикловая обладает меньшей гонадотоксичностью. При выборе схемы лечения должно отдаваться предпочтение именно этому протоколу. Учитывая высокий риск поражения репродуктивной системы у мужчин и женщин, проходящих терапию ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детском возрасте, всем пациентам необходимо проводить гонадопротекцию. В мировой практике имеется большой опыт применения гонадопротекции в процессе лечения онкологических заболеваний у детей. Для девочек, не достигших пубертата, возможно проведение механической защиты яичников, лапароскопическая транспозиция яичников, а также консервации ткани яичников [209, 210]. Механическая защита яичников и транспозиция яичников защищают преимущественно от лучевого воздействия. Криоконсервация ткани яичника сохраняет яйцеклетки и от воздействия химиотерапевтических препаратов и от лучевого воздействия. В литературе имеются много указаний на рождение детей после проведения криоконсервации ткани яичников [211]. Для девушек, достигших



половой зрелости на момент проведения лечения, спектр возможностей гонадопротекции шире. Используется проведение консервации яйцеклеток и эмбрионов. Однако данная методика требует стимуляции овуляции и может откладывать момент начала лечения.

Для мальчиков, находящихся в допубертатном периоде развития, наиболее приемлемым способом гонадопротекции является механическая защита половых желез. Криоконсервация ткани яичка на данный момент является экспериментальной методикой [212]. «Золотым стандартом» гонадопротекции у мужчин является криоконсервация спермы [213]. В то же время среди обследованных нами пациентов только одной девушке проводилось в качестве гонадопротекции конформное облучение, все остальные пациенты не подвергались специальным методам гонадопротекции в процессе лечения, им проводилось стандартное экранирование области яичников при помощи свинцовых пластин. Вопросы гонадопротекции не обсуждались ни с пациентами, ни с их родителями. Таким образом, введение в широкую практику гонадопротекции позволит преодолеть в последующем поражение половых желез и позволит мужчинам и женщинам, подвергающимся терапии онкологических заболеваний, иметь детей.

## **Выводы:**

1. Распространённость нарушений репродуктивной системы у пациентов, перенесших терапию по поводу злокачественной опухоли ЗЧЯ, крайне высока — 88,6 % (65 % у женщин и 100 % у мужчин). После лечения ОЛЛ нарушения репродуктивной функции встречаются реже – в 30,4 % случаев (у женщин – 33,3 % и у мужчин — 26,6 %);
2. Терапия злокачественных опухолей ЗЧЯ у женщин и мужчин приводит к прямому поражению ткани яичников у женщин и сперматогенного эпителия у мужчин. Терапия острого лимфобластного лейкоза имеет меньшее воздействие на репродуктивную систему у женщин. После терапии острого лимфобластного лейкоза у мужчин отмечается умеренно выраженное поражение сперматогенного эпителия;

3. При оценке репродуктивной функции у мужчин и женщин, перенесших терапию по поводу злокачественных образований ЗЧЯ и острого лимфобластного лейкоза целесообразно полагаться в первую очередь не на уровень гонадотропных гормонов, а на показатели АМГ, ингибина В и объем половых желез;

4. Гонадотоксичность проводимой терапии определяется составом и дозой ПХТ, а также выбором протокола лечения. Распространённость вторичного гипогонадизма составляет 1,6 % при терапии злокачественных новообразований опухолей ЗЧЯ и не регистрируется при терапии острого лимфобластного лейкоза. Таким образом, вклад краниального облучения в структуру репродуктивных нарушений минимален. Полихимиотерапия злокачественных опухолей ЗЧЯ обладает большей гонадотоксичностью, чем терапия острых лимфобластных лейкозов;

5. Выявлен высокий абсолютный риск развития гипогонадизма у мужчин (АР  $16,6 \pm 18$ ), высокий абсолютный и относительный риск снижения овариального (АР  $94,4 \pm 11$ , ОР 14,1) и тестикулярного резерва (АР 100 %, ОР 15) после терапии опухолей ЗЧЯ. После терапии острого лимфобластного лейкоза отмечено незначительное повышение абсолютного риска нарушения менструального цикла (АР  $13,3 \pm 17,2$ , ОР 2), и повышенный абсолютный и относительный риск уменьшения тестикулярного резерва (АР  $33,3 \pm 23,8$ , ОР 5).

**Практические рекомендации:**

1. Необходимо активное выявление патологии репродуктивной системы у мужчин и женщин, перенёвших терапию по поводу злокачественных образований ЗЧЯ и острых лимфобластных лейкозов в детстве;
2. Учитывая, что у женщин и мужчин после терапии злокачественных опухолей ЗЧЯ и острых лимфобластных лейкозов превалирует первичное поражение половых желез, для оценки состояния репродуктивной системы должны использоваться АМГ и объем яичников с подсчетом количества антральных фолликулов у женщин и объем яичек, уровень ингибина В — у мужчин;
3. Женщинам после терапии злокачественных образований ЗЧЯ с аменорей должна назначаться заместительная гормональная терапия. Мужчинам после терапии злокачественных опухолей ЗЧЯ с задержкой полового созревания или с подтвержденным гипогонадизмом должны назначаться препараты тестостерона;
4. В связи с высоким риском развития патологии репродуктивной системы после терапии острого лимфобластного лейкоза и злокачественных образований ЗЧЯ всем пациентам должна быть рекомендована гонадопротекция до проведения лечения.

**Список сокращений**

- АКТГ** — адренкортикотропный гормон;  
**АМГ** — антимюллеров гормон;  
**АР** — абсолютный риск;  
**ВНН** — вторичная надпочечниковая недостаточность;  
**ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота;  
**ЗГТ** — заместительная гормональная терапия;  
**ЗО** — злокачественная опухоль;  
**ЗЧЯ** — задняя черепная ямка;  
**ИМТ** — индекс массы тела;  
**КО** — краниальное облучение;  
**КСО** — краниоспинальное облучение;  
**ЛГ** — лютеинизирующий гормон;  
**ЛТ** — лучевая терапия;  
**МБ** — медуллобластома;  
**Ме** — медиана;  
**МРТ** — магнитно-резонансная томография;  
**ОГМ** — опухоли головного мозга;  
**ОЛЛ** — острый лимфобластный лейкоз;  
**ОР** — относительный риск;  
**ППР** — преждевременное половое развитие;  
**ПХТ** — полихимиотерапия;  
**СТГ** — соматотропный гормон;  
**ТТГ** — тиреотропный гормон;  
**УЗИ** — ультразвуковое исследование;  
**ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон;  
**ЦНС** — центральная нервная система.

### Список литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – С. 224–226.
2. Душко С.А., Стременкова И.А., Гевандова М.Г. Рогов А.В. Клинико-эпидемиологические аспекты опухолей центральной нервной системы в детской популяции Ставропольского края // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8 – № 1. –С. 10–12.
3. Г.А. Ратманова и др. Онкологические заболевания в практике педиатра и врача общей практики // Земский врач. – 2014. – Т. 1. – № 22. – С. 15–18.
4. Pizer B.L., Clifford S.C. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. // Br. J. Neurosurg. – 2009. – Vol. 23. – P. 364–375.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В. Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – С. 222.
6. Gurney J.G. et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 663–673.
7. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, Diller LR, Cheung NK, Wolden S, Robison LL S.C. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study// J Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 16. – № 1131-40.
8. De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, Tryggvadottir L, Anderson H6, Wesenberg F, Malila N, Holm K, Hasle

- H. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study // *Lancet*. – 2014. – Vol. 7. – № 383. – P. 1961–1966.
9. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S, McNeil DE, Mertens AC R.L. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer*. – 2003. – Vol. 1; 97 (3). – P. 663–673.
  10. Tromp K, Claessens JJ, Knijnenburg SL, van der Pal HJ, van Leeuwen FE C.H. Reproductive status in adult male long-term survivors of childhood cancer // *Hum Reprod*. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 1775–1783.
  11. Chow E.J. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50. P. 854–858.
  12. Эндокринные нарушения у детей с медуллобластомой после комбинированного и комплексного лечения / Мазеркина Н.А. и др.// *Детская онкология*. – 2007. – Т. 2. – С. 55–63.
  13. Armstrong G.T. et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study // *J Natl Cancer Inst*. 2009. Vol. 101. P. 946–958.
  14. Аксель Е.М. Горбачева И.А. Злокачественные новообразования у детей / // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – т.19. - №2 (прил. 1). – 2008.
  15. S B. Cancer survivorship--pediatric issues // *Hematol. Am Soc Hematol Educ Program*. 2005. P. 507–515.
  16. Schrappe M, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, Janka-Schaub GE, Kamps W, Masera G, Sallan S, Tsuchida M V.E. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *Leukemia*. 2000. Vol. 14(12). P. 2193–2194.

17. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. – 2009. – Vol. Т. 87. – № 4. –С. 24–27.
18. Мацко Д. Е., Коршунов А. Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). – СПб., 1998.
19. Bailey P C.H. Microchemical Color Reactions as an Aid to the Identification and Classification of Brain Tumors. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1925. Vol. 11(1). P. 82–84.
20. Eisenhardt L C.H. Diagnosis of Intracranial Tumors by Supravital Technique // Am J Pathol. 1930. Vol. 6(5). P. 541–552.7.
21. HJ. B. Medulloblastoma in children: increasing survival rates and further prospects. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982. Vol. 8(11). P. 2023–2027.
22. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. // J Neurosurg. 1990. Vol. 72(4). P. 572–582.
23. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler-Jentsch K et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemothera // J Neurosurg. 1994 Nov; 81(5)690-8. Vol. 81(5). P. 690–698.
24. Packer RJ M.M. Neurocognitive sequelae of cancer treatment. // Neurology. 2002. Vol. 9;59(1). P. 8–10.
25. Harisiadis L C.C. Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment. // Harisiadis L, Chang CH. 1977. Vol. 2(9-10). P. 833–841.
26. Gajjar A., Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D G.R. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and

- stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7(10). P. 813–820.
27. О. Г. Желудкова и др. Полихимиотерапия в комплексном лечении медуллобластом у детей // *Современная онкология.* – 2002. – Т. 4. – №2. – С. С 54–58.
  28. Gurney JG Smith MA B.G. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms // *J. Clin Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2127–2136.
  29. Curran EK, Sainani KL, Le GM, Propp J.M. F.P. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the Surveillance Epidemiology and End Results Registry. // *Pediatr Blood Cancer.* 2009. Vol. 52(1). P. 60–64.
  30. Oeffinger KC H.M. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. // *CA Cancer J Clin.* 2004. Vol. 54(4). P. 208–236.
  31. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M S.M. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15(1). P. 35–47.
  32. Oeffinger K. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355. P. 1572–1582.
  33. Urbach S.L., Laperriere N. B.U. Endocrine Complications in Children Treated for Medulloblastoma or Ependymoma using Radiation Therapy – Outcomes in the Computed Tomography Planning Era // *Eur. Oncol. Haematol.* 7(1). 2011. Vol. 7(1): P. 48–52.
  34. Gleeson HK1 S.S. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. // *Curr Opin Pediatr.* 2001. Vol. 13(4). P. 346–351.



35. Sklar C. et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation // *Front Biosci.* 2001. Vol. 6. P. G17–G22.
36. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I P.M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. // *Horm Res Paediatr.* 2011. Vol. 76, № 2. P. 113–122.
37. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. Краниофаренгиомы у детей и подростков: диагностика и лечение // *Вопросы современной педиатрии.* – 2011. – Т. 6. – № 10. – С. 61–70.
38. Linchenko NM Grekhov V.V., Anan'ev G.V. On the pathogenesis of endocrine disorders in the slow development of occlusive hydrocephalus of neoplastic and inflammatory origin // *Vopr Neurokhi.* 1967. Vol. 31, № 1. P. 42–46.
39. Reid A.C., Thomson J.A. Absence of significant endocrine deficiencies in benign intracranial hypertension // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1981. Vol. 44. P. 731–734.
40. Laughton SJ Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, Morris EB, Sanders RP, Krasin MJ, Shelso J, Xiong Z, Wallace D G.A. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 1, № 28. P. 1112–1118.
41. Ogilvy-Stuart A. L., Wallace W. H. B., Shale S. M. Radiation and neuroregulatory control of growth hormone secretion. // *Clin Endocrinol.* 1994. Vol. 41, № 2. P. 163–168.
42. Armstrong G., Liu Q., Yasui Y., Huang S., Ness K., Leisenring W., Hudson M., Donaldson S., King A., Stovall M., Krull K., Robison L. P.R. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. // *J Natl Cancer Inst.* 2009. Vol. 101, № 13. P. 946–958.

43. Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, Mertens AC., Meacham LR. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors // *Pediatr Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 7. P. 1302–1307.
44. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors / Constine LS and others // *N Engl J Med*. 1994. Vol. 328. P. 87–94.
45. Wallace WHB, Kelnar CJH (eds). Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. // *Endocr Dev*. 2009. Vol. 15. P. 1–24.
46. Growth in children with craniopharyngioma following surgery / A.N. Tiulpakov and others // *Clin. Endocrinol*. 1998. Vol. 49, № 6. P. 733–738.
47. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors / Noorda EM. And others // *Eur J Cancer*. 2001. Vol. 37, № 5. P. 605–612.
48. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, Schreiber RE, Lustig RH, Burghen GA H.M. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. // *Pediatr Blood Cancer*. 2005. Vol. 45, № 6. P. 808–813.
49. Armstrong G., Conklin H., Huang S., Srivastava D., Sanford R., Ellison D., Merchant T., Hudson M., Hoehn M., Robison L., Gajjar A M.E. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. // *Neuro Oncol*. 2011. Vol. 13, № 2. P. 223–234.
50. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJ, Vossen JM W.J. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. // *Bone Marrow Transplant*. 2004. Vol. 33, № 10. P. 1049–1056.
51. Chow E.J. et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 3. P. 432–437.
52. Baronio F., Battisti L., Radetti G. Central hypothyroidism following chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 24. P. 903–906.

53. Bonato C., Severino R.F., Elnecave R.H. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 21. P. 943–949.
54. Brabant G. et al. Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication // *Int. J. Cancer.* 2012. Vol. 130. P. 1145–1150.
55. Acharya S. et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 2397–2403.
56. Taylor AJ1, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC H.M. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. // *Int J Cancer.* 2009. Vol. 125, № 10. P. 2400–2405.
57. Халиль Е. Ф., Сотников В. М., Панышин Г. А., Пархоменко Р. А., Щербенко О. И. Сычева Н.А. Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина // *Вестник РНЦНП.* – 2010. Т. 10. –С. 10.
58. Боброва Е.И. Павлова М.Г., Сотников В.М., Пархоменко Р.А. Фадеев В.В. Гипотиреоз в исходе краниального и краниопинального облучения // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2013. – Т. 4. – С. 5–19.
59. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study / Sigurdson AJ and others // *Lancet.* 2005. Vol. 365, № 9476. P. 2014–2023.
60. Styne D G.M. K. Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition // *Williams Textb. Endocrinol.* 11th Ed. 2008. P. 969–1166.
61. Rim C.H. et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications // *Radiat. Oncol. J.* 2011. Vol. 29. P. 156.
62. Green D.M. et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 2677–2685.

63. Belohorsky B, Siracky J, Sandor L K. Comments on the development of amenorrhea caused by myleran in cases of chronic myelosis. // *Neoplasma*, 1997. № 7. p.397–403. 1997. Vol. 7. P. 397–403.
64. Tobias J S T.P.. *Biology of radiation oncology* // *Curr. Radiat. Oncol.* 1994. Vol. 1. P. 5–23.
65. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, Chong PN, Tien RD S.C. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngealcancer: SPECT studies in 34 patients. // *Am J Neuro radio.* 1991. Vol. 12. P. 661–665.
66. Hochberg Z. et al. The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells. // *Radiat. Res.* 1983. Vol. 94. P. 508–512.
67. Lam K.S. et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function--a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. // *Q. J. Med.* 1991. Vol. 78. P. 165–176.
68. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, Loeffler JS, Leibsch NJ, Klibanski A M.J. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 49, № 4. P. 1079–1092.
69. Samaan N.A. et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982. Vol. 8. P. 1857–1867.
70. Chen M.S. et al. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 19. P. 265–270.
71. Pasqualini T. et al. Long-term endocrine sequelae after surgery, radiotherapy, and chemotherapy in children with medulloblastoma // *Cancer.* 1987. Vol. 59. P. 801–806.

72. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Storb R T.E. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation.// *Transplantation*. 1983. Vol. 36. P. 252–255.
73. Rush S., Cooper P.R. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37. P. 1031–1034.
74. Constine L.S. et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 87–94.
75. Byrne J. et al. Fertility of Long-Term Male Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed during Childhood // *Pediatr. Blood Cancer*. 2004. Vol. 42. P. 364–372.
76. Rappaport R. et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982. Vol. 54. P. 1164–1168.
77. Agha A. et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6355–6360.
78. Lam K.S.L. et al. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64. P. 418–424.
79. Bath L.E. et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 1838–1844.
80. Maneschi F. et al. Pubertal maturation in girls treated for childhood acute leukaemia // *Eur. J. Pediatr.* 1991. Vol. 150. P. 630–633.
81. Noorda E.M. et al. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. // *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. P. 605–612.

82. Mills J.L. et al. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 131. P. 598–602.
83. Green D.M. et al. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: A report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95.
84. Winther J.F. et al. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4340–4346.
85. Reulen R.C. et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18. P. 2239–2247.
86. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 2001. Vol. 7. P. 535–543.
87. Meistrich M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 1180–1186.
88. Ogilvy-Stuart A.L., Shalet S.M. Effect of radiation on the human reproductive system // *Environ. Health Perspect.* 1993. Vol. 101. P. 109–116.
89. Петренко Э.П., Фукс А.С. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. – Саратов, 2007. — 348 с.
90. Боярский К.Ю. Гайдуков С.Н. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях // *Акушерства и женских болезней.* 2009. Vol. № 3. P. 74–83.
91. Wo J.Y., Viswanathan A.N. Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes in Female Cancer Patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73. P. 1304–1312.
92. Sklar C.A. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 890–896.

93. Hamre M.R. et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. P. 1759–1765.
94. Chemaitilly W. et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 1723–1728.
95. Green D.M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 332–339.
96. Livesey E.A. et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. // *Br. J. Cancer.* 1990. Vol. 61. P. 622–625.
97. Thibaud E. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. // *Bone Marrow Transplant.* 1998. Vol. 21. P. 287–290.
98. Ogilvy-Stuart A.L. et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. // *Arch. Dis. Child.* 1992. Vol. 67. P. 1107–1110.
99. Larsen E.C. et al. Reduced Ovarian Function in Long-Term Survivors of Radiation- and Chemotherapy-Treated Childhood Cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 5307–5314.
100. Johnston R.J., Wallace W.H.B. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. Vol. 53. P. 296–302.
101. Thomson A.B. et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 16. P. 311–334.
102. Schmiegelow M. et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 2446–2452.
103. Stillman R.J. et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981. Vol. 139. P. 62–66.

104. Pasqualini T. et al. Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987. Vol. 9. P. 15–22.
105. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005. P. 12–17.
106. Clifton WJ D.B. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. // *J Androl*, 1983 г. - Т. 4387–392. 1983. Vol. 4. P. 387–392.
107. Rowley M.J. et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. // *Radiat. Res.* 1974. Vol. 59. P. 665–678.
108. Papadakis V. et al. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin disease. // *Med. Pediatr. Oncol.* 1999. Vol. 32. P. 366–372.
109. Felicetti F. et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 137. P. 1343–1348.
110. Socie G, Salooja N C.A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. // *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 3373–3385.
111. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients // *Hum Reprod Updat.* 2004. Vol. 10. P. 251–266.
112. Gracia J P G.C.R. Fertility risk in pediatric and adolescent cancers. // *Cancer Treat Res.* 2007. Vol. 138. P. 57–72.
113. Гольдберг Е.Д. Боровская Т.Г. Отдаленные эффекты токсического действия цитотатических препаратов на репродуктивную систему // *Бюллетень СО РАМН.* – 2004. – Т. 2. – С. 112.
114. Blumenfeld Z. et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999. Vol. 6. P. 229–239.



115. De Bruin M.L. et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma // *Blood*. 2008. Vol. 111. P. 101–108.
116. Bonnie S. Reichman Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998. Vol. 28. P. 121–128.
117. Sanders M.E. et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25. P. 996–1002.
118. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer : Principles and Practice of Oncology Collections* : // *Clin. Med. (Northfield. Il)*. 2005. P. 3120.
119. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J S.J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). // *Bone Marrow Transplant*. 2000 Nov;26(10)1089-95. 2000. Vol. 26, № 10. P. 1089–1095.
120. Карась О.В. Конопля Н.Е., Какунина Л.М., Горовикова М.М. Алейникова О.В. Состояние репродуктивной системы у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы в детстве // *Известия национальной академии наук Белоруссии*. – 2011. – Т. 2. – С. 5–11.
121. Резниченко А.Г Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2007. Vol. 4. P. 72–75.
122. Андреева Е.А. Хазанов В.А. Действие доксирубицина на дыхание митохондрий семенников крыс // *Актуальные проблемы фармакологии поиска новых лекарственных препаратов*. – 1997. – Т. 9. – С. 10–11.
123. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г. Отдаленные эффекты токсического действия цитотатических препаратов на репродуктивную систему // *Бюллетень СО РАМН*. – 2004. – С. 112.
124. Kenney L.B. et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood // *Cancer*. 2001. Vol. 91. P. 613–621.

125. Relander T. et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer // *Med Pediatr Oncol.* 2000. Vol. 35. P. 52–63.
126. Marquis A. et al. Sperm analysis of patients after successful treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy // *Pediatr Blood Cancer.* 2010. Vol. 55. P. 208–210.
127. Watson A.R., Rance C.P., Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 1985. Vol. 291. P. 1457–1460.
128. Rivkees S.A., Crawford J.D. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. // *JAMA.* 1988. Vol. 259. P. 2123–2125.
129. Bacci G. et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: An updated report // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 4016–4027.
130. Ridola V. et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens // *Eur.J Cancer.* 2009. Vol. 45. P. 814–818.
131. Calamera J.C. et al. Biochemical changes of the human semen produced by chlorambucil, testosterone propionate and human chorionic gonadotropin administration. // *Andrologia.* 1979. Vol. 11. P. 43–50.
132. Pont J., Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. // *Fertil Steril.* 1997. Vol. 68. P. 1–5.
133. Sieber S.M. et al. Carcinogenic and other adverse effects of procarbazine in nonhuman primates // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38. P. 2125–2134.
134. Bokemeyer C. et al. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Hematol.* 1994. Vol. 68. P. 105–110.
135. Horning S.J. et al. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 1988. Vol. 6. P. 1822–1831.

136. Chatterjee R. et al. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 762–766.
137. Da Cunha M.F. et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. // *J. Urol.* 1983. Vol. 130. P. 927–930.
138. El-Beheiry A. et al. Methotrexate and fertility in men. // *Arch. Androl.* 1979. Vol. 3. P. 177–179.
139. Salooja N. et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: A retrospective survey // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 271–276.
140. Howell S.J., Shalet S.M. Testicular function following chemotherapy // *Hum. Reprod. Update.* 2001. Vol. 7. P. 363–369.
141. Spermon J.R. et al. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1781–1786.
142. Guibourdenche J. et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: Pattern and clinical interest // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Vol. 211. P. 55–63.
143. Van Rooij I.A.J. et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 979–987.
144. Deffieux X., Antoine J.-M. Inhibins, activins and anti-Mullerian hormone: structure, signalling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2003. Vol. 31. P. 900–911.
- 145.** Geerts I. et al. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. Vol. 19. P. 847–855.
146. Hale G.E. et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging

- of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3060–3067.
147. Li H.W.R. et al. Evaluating the performance of serum antimullerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 2177–2181.
148. Cuny A. et al. Inhibin B and antimullerian hormone as markers of gonadal function after treatment for medulloblastoma or posterior fossa ependymoma during childhood // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158.
149. Borgmann-Staudt A. et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence // *Bone Marrow Transplant.* 2012. Vol. 47. P. 271–276.
150. Rosendahl M. et al. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 156–166.
151. Romerius P. et al. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer // *Int. J. Androl.* 2011. Vol. 34. P. 69–76.
152. Grunewald S. et al. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: A study in 2448 men // *Reproduction.* 2013. Vol. 145. P. 237–244.
153. Krawczuk-Rybak M. et al. Testicular Function after Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia (All) in Prepubertal and Pubertal Boys // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009. Vol. 26. P. 504–514.
154. Rendtorff R. et al. Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors // *Andrologia.* 2012. Vol. 44. P. 219–225.
155. Manny EF, Brown RF S.J. FDA and ACR recommend gonad shielding. // *Postgr. Med.* 1979. Vol. 65, № 3. P. 20–21.

156. Frantzen M.J. et al. Gonad shielding in paediatric pelvic radiography: Disadvantages prevail over benefit // *Insights Imaging*. 2012. Vol. 3. P. 23–32.
157. Bishop H.A., Webber M., O’Loughlin B.J. Reducing gonad irradiation in pediatric diagnosis. // *Calif. Med*. 1959. Vol. 90. P. 20–25.
158. Tulandi T., Al-Shahrani A.A. Laparoscopic fertility preservation // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2004. Vol. 31. P. 611–618.
159. Aubard Y. et al. Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: A review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2001. Vol. 97. P. 5–14.
160. Z. B. Ovarian Rescue/Protection from Chemotherapeutic Agents // *Obstet. Gynecol*. 2001. Vol. 8, № 1. P. 61–64.
161. Posada M.N., Kolp L., García J.E. Fertility options for female cancer patients: Facts and fiction // *Fertil. Steril*. 2001. Vol. 75. P. 647–653.
162. Loverro Giuseppe; Guarini Attilio; Di Naro Edoardo; Giacomantonio Loredana; Lavopa Cristina; Liso Vincenzo. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD) // *Hematology*. 2007. Vol. 12. P. 141–147.
163. Кокаева Л.Э. Троиц Е.Б., Сергеева И.В. Шнейдер Т.В. Оценка уровня антимюллерового гормона у пациенток с лимфомами Ходжкина при проведении цитостатической терапии // *Вестник Северо-Западного Государственного Университета имени И.И. Мечникова*. – 2013. – Vol. 5. – № 3. – С. 101.
164. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В., Тапильская Н.И, Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Способы восстановления фертильности у онкологических больных // *Практическая онкология*. – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 245–253.
165. Roberts J.E., Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 2005. P. 57–59.

166. Meiorow D., Wallace W.H. Preservation of fertility in patients with cancer. // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 2682; author reply 2682–2683.
167. Siebzehnrübl E. et al. Freezing of human ovarian tissue - Not the oocytes but the granulosa is the problem // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000. Vol. 169. P. 109–111.
168. Revel A., Revel-Vilk S. Fertility preservation in young cancer patients. // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2010. Vol. 3. P. 2–7.
169. Poirot C. et al. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 1447–1452.
170. Donnez J. et al. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation // *Fertil Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1787 e1–e4.
171. Bastings L. et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: A systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 483–506.
172. Bedoschi G., Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1496–1502.
173. Tavani A., La Vecchia C. The adverse effects of hormone replacement therapy. // *Drugs Aging.* 1999. Vol. 14. P. 347–357.
174. Oktay K., Cil A.P., Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86. P. 70–80.
175. Wennerholm U.B. et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: A systematic review of outcome data // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2158–2172.
176. Dovey S.L. Oocyte cryopreservation: Advances and drawbacks // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. P. 485–500.
177. Витязева И.И. Бармина И.И. Мельниченко Г.А. Исторические вехи развития методов вспомогательных репродуктивных технологий, основанных на

- оплодотворении *in vitro* // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – Т. 1. С. 5–14.
178. Авраменко Н.В. Современные возможности криобиологии при лечении бесплодия, сохранении и восстановлении фертильности // Патология. – 2013. – Т. 3. – № 29. – С. 5–11.
179. Адамян Л.В. Белобородов С.М. Возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 6. – С. 29–41.
180. Nazmy M.S. et al. Shielding for scattered radiation to the testis during pelvic radiotherapy: is it worth? // J. Egypt. Natl. Canc. Inst. 2007. Vol. 19. P. 127–132.
181. Acosta J.M. et al. Temporary relocation of testes to the anterior abdominal wall before radiation therapy of the pelvis or perineum // J. Pediatr. Surg. 2002. Vol. 37. P. 1232–1233.
182. D'Angio GJ, Exelby PR, Ghavimi F, Cham WC T.M. Protection of certain structures from high doses of irradiation // Am J Roentgenol Radium. 1974. Vol. 122, № 1. P. 103–108.
183. Oehninger S. Strategies for fertility preservation in female and male cancer survivors // J. Soc. Gynecol. Investig. 2005. Vol. 12. P. 222–231.
184. Lee S.J. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 2917–2931.
185. Hallak J. et al. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: Is it worth the effort? // Cancer. 1999. Vol. 85. P. 1973–1978.
186. Di Pietro ML T.A. Cryopreservation of testicular tissue in pediatrics: practical and ethical issues. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2013. Vol. 26, № 15. P. 1524–1527.
187. Mueller B.A. et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2009. Vol. 163. P. 879–886.

188. Nagarajan R., Robison L.L. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2005. P. 72–76.
189. Ward E. et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. // CA. Cancer J. Clin. 2014. Vol. 64. P. 83–103.
190. Nilsson, A. Jervaeus, C. Lampic L.E. Eriksson, C. Widmark, G.M. Armuand, J. Malmros, M. Marshall Heyman and L.W. Will I be able to have a baby?’ Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden // Hum Reprod. 2014. Vol. 29, № 12. P. 2704–2711.
191. Siris E.S., Leventhal B.G., Vaitukaitis J.L. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. // N. Engl. J. Med. 1976. Vol. 294. P. 1143–1146.
192. Van Dorp W. et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin’s lymphoma treatment: A review // Hum. Reprod. Update. 2012. Vol. 18. P. 12–28.
193. VSchmiegelow M. Endocrinological late effects following radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumours. // Dan. Med. Bull. 200AD. Vol. 53, № 3. P. 326–341.
194. Chow E., Liu W., Srivastava K., Leisenring W., Robert J. Hayashi, Charles A. Sklar, Marilyn Stovall, PhD, 6 Leslie L. Robison, PhD, 7 and K. Scott Baker, MD, MS1 2. Differential Effects of Radiotherapy on Growth and Endocrine Function Among Acute Leukemia Survivors: A Childhood Cancer Survivor Study Report // Pediatr Blood Cance. 2013. Vol. 60, № 1. P. 110–115.
195. Birkholz D, Korpala-Szczyrska M, Kamińska H, Bień E, Połczyńska K S.-S. nfluence of surgery and radiotherapy on growth and pubertal development in children treated for brain tumour // Med Wieku Rozw. 2005. Vol. 9, № 3. P. 463–469.
196. Hata M. et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors // Int J Cancer. 2001. Vol. 96 Suppl. P. 117–124.



197. Robison L.L. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. // *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 2557–2564.
198. Green D.M., Hall B., Zevon M.A. Pregnancy outcome after treatment for acute lymphoblastic leukemia during childhood or adolescence. // *Cancer*. 1989. Vol. 64. P. 2335–2339.
199. Romerius P. et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 4180–4186.
200. Condorelli R., Calogero A.E., La Vignera S. Relationship between testicular volume and conventional or nonconventional sperm parameters // *Int. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 2013.
201. Jahnukainen K. et al. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96. P. 837–842.
202. Brydøy M. et al. Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 107. P. 1833–1839.
203. Yegana Y, Zimber A P.K. The effect of high doses of methyl-CCNU on male and female fertility in SJL/J mice // *Anticancer Res.* 1988. Vol. 8, № 3. P. 397–401.
204. Morgan S. et al. Cisplatin and Doxorubicin Induce Distinct Mechanisms of Ovarian Follicle Loss; Imatinib Provides Selective Protection Only against Cisplatin // *PLoS One*. 2013. Vol. 8.
205. Lee S. S.C. Reduced male fertility in childhood cancer survivors // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 18. P. 68–72.
206. Gunn M.E. et al. Potential gonadotoxicity of treatment in relation to quality of life and mental well-being of male survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Cancer Surviv.* 2013. Vol. 7. P. 404–412.
207. Hershlag A., Rausch M.E., Cohen M. Part 2: Ovarian failure in adolescent cancer survivors should be treated. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011. Vol. 24. P. 101–103.

208. Зекцер В.Ю Иловайская И.А., Ильин А.В., Колесникова Г.С. Марова Е.И. Нарушения метаболизма и их коррекция у женщин с гипогонадотропной аменоей // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 4. С. 54–57.
209. Wallace W.H.B. et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: Population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation // *Lancet Oncol.* 2014.
210. Anderson R.A., Wallace W.H.B. Fertility preservation in girls and young women // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2011. Vol. 75. P. 409–419.
211. Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I. B.M.. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. // *Fertil Steril.* 2014. Vol. 5. P. 282.
212. Wyns C. et al. Options for fertility preservation in prepubertal boys // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. P. 312–328.
213. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В. Тапильская Н.И. Способы восстановления фертильности у онкологических больных // *Практическая онкология.* – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 243–245.