

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации при поддержке гранта Министерства Образования РФ №8801 по теме «Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших онкологические заболевания в детстве» и благотворительного фонда «Подари Жизнь».

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор

доктор медицинских наук **Мельниченко Галина Афанасьевна**

Официальные оппоненты:

Древаль Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФУВ МОНИКИ

Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко

Ведущее учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» марта 2016 г. в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, уд. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, уд. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Автореферат разослан « » 2016 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук,

Профессор

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из тенденций XXI века является стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями как у взрослых, так и у детей. Лидирующее место среди онкологических заболеваний детского возраста занимают лейкозы и опухоли центральной нервной, составляющие 44,1 % и 18,1 % соответственно [Каприн А.Д., 2014].

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 [Ратманова Г.А., 2014]. При терапии острого лимфобластного лейкоза у детей (ОЛЛ) пятилетняя выживаемость составляет 88 % (CancerStats Childhood Cancer – Great Britain&UK, 2010), а при терапии медуллобластомы — 70 % [Pizer B.L., 2009].

Именно увеличение в популяции людей, перенёсших терапию злокачественного новообразования в детстве, определяют возросший интерес к исследованию отдаленных последствий лечения. Более 62 % этих больных имеют какое-либо хроническое заболевание или осложнение. [Gurney J.G., 2003, Laverdière C, 2009]. В исследовании Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS), проведенном с участием 3292 пациентов, получавших лечение онкологического заболевания в детском возрасте, 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 [De Fine Licht S, 2014].

У лиц, перенесших лечение злокачественного новообразования, риск развития гипогонадизма в 86 раз выше, чем в популяции [Gurney JG, 2003].

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 ассоциирован с лучевой и полихимиотерапией (ПХТ). По данным литературы, краниальное облучение (КО) в дозе 18-24 Гр может способствовать преждевременному половому развитию, 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) поражению половых желез как у мужчин, так и у женщин [Chow E.J., 2008].

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 детского возраста. Имеются единичные публикации, касающиеся влияния лучевой терапии (ЛТ) на щитовидную железу при лечении лимфомы Ходжкина [Мазеркина Н.А. и соавт., 2007].

Настоящее исследование не имеет аналогов в отечественной научной литературе и представляет научный и практический интерес в отношении выявления последствий терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ на эндокринное обеспечение репродуктивной функции.

Цель исследования — оценка состояния репродуктивной системы у пациентов, перенесших комплексное лечение ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ 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 ЛТ и схемы ПХТ на развитие нарушений репродуктивной системы;
4. Оценить риск развития нарушений репродуктивной системы в зависимости от схемы проведенного лечения.

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 ЗО ЗЧЯ составляет 88,6 %, а при ОЛЛ - 30,4 %.

2. Гонадотоксичность терапии определяется дозой КО и КСО, составом и дозой ПХТ, а также выбором протокола лечения. Комбинированная терапия ЗО ЗЧЯ обладает большей гонадотоксичностью, чем терапия ОЛЛ.
3. Уровень гонадотропных гормонов не является показательным в диагностике поражений репродуктивной системы у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.
4. После терапии ЗО ЗЧЯ повышается абсолютный риск развития аменореи, снижения овариального резерва у женщин и снижения объёма яичек у мужчин.

Практическая значимость

В настоящем исследовании описаны основные клиничко-лабораторные нарушения эндокринного обеспечения репродуктивной функции, развивающиеся после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ. Выявлена высокая распространенность поражений репродуктивной системы, определяющая необходимость их активного выявления врачом-специалистом и динамического наблюдения за пациентами, получавшими терапию по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ. В данной работе показана малая информативность исследования уровня только гонадотропных гормонов у пациентов, перенёсших КО. В качестве основного диагностического критерия поражения репродуктивной системы у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве рекомендовано использовать антимюллеров гормон и ингибин В. Учитывая высокий риск поражения репродуктивной системы при терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, отмечена необходимость применения гонадопротекции до начала терапии всем пациентам, планиующим подобное лечение.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования применяются в лечебной работе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы (УКБ) № 2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова и в Поликлинике №1 Управления делами Президента РФ.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации в виде устного доклада доложены на XV Мировом конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, 7-10 марта 2012), на 54 годовом съезде общества эндокринологов (Дюссельдорф, Германия 13-16 марта, 2013), на Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, май 2014), на конференции немецкого Общества молодых эндокринологов (Гамбург, Германия, 13 октября 2014), на конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 27 марта 2015).

Апробация работы состоялась 08 октября 2015 г. на заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 основных глав, 4 клинических примеров, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 9 таблицами. Библиография включает 213 литературных источников, в том числе 23 на русском и 144 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники эндокринологии УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и имело дизайн одномоментного ретроспективного исследования. Протокол № 10-10 принят к сведению Межвузовским Комитетом по этике Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов 18.11.10. Работа выполнена при поддержке гранта Министерства Образования № 8801 и благотворительного фонда «Подари жизнь».

В исследование включены 62 пациента. Все пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли 35 человек (18 мужчин и 17 женщин), которым в детском и подростковом возрасте (от 3 до 16 лет) проводилось лечение 30 ЗЧЯ, удаление опухоли ЗЧЯ, краниоспинальное облучение (КСО) в дозе более 36 Гр и ПХТ.

Во вторую группу включены 27 пациентов (15 женщин и 12 мужчин), получавших в возрасте от 2,5 до 16 лет ПХТ и КО в дозе 12 Гр по поводу ОЛЛ.

В группу сравнения вошли 36 здоровых молодых людей (21 женщина и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 30 лет, проходивших ежегодную диспансеризацию и не предъявляющих жалоб в отношении репродуктивной системы. Отбор участников проводился по принципу случай - контроль.

Таблица 1. Клиническая характеристика мужчин и женщин из группы 30 ЗЧЯ, ОЛЛ и группы контроля

	После терапии 30 ЗЧЯ Me [min, max]		После терапии ОЛЛ Me [min, max]		Группа контроля Me [min, max]	
	Женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Возраст, лет	19 [16 -27]		23,5 [16 - 30]		22 [16-36]	
	19 [16 – 25]	20 [16-27]	23 [16-30]	20 [15-29]	[16-30]	21 [16-27]
Возраст на момент лечения, лет	11 [3 - 16]		8 [2 - 14]		--	
	12 [3 – 16]	11 [3-15]	8 [2 – 10]	10 [3-14]		
Период наблюдения, лет	9 8 [3 – 20]		13,9±4,2; 15 [8 -28]			
	5 [2 – 20]	10,7 ± 4,9 10 [3-19]	15,57±4,48 10 [9-28]	11,8 ± 2,79 12 [8-17]		

Обследовано 35 молодых взрослых, перенесших в детском и подростковом возрасте лечение 30 ЗЧЯ. По морфологической характеристике у 32 пациентов была медуллобластома, у двух злокачественная эпендимомма и у одного герминома ЗЧЯ.

У всех пациентов первым этапом было хирургическое лечение – удаление опухоли. Все обследованные получали КСО по радикальной схеме 35 Гр. После

окончания КСО проводилось дополнительное облучение ЗЧЯ – буст 20 Гр (суммарная доза на ЗЧЯ - 55 Гр). Третьим этапом проводилась ПХТ (Таблица 2).

Таблица 1. Схемы лечения пациентов с ЗО ЗЧЯ после удаления опухоли в зависимости от применяемых протоколов

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

Характеристика группы пациентов после терапии ОЛЛ.

Обследовано 27 молодых взрослых после терапии ОЛЛ в детстве – 15 мужчин и 12 женщин (м:ж - 1,25:1).

Все пациенты находились в группе высокого риска по развитию рецидива и получали как ПХТ, так и КО. Чаще всего (21 человек) химиотерапия

проводилась по протоколу ВФМ-90, а двум пациентам - по протоколу МВ-91. Для профилактики нейролейкемии использовалось КО в дозе 12 Гр (Таблица 3).

Таблица 2. Схемы терапии ОЛЛ

Протокол ПХТ	Количество пациентов	Доза ЛТ	Суммарные дозы ПХТ
ALL-ВФМ 90	17	12 Гр	Дексаметазон 1680 мг/м ² Винкрестин 6 мг/м ² Даунорубицин 120 мг/м ² L-аспаргиназа 120 000 ЕД/м ² Меркаптопурин 1350 мг/м ² Цитарабин 900 мг/м ² Циклофосфамид 3000 мг/м ² Меркаптопурин 1675 мг/м ² Метотрексат 4000 мг/м ² Тигуанин 780 мг/м ²
МВ-91	1	12 Гр	Дексаметазон 504 мг/м ² Винкрестин 13,5 мг/м ² Даунорубицин 135 мг/м ² L-аспаргиназа 200 000 ЕД/м ² Меркаптопурин 7900 мг/м ² Метотрексат 510 мг/м ²

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), Ме возраста мужчин -21 год (от 16 до 27).

Всем мужчинам и женщинам из основной группы и группы контроля проводилось следующие исследования.

1. Общеклинический осмотр с анализом медицинской документации.
2. Гормональные исследование включало исследование базальных уровней пролактина, ЛГ, ФСГ, пролактина, глобулин, связывающий половые стероиды, эстрадиола, антимюллерова гормона у женщин (строго на 3-5 день менструального цикла) и тестостерона и ингибина В у мужчин. За весь период исследования использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.
3. Ультразвуковое исследование: 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 (врач к.м.н. Казначеева Т.В.). Исследование проводилось трансвагинальным и/или трансабдоминальным датчиком на 3-5 день менструального цикла.
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.).

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Из 17 пациенток группы ЗО ЗЧЯ 11 (64,7 %) имели нарушение менструального цикла. У 8 женщин выявлена аменорея (первичная у 4 женщин, вторичная у 4 женщин). 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 (рис 1).

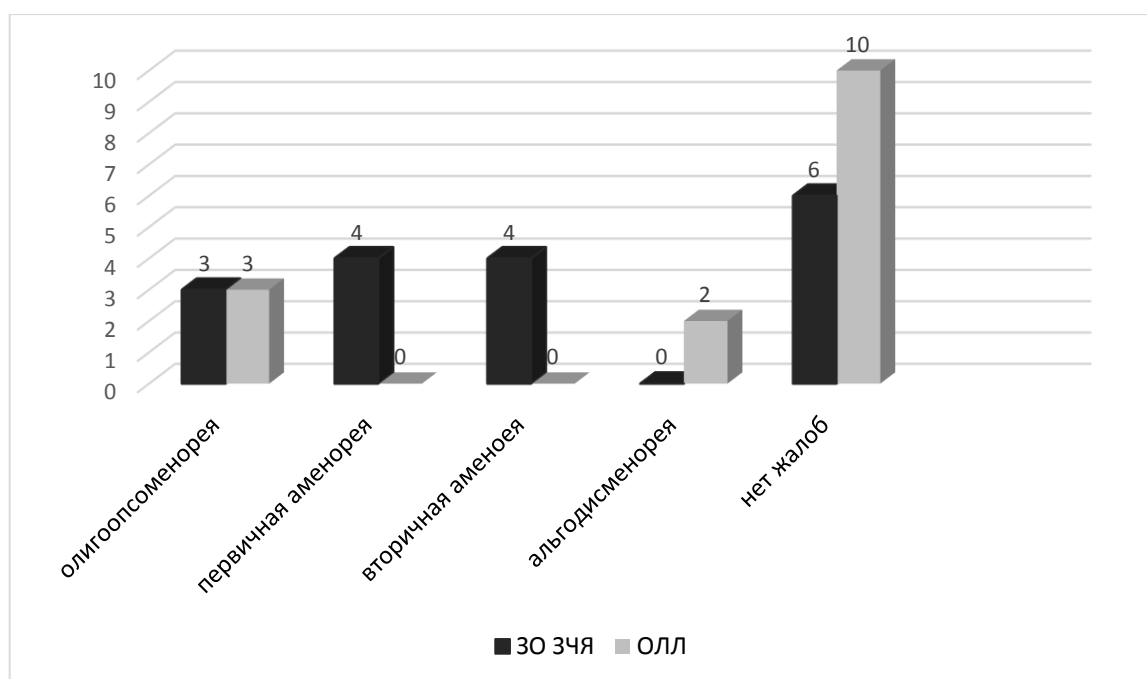


Рис. 1. Репродуктивные нарушения после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ у женщин

Из 30 обследованных мужчин 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, при этом диагноз установлен до начала обследования по месту жительства пациента, у другого — вторичный

гипогонадизм установлен на основании низких уровней гонадотропных гормонов, низкого уровня тестостерона и положительной пробы с хорионическим гонадотропином). После терапии ОЛЛ только один мужчина имел уменьшенный объем яичек, у двоих отмечалось незначительное повышение уровня ФСГ.

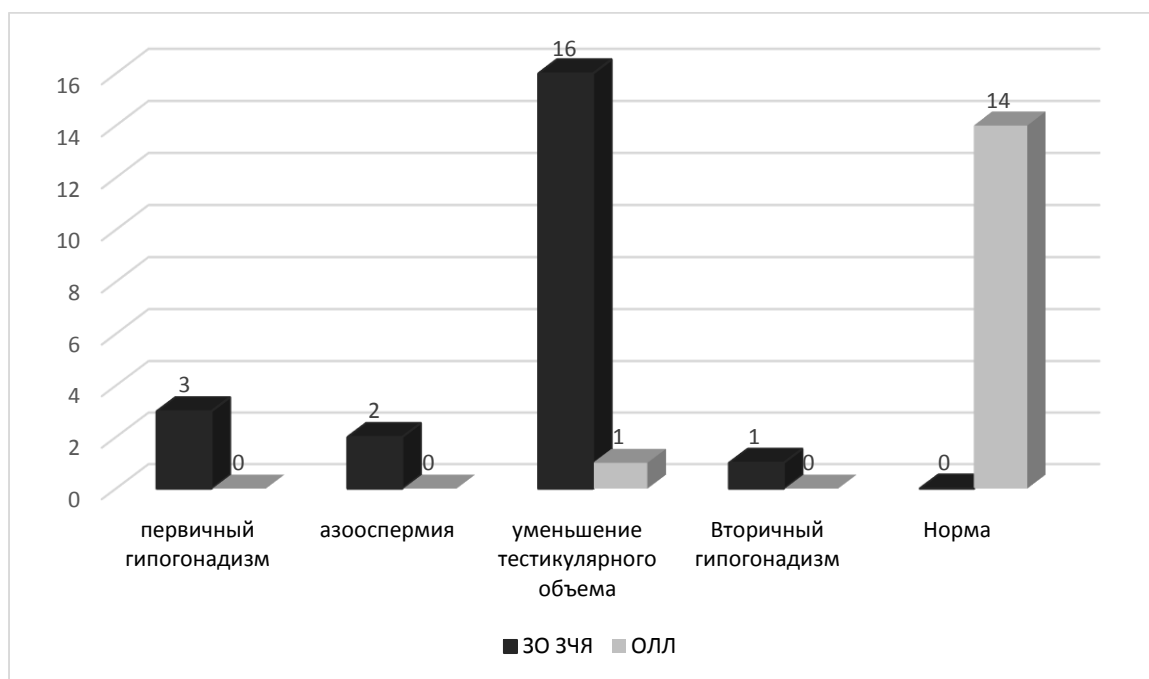


Рис. 2. Структура репродуктивных нарушений у мужчин после 30 ЗЧЯ и ОЛЛ

2. Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы после терапии 30 ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве

2.1 Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии 30 ЗЧЯ

Аменорея выявлена у восьми женщин после терапии 30 ЗЧЯ. Первичная аменорея выявлялись у 4 из 17 молодых женщин, вторичная – у 4 из 17. На момент осмотра только две из восьми пациенток с аменореей получали циклическую заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов и прогестерона. После обследования всем женщинам с аменореей назначалась

заместительная гормональная терапия комбинированными препаратами, содержащими эстрадиола валерат и прогестерон.

Возраст менархе у женщин после лечения 30 ЗЧЯ составила 13 лет (от 11 до 18), что соответствует среднему возрасту менархе у девочек в Москве.

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.

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.

При анализе уровня гонадотропинов в группе женщин после терапии 30 ЗЧЯ отмечена статистически значимая разница в уровне гонадотропных гормонов по сравнению с группой контроля. Разницы в уровне эстрадиола и пролактина отмечено не было.

Ни одна из женщин с нарушением менструального цикла не имела повышения уровня ФСГ и ЛГ выше референсных значений (Таблица 5).

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 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). (Рисунок 3). Отмечена корреляция между объёмом яичника и уровнем АМГ ($r = -0,5425$). Не

найден достоверной разницы в уровне АМГ у женщин с аменореей, олигоменореей и сохраненным менструальным циклом ($p=0,319$)

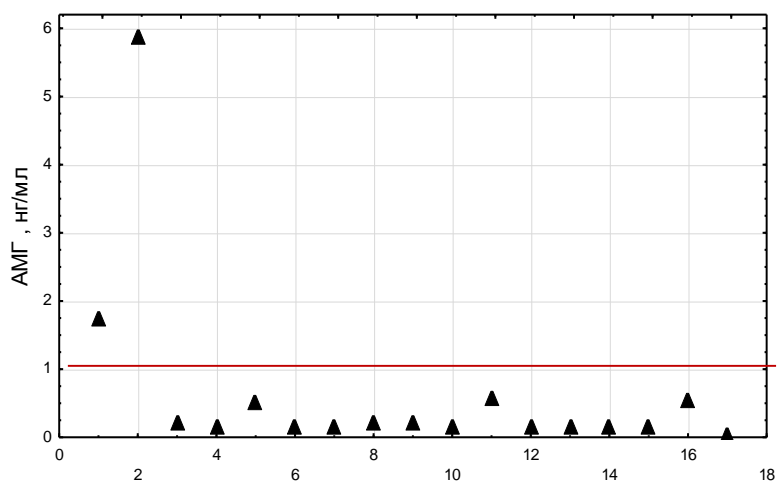


Рис. 3. Уровень АМГ у женщин после лечения ЗО ЗЧЯ

Объем яичника и матки были уменьшены у большинства женщин после терапии ЗО ЗЧЯ (Таблица 4).

Таблица 4. Объем яичников и объем матки у женщин, перенёсших 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

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. Количество антральных фолликулов напрямую зависело от объема яичника ($p=0,(0)1$).

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

Один пациент на момент осмотра получал терапию препаратами тестостерона по поводу задержки полового развития. 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 уже получал терапию препаратами тестостерона по поводу первичного гипогонадизма. Уровень ЛГ был выше нормы (7,6 МЕД/л) только у одного мужчины после терапии ЗО ЗЧЯ, при нормальном уровне тестостерона (Таблица 6).

Ме уровня ингибина В составила 37 нг/мл (от 9 до 168). Была найдена положительная корреляция уровня ингибина В и объема яичек ($r=0,6846$, $p=0,020$) (Рисунок 4)

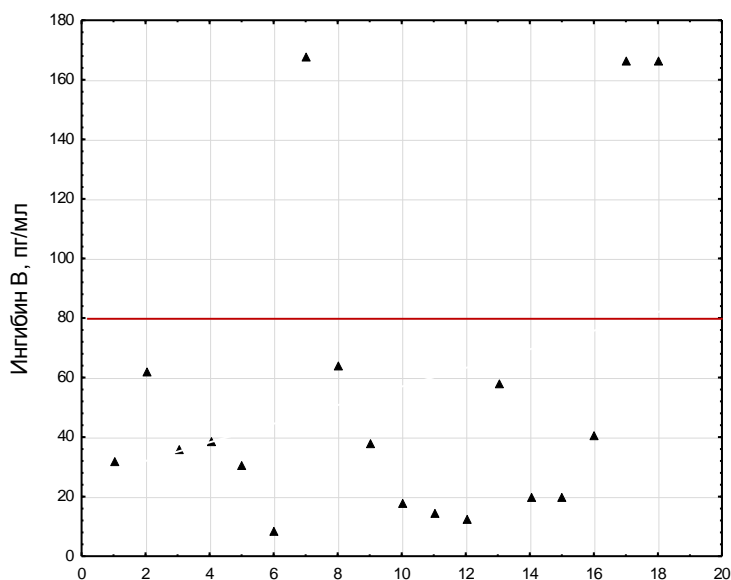


Рис. 4. Уровень ингибина В у мужчин, получавших терапию ЗО ЗЧЯ

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 [Natasha M., 2011], [Sakamoto H., 2008], [Vokemeyer C., 2012]. Ме суммарного объема яичек составила 5,6 мл (от 0,52 до 17,1).

У 14 из 18 обследованных пациентов было выявлено снижение уровня ингибина В менее 80 пг/мл. Следует отметить, что только у восьми мужчин с низким уровнем ингибина В наблюдалось повышение уровня ФСГ.

Всем пациентам старше 18 лет было рекомендовано проведение исследования спермограммы. Рекомендацию выполнили 2 пациента – у всех выявлена азооспермия.

2.3. Клинико-лабораторная характеристика изменений репродуктивной системы у женщин после терапии 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.

Сексуально активны были 8 из 15 женщин. Зарегистрировано 8 беременностей, из которых 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 абортom на сроке 5-6 недель. Все пациентки использовали барьерные методы контрацепции. Ни одной пациентке гонадопротекция в ходе терапии ОЛЛ не проводилась. Уровень АМГ у всех пациенток группы ОЛЛ находился в пределах нормативных значений (Ме АМГ — 4,55 нг/мл (от 0,96 до 9,2)).

У всех женщин после терапии ОЛЛ объем яичников 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 соответствует параметрам нормального овариального резерва.

2.4. Клинико-лабораторная характеристика нарушений репродуктивной системы у мужчин после терапии ОЛЛ

Ни один из пациентов не имел в анамнезе патологии органов эндокринной системы.

Уровни гонадотропных гормонов у подавляющего большинства мужчин были в пределах референсных значений, тем не менее уровень ФСГ был значимо выше, чем в группе контроля.

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.

Медиана суммарного объема яичек составила 22,5 мл (от 18 до 29,2).

Патологии органов мошонки у обследованных мужчин не выявлено.

3. Сравнение влияния дозы ЛТ и схемы ПХТ на развитие патологии репродуктивной системы

Женщины:

Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи встречались значительно чаще в группе женщин после терапии ЗО ЗЧЯ. При сравнении групп пациенток было обнаружено статистически значимое повышение уровня ФСГ и ЛГ после терапии ЗО ЗЧЯ. Не было выявлено достоверной разницы между группами женщин после терапии опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в уровнях пролактина и эстрадиола (Таблица 5). Объем яичников достоверно меньше у женщин после терапии опухолей ЗЧЯ, чем после терапии ОЛЛ ($p = 0,0082$). При этом статистически достоверной разницы в объеме яичников между группой здоровых женщин и тех, кто получал терапию по поводу ОЛЛ найдено не было ($p = 0,47$).

При детальном анализе группы женщин после терапии ЗО ЗЧЯ отмечено, что все пациентки, получавшие лечение по протоколу М-2000 (цикловая), имели сохраненный менструальный цикл, в то время как из 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), по сравнению с группой М-2000 (цикловая) ($r=0,66$, $p=0,005$).

Все женщины после терапии ОЛЛ имели уровень АМГ более 1 нг/мл, в то время как после терапии ЗО ЗЧЯ уровень АМГ был менее 0,1 у 88,2 % обследованных ($p = 0,001$).

Таблица 5. Уровни гонадотропных гормонов, эстрадиола, пролактина у

женщин после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве

	Группа женщин после терапии ЗО ЗЧЯ М±б Ме [min-max]	Группа женщин после терапии ОЛЛ М±б Ме [min-max]	Группа контроля М±б Ме [min-max]	р I-III	р I-II	р I-III
ФСГ, МЕД/л	28,3 ± 40,5 9,8 [0,1-118]	6,24±2,22 3,4 [1,6-7,9]	4,9±2,4 5,2 [0,9-8,1]	0,001 **	0,0043**	0,8
ЛГ, МЕД/л	11,5±11,9 8,0 [0,1-42,0]	3,8±1,54 5,37 [3,2-10,6]	6,0±1,9 5,8 [2,7-9,9]	0,01 **	0,0069**	0,1
Эстрадиол, пмоль/л	245,0±262,3 180 [73,4 -1017]	248,8±327 164,0 [73,4-1322]	252,7±243,2 134 [19,2-74,3]	0,68	0,87	0,68
Пролактин, мМЕД/л	361,6±287,5 273 [96,6-950,3]	185±142 161,0 [44,1-570]	234,9±144,7 204,5 [64-545]	0,29	0,13	0,14

Мужчины

При сравнении групп мужчин, получавших терапию ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, выявлен значительно больший уровень ФСГ в 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 и ЛГ в группе пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ ($p_{\text{ФСГ}} = 0,01$ $p_{\text{ЛГ}} = 0,028$). Достоверных различий в уровне тестостерона после терапии ЗО ЗЧЯ, ОЛЛ в контрольной группе ($p = 0,2$) не найдено. При межгрупповом сравнении выявлено достоверное уменьшение суммарного объем яичек после терапии ОЛЛ и ЗО ЗЧЯ по сравнению с группой контроля ($p = 0,0(0)$).

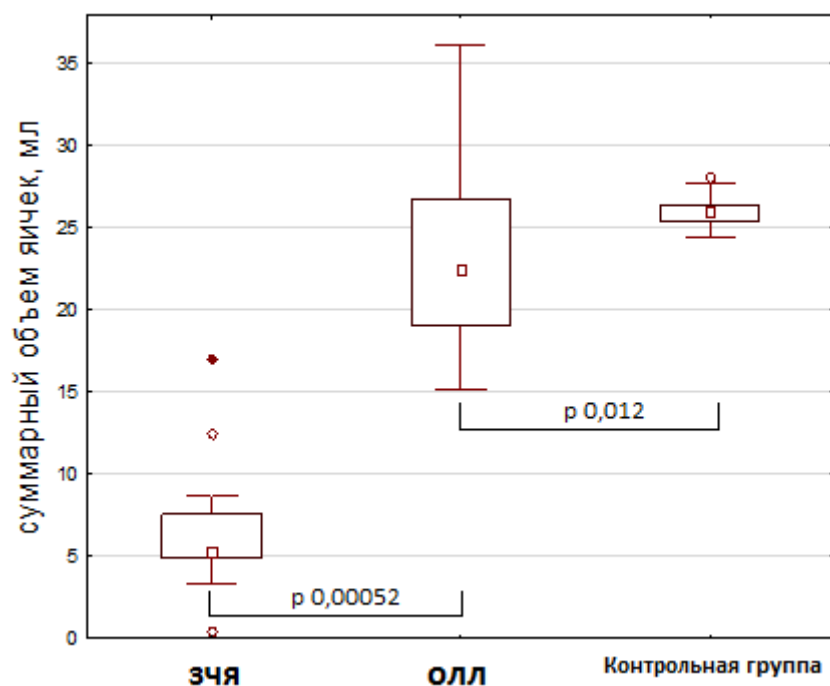


Рис. 1. Сравнение суммарного тестикулярного объема у мужчин, перенесших лечение опухолей ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве и мужчин из контрольной группы

Ингибин В был достоверно меньше у пациентов после терапии ЗО ЗЧЯ ($p = 0,033$). У 83,3 % обследованных мужчин выявлен уровень ингибина В ниже 80 нг/мл. 33,3 % мужчин после лечения ОЛЛ также имели снижение ингибина В.

Таблица 6. Уровни гонадотропных гормонов, тестостерона, пролактина у мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве

	Группа мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ М±б Ме [min-max]	Группа мужчин после терапии ОЛЛ М±б Ме [min-max]	Группа контроля М±б Ме [min-max]	р II- III	р I-III	р II-III
ФСГ, МЕД/л	11,0±7,66 11,5 [0,29-30,3]	4,4±4,1 3,3[1,2-16,3]	3,04±1,2 3,04 [0,9-4,44]	0,01 **	0,002 **	0,012
ЛГ, МЕД/л	4,59±2,29 4,54[0,17-9,04]	3,28±1,34 2,91 [1,8-6,2]	2,77±1,37 2,43 [1,3-5,06]	0,09	0,03*	0,057

Тестостерон, нмоль/л	13,43±4,8 12,4 [6-23]	20,57±13,5 7 16,3 [9,98-55]	14,1±6,68 13,4 [6,6-26,5]	0,71	0,9	0,2
Пролактин, мМЕД/л	174,6±69,9 5 165,5 [77,6-329]	108±49,7 112,5 [90,5-150]	164,5±41,6 7 164,6 [108-218]	0,75	0,95	0,6

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

Отмечено значительное повышение как абсолютного, так и относительного риска развития менструального цикла, снижения овариального резерва после терапии ЗО ЗЧЯ. После терапии ОЛЛ умеренное повышение риск развития нарушения менструального цикла.

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

Лечение ЗО ЗЧЯ у женщин является фактором риска нарушения менструальной функции, снижения овариального резерва и увеличивает абсолютный риск развития аменореи.

В группе мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ АР уменьшения объема яичек составил 100 %. Также отмечено повышение абсолютного и относительного риска развития гипогонадизма и снижения ингибина В

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия опухолей ЗЧЯ в детстве существенно больше, чем лечение ОЛЛ повышает риск развития патологии репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин (Таблица 7).

Таблица 7. Абсолютный и относительный риск развития патологии репродуктивной систем после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ

Параметр	Абсолютный риск	Относительный риск
Нарушение менструальной функции после терапии опухолей ЗЧЯ	76,4±10,9%,	11,4
Развитие аменореи после терапии опухолей ЗЧЯ	47 ± 23,7	—
Снижение овариального резерва после терапии опухолей ЗЧЯ	94,1±11,2	14,1
Нарушение менструальной функции после терапии ОЛЛ	13,3±17%	2
Уменьшение объема яичек после терапии опухолей ЗЧЯ	100%	15
Снижения ингибина В после терапии опухолей ЗЧЯ	80±19 %	12,4
Риск развития гипогонадизма после терапии опухолей ЗЧЯ	16,6±18,8%.	—
Риск уменьшения суммарного объема яичек после терапии ОЛЛ	16±9%	2,5
Снижение уровня ингибина В после терапии ОЛЛ	33±12,3 %	5

Выводы:

1. Распространённость нарушений репродуктивной системы у пациентов, перенесших терапию ЗО 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 ЗО ЗЧЯ приводит к прямому поражению ткани яичников у женщин и сперматогенного эпителия у мужчин. Терапия ОЛЛ имеет меньшее воздействие на репродуктивную систему женщин. Лечение ОЛЛ у мужчин приводит к умеренно выраженному поражению сперматогенного эпителия;
3. При оценке репродуктивной функции у мужчин и женщин, перенесших лечение ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, 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 ЗО ЗЧЯ и не регистрируется при терапии ОЛЛ. Вклад КО в структуру репродуктивных нарушений минимален. ПХТ ЗО ЗЧЯ обладает большей гонадотоксичностью, чем терапия ОЛЛ;
5. Выявлен высокий абсолютный риск развития гипогонадизма у мужчин (АР 16,6±18), высокий абсолютный и относительный риск снижения овариального (АР 94,4±11, ОР 14,1) и тестикулярного резерва (АР 100 %, ОР 15) после терапии злокачественных опухолей ЗЧЯ. После лечения ОЛЛ отмечено незначительное повышение абсолютного риска нарушения менструального цикла (АР 13,3±17,2, ОР 2), и повышенный абсолютный и относительный риск уменьшения тестикулярного резерва (АР 33,3±23,8, ОР 5).

Практические рекомендации:

1. Необходимо активное выявление патологии репродуктивной системы у мужчин и женщин, перенёвших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве;
2. Учитывая, что у женщин и мужчин после терапии ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ 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 ЗО ЗЧЯ с аменорей должна назначаться заместительная гормональная терапия. Мужчинам после терапии ЗО 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 ОЛЛ и ЗО ЗЧЯ всем пациентам должна быть рекомендована гонадопротекция до проведения лечения.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации – публикации автора
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. 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.
3. Reproductive status in women after treatment for brain tumor and leukemia in childhood Human Reproduction. / E. Gubernatorova and others// — 2013. – № XXXV. – №1. – P. 213-215.
4. Нарушение репродуктивной функции у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве / Е.Е. Губернаторова и др.// Проблемы эндокринологии // 2014.- № 60. – С. 18-23
5. Амбулаторное консультирование женщин, получавших в детстве лечение по поводу опухолей головного мозга / Е.Е. Губернаторова и др.// Сборник тезисов Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». — Москва, 20–23 марта 2012. — 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, перенёвших 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, перенёвших комплексную терапию опухолей головного мозга и лейкозов в детстве / Е.Е. Губернаторова и др. // Материалы научно-практической конференции «Фундаментальная и практическая андрология». – Москва, 13 октября 2012.

12. Репродуктивное здоровье мужчин и женщин, перенёвших 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 -Exp Clin Endocrinol Diabetes. — Dusseldorf, 2013—С. 121

16. Овариальный резерв и репродуктивные последствия у женщин, перенёвших 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.

Список сокращений

АМГ – антимюллеров гормон

ЗО - злокачественная опухоль

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КО – краниальное облучение

ЛТ – лучевая терапия

КСО – кранио-спинальное облучение

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПХТ – полихимиотерапия

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон