

На правах рукописи

Юдина Алла Евгеньевна

Функциональное состояние оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациентов, перенесших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки или лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

- Научный руководитель:** **Мельниченко Галина Афанасьевна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН
- Научный консультант:** **Сотников Владимир Михайлович**  
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Астафьева Людмила Игоревна**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук  
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени  
академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
- Ворохобина Наталья Владимировна**  
доктор медицинских наук, заведующая  
кафедрой эндокринологии имени академика  
В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западного  
государственного медицинского  
университета им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: <https://www.endocrincentr.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Платонова Надежда Михайловна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Наиболее клинически значимым последствием комплексного лечения опухолей задней черепной со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является развития вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН). ВНН- это одно из наиболее опасных эндокринных заболеваний, она увеличивает риск смерти у пациентов с гипопитуитаризмом в 6 раз из-за возможности развития надпочечникового криза. (P. Vurman et.al., 2013). У 35 % пациентов он случается, как минимум, 1 раз в жизни, а у 18 % – 2 и более раза (S. Nahner et.al., 2010). Качество жизни этих пациентов существенно снижено как по сравнению с лицами с первичным гипокортицизмом, так и со здоровыми добровольцами (S. Nahner et.al., 2007). Поэтому своевременная диагностика надпочечниковой недостаточности и назначение заместительной терапии крайне важны.

В настоящее время облучение головного мозга по поводу внегипофизарных опухолей выходит на третье место среди причин ВНН (20 % случаев), уступая лишь опухолям гипофиза (33%) и краниофарингиомам (28%) (F. Castinetti, et al. 2015). Чаще всего злокачественные новообразования головного мозга локализуются в задней черепной ямке (ЗЧЯ) и представлены медуллобластами и астроцитомами (О.Г. Желудкова, 2011).

По данным различных авторов распространенность вторичного гипокортицизма после краниального облучения варьирует от 3 до 60 % в зависимости от используемого метода диагностики (J. Heikens et al., 1998; W. Chemaitilly et al., 2015). Большинство проведенных на сегодняшний момент исследований включают неоднородные по этиологии ВНН группы пациентов (аденоэктомии, прицельное облучение гипофиза, черепно-мозговые травмы) (A.Grossman, 2010; S. Nahner, et.al., 2003) или изучают ВНН в структуре других отдалённых последствий лучевой терапии головного мозга (W.Chemaitilly, et al., 2015; H.Spoudeas, et al., 2003)

Золотой стандарт диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности – это тест с инсулиновой гипогликемией (ТИГ). Однако он имеет ряд противопоказаний и должен проводиться в условиях стационара. Актуальным представляется поиск клиничко-лабораторных тестов для динамического наблюдения за пациентами и выделения групп высокого риска, требующих проведения ТИГ в специализированных учреждениях, а также групп низкого риска, за которыми можно продолжить наблюдение по месту жительства. Среди стимуляционных тестов для диагностики ВНН в настоящий момент в качестве безопасной и доступной альтернативны ТИГ наиболее перспективным представляется использование теста с глюкагоном (Y. Simsek et al, 2014). В то же время сопоставимость результатов двух проб у пациентов после краниоспинального облучения (КСО) практически не изучена.

В зону лучевого воздействия при проведении краниоспинального облучения попадает как гипоталамо-гипофизарная область, так и область надпочечников. Поэтому можно ожидать развитие как вторичной, так и первичной надпочечниковой недостаточности. Традиционно надпочечники считались одними из наиболее устойчивых к лучевой терапии органов (L.F. Fajardo et al, 1978), но в последнее время было описано несколько клинических случаев радиоиндуцированного гипокортицизма (К.А. Al-Anazi et al., 2010; С.А. Sklar et al., 2018). Косвенно оценить вклад прямого облучения надпочечников в формирование надпочечниковой недостаточности у пациентов после краниоспинального облучения можно на примере пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) после облучения парааортальной области.

#### **Степень разработанности темы**

Тема отдалённых последствий комплексного лечения опухолей головного мозга всё чаще изучается как у детей (Н.А. Мазеркина, 2008; О.А. Медведева 2016), так и у взрослых (А.А. Винокуров и соавт., 2013; Е.И. Боброва и соавт., 2014; Е.И. Губернаторова и соавт., 2014; Т.Ю. Целовальникова и соавт., 2016). Тем не менее исследований, посвященных изучению функционального состояния ГГН оси у взрослых

пациентов, перенёвших КСО в детском возрасте, практически нет. В том числе отсутствуют отечественные исследования, оценивающие развитие ВНН после КСО по результатам теста с инсулиновой гипогликемией (ТИГ). Данные об особенностях диагностики ВНН после химиолучевого лечения и о возможности использования теста с глюкагоном (ТГ) в качестве альтернативы ТИГ крайне ограничены. У пациентов, перенёвших лечение лимфомы Ходжкина с облучением парааортальной области оценка функции надпочечников с применением стимуляционных тестов ранее не проводилось.

### **Цель исследования**

Изучить изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники у лиц, перенесших в детском и молодом возрасте комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки и лимфомы Ходжкина.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность нарушений системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники у взрослых пациентов, после лечения по поводу опухолей задней черепной ямки и лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте.
2. Определить вклад повреждения надпочечников при спинальном облучении в развитие надпочечниковой недостаточности после проведения краниоспинального облучения;
3. Дать клинико-лабораторную характеристику изменениям системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники после лечения внегипофизарных опухолей головного мозга и лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте;
4. Исследовать влияние пола, возраста на момент лечения и обследования, схемы полихимиотерапии, наличия сопутствующих нарушений эндокринной системы на возникновение изменений системы гипоталамус-гипофиз–надпочечники;

5. Изучить возможность стимуляционного теста с глюкагоном как альтернативы тесту с инсулиновой гипогликемией у пациентов перенёсших краниоспинальное облучение (КСО).

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике проведена работа по оценке изменений со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у взрослых, получавших краниоспинальное облучение по поводу внегипофизарных опухолей головного мозга и лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте и дана их клиничко-лабораторная характеристика. Проведена оценка функции надпочечников у пациентов, перенёсших лечение онкогематологических заболеваний в детском и молодом возрасте с применением стимуляционных тестов. Впервые сопоставлены результаты теста с глюкагоном и теста с инсулиновой гипогликемией у пациентов, перенёсших КСО. Предложена прогностическая модель расчета индивидуального риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе выявлена высокая распространенность вторичной надпочечниковой недостаточности после перенесенного комплексного лечения опухолей задней черепной ямки, что доказывает необходимость динамического наблюдения за данной группой пациентов для своевременного выявления гипокортицизма. Подтверждена ведущая роль лучевой терапии в формировании ВНН. Оценены клиничко-лабораторные проявления гипокортицизма, продемонстрирована неспецифичность симптомов ВНН, в связи с чем обоснована необходимость лабораторного мониторинга ВНН. Разработанная прогностическая модель для определения группы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения увеличивает число пациентов, у которых ВНН может быть исключена, позволяет выделить пациентов, обследование которых может начинаться с теста с глюкагоном, и тех, кого в первую очередь

необходимо направлять в специализированные медицинские учреждения для проведения теста с инсулиновой гипогликемией.

Подтверждена сохранность функции надпочечников после локального облучения парааортальной области по поводу лимфомы Ходжкина, что доказывает отсутствие необходимости динамического исследования уровня кортизола у этой группы пациентов. Доказан вторичный характер гипокортицизма, развивающегося после облучения опухолей задней черепной ямки.

### **Методология и методы исследования**

Для решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, применялись теоретические методы восхождения от абстрактного к конкретному, метод идеализации и формализации, а также эмпирические методы, включавшие наблюдение, эксперимент, сравнение.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов после химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина функция надпочечников не изменена.

2. Вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН) развивается в 45,2 % случаев после перенесенного в детском и молодом возрасте краниоспинального облучения (КСО).

3. Пол, возраст на момент лечения или обследования, длительность ремиссии, количество курсов или схема полихимиотерапии не оказывают существенного влияния на риск развития ВНН после КСО

4. Клиническая симптоматика у пациентов, перенесших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), неспецифична, развивается в рамках гипопитуитаризма и не позволяет выделить симптомы, специфичные для вторичного гипокортицизма, поэтому оптимальным методом для динамического наблюдения за пациентами с целью выявления ВНН является определение уровней дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и кортизола с применением прогностической модели.

5. Тест с глюкагоном может использоваться в качестве теста первого уровня в диагностике ВНН у пациентов после КСО.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов работы подтверждается соответствием дизайна исследования цели и задачам работы; определение гормональных и биохимических параметров крови выполнялись на современных высокоточных анализаторах; обобщение и интерпретация данных проводилось с помощью математических и статистических методов, оптимально соответствующих особенностям полученного распределения в группах пациентов.

Основные результаты исследования представлены и обсуждены на Европейском конгрессе по эндокринологии (Мюнхен 2016 г, Лиссабон, 2017, Лион 2019); Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015 и 2019 гг.), 4-ой конференции Европейского общества молодых эндокринологов (Москва, 2016 г.); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016 г.); VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов (Москва, 2019г.), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 и 2019 гг.).

По теме работы опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ. На способ прогнозирования вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов после перенесённого краниоспинального облучения по поводу внегипофизарных опухолей получен патент на изобретение №2691732.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, главы, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 166 источников. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 27 таблицами.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Проведено одномоментное наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных. Включались пациенты старше 16 лет, перенёвшие лечение по поводу опухолей задней черепной ямки (группа краниоспинального облучения (КСО)) или лимфомы Ходжкина не менее 2-х лет назад. У пациентов с ЛХ лучевая терапия проводилась только на область надпочечников, гипоталамо-гипофизарная область не облучалась (группа локального облучения).

Пик заболеваемости ЛХ приходится на более старший возраст по сравнению с опухолями ЗЧЯ, поэтому пациенты группы КСО были достоверно младше как на момент манифестации заболевания, так и на момент обследования. В связи с этим каждой из групп обследования была подобрана своя группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие, одобренное на заседании Межвузовского Комитета по этике от 17.11.2011 протокол №10 – 11 и на заседании Локального Комитета по Этике от 14.05.2014 протокол № 06 – 14.

Общая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1- Сравнительная характеристика групп исследования по половозрастному составу

	Группа 1 – КСО Me [25; 75], (Мин.-Макс.)	Контроль 1 Me [25; 75], (Мин.-Макс.)	p1	Группа 2 ЛО Me [25; 75], (Мин.-Макс.)	Контроль 2 Me [25; 75], (Мин.- Макс.)	p2
Количество участников	42	26	-	30	18	-
Диагноз, количество пациентов	медуллобластома-37; эпиндимома -3 ПНЭО*- 2;	-	-	лимфома Ходжкина - 30	-	-
Лечение	Хирургическое ПХТ, КСО	-	-	ПХТ, облучение лимфоузлов парааортальной области	-	-
Лучевая терапия - доза (проводилась по стандартизированной методике)	КСО - 34,9±1,6 Гр буст на ЗЧЯ - 51,3±9,2 Гр; У 75 % пациентов проведена на аппарате «Рокус»	-	-	на область парааортальных лимфатических узлов 30 [30;36] (26-44) Гр; проводилась на аппарате «Рокус»	-	-
Полихимиотерапия (ПХТ) человек	1) М-2000 – 21; 2) НИТ-2000 -18; 3) РО-CNS-03 – 3;	-	-	1) АВВД-11 2) ВЕАСОРР-10 3) DAL-НД 90-8	-	-
Год лечения, гг.	2006 [2001; 2007] (1993-2013)	-	-	2001 [1998; 2007] (1989-2013)	-	-
пол	мужчины	24	0,446	12	8	0,542
	женщины	18		14	16	
<b>Возраст, лет</b>	<b>19 [17;22] (16-27)**</b>	22 [18; 24] (18-25)	0,124	<b>34 [30;39] (24- 44)**</b>	31 [28;38] (25-43)	0,108
<b>Возраст на момент лечения, лет</b>	<b>11,5 [8,75;14,0] (5- 24)**</b>	-	-	<b>21 [18;25] (13-30)**</b>	-	-
Продолжительность ремиссии, лет	<b>7 [5;11] (2-22)**</b>	-	-	<b>13 [6;17] (25-43)**</b>	-	-

ЛО- локальное облучение, КСО- краниоспинальное облучение \*ПНЭО- примитивная нейроэктодермальная опухоль \*\* p<0,05.

p1 – достоверность различий между группой КСО и 1-ой группой здоровых добровольцев; p2 – достоверность различий между группой ЛО и 2-ой группой здоровых добровольцев.

### **Клинико-лабораторное обследование**

У пациентов и добровольцев оценивались данные анамнеза, жалобы, показатели роста, веса, ИМТ (рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, (кг)}}{\text{рост}^2, (\text{м}^2)}$ ), артериального давления; утром натощак (после 8-14 часов ночного голодания) проводился забор крови для оценки уровня ДГЭА-С, кортизола и АКТГ; ТТГ, Т4 свободного, пролактина, СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол/тестостерон, проведения биохимического анализа (натрий, калий, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды).

**Тест с инсулиновой гипогликемией** (ТИГ) проведён 34 пациентам и 11 добровольцам. Он начинался в 9.00-9.30 утра. Натощак пациенту устанавливался внутривенный катетер, проводился забор крови для определения глюкозы, АКТГ, кортизола (-15 минута). После 15 минут отдыха в катетер вводился инсулин короткого действия (Хумулин Регуляр, Эли Лилли) из расчёта 0,15-0,2 ЕД на кг массы тела. Заборы крови для определения кортизола и АКТГ проводились на 15, 30, 45, 60, 90, 120 минутах. Контроль глюкозы осуществлялся по глюкометру (Ime DC, Германия) каждые 15 минут до достижения уровня 3 ммоль/л, далее каждые 3-5 минут. После снижения уровня глюкозы (по глюкометру) менее 2,2 ммоль/л проводился забор крови для лабораторного определения и подтверждения гипогликемии, которая купировалась внутривенным введением 60-80 мл 40% раствора глюкозы.

**Тест с глюкагоном** проведён 35 пациентам и 10 добровольцам. Проба начиналась в 9.00-9.30 утра. Натощак всем участникам исследования устанавливался внутривенный катетер и проводился забор крови для определения уровня АКТГ, кортизола, глюкозы. Затем внутримышечно вводился глюкагон в дозе 1 мг (ГлюкаГен ГипоКит, НовоНордиск). Заборы крови на АКТГ, кортизол и глюкозу проводились на 90, 120, 150, 180, 210, 240 минутах.

Интервал между проведением ТИГ и ТГ составлял не менее 5 – 7 дней. Пробы проводились в произвольном порядке.

28 пациентам группы КСО было проведено оба стимуляционных теста, 6-м пациентам только ТИГ, 7-м пациентам только ТГ.

Группе ЛО проводился тест с 250 мкг 1 – 24 АКТГ. После ночного голодания внутривенно вводился тетракозактид (Синактен, Новартис, Швейцария), разведённый в 3-4 мл 0,9% раствора NaCl. Далее заборы крови проводились на 30 и 60 минутах с последующим определением уровня кортизола.

Гормоны крови определялись твердофазным иммунометрическим методом с хемилюминесцентной детекцией на приборах Immulite 2000i (АКТГ, ИФР-1, СТГ) и CentaurXP (кортизол, ДГЭА С, ТТГ, Т4 свободный, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон), Siemens. Параметры биохимического анализа крови - на приборе Siemens Dimension EXL (Германия).

#### **Статистические методы**

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistica 18 (Чикаго, США). Описание данных проводилось с помощью медианы и интерквартильного интервала и размаха, представлены в виде Me [25;75] (min-max). Различия средних в двух независимых группах определялись с помощью критерия Манна-Уитни, при количестве групп более двух - критерия Краскела-Уоллиса, проблема множественных сравнений решалась применением критерия Данна. Достоверность в зависимых выборках рассчитывалась с помощью критерия Уилксосона. Достоверность различия долей - критерия  $\chi^2$ . Анализ зависимостей проводился при помощи критерия Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки диагностической информативности кортизола, ДГЭА-С и теста с глюкозагом, определения точек разделения, расчёта чувствительности и специфичности проводился ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Качество диагностического теста считалось отличным при AUC от 90% до 100%, высоким- от 80 до 90%, хорошим - 70-80%, 60-70% - средним, 50-60% - низким.

Результаты теста с глюкагоном (ТГ) сравнивались с результатами «золотого стандарта» (ТИГ). Термин «ложноположительный» использовался в качестве синонима термина «ошибка первого рода» (ТГ показывает наличие ВНН, в то время как она исключена по ТИГ), термин «ложноотрицательный» как синоним «ошибки второго рода» (ТГ показывает отсутствие заболевания, однако на фоне ТИГ стимуляции не произошло). В соответствии с этим истинноположительным (ИП) считались результаты, если по данным 2-х тестов уровень кортизола у пациента был ниже точки разделения (cut-off), а истинноотрицательными (ИО), если выше.

Методика прогнозирования риска развития ВНН после КСО создавалась при помощи многомерного линейного регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### **1.1 Суммарная очаговая доза, приходящаяся на гипоталамо-гипофизарную область и на область надпочечников при краниоспинальном облучении и на область надпочечников при облучении парааортальных лимфатических узлов и селезенки**

Краниоспинальное облучение при опухолях задней черепной ямки проводится в 3 этапа: облучение всего объема головного мозга в дозе 30-35Гр; локальное облучение ложа опухоли (20-25 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 55Гр и облучение спинного мозга (спинальное облучение) в СОД 24-35Гр. Непосредственно на гипоталамо-гипофизарную область приходится 36-45Гр: 100 % изодозы (30 – 35Гр) при облучении всего головного мозга и дополнительно 30 – 50 % изодозы от локального облучения ложа опухоли в ЗЧЯ, т.е. 6 – 10Гр. При облучении спинного мозга, суммарная очаговая доза (СОД) на надпочечники составляет 10 – 17 Гр.

У пациентов с лимфомой Ходжкина проводилась лучевая терапия на парааортальную область и селезенку в СОД 26-44Гр. В связи с этим левый надпочечник подвергается несколько большей лучевой нагрузке (82 – 93 % изодозы, в отдельных случаях до 100 %), чем правый (79 – 87 %, до 90 % изодозы). Таким образом, при облучении парааортальной области и селезенки

в СОД от 26 до 44 Гр СОД непосредственно на область надпочечников составляет от 20 до 40 Гр.

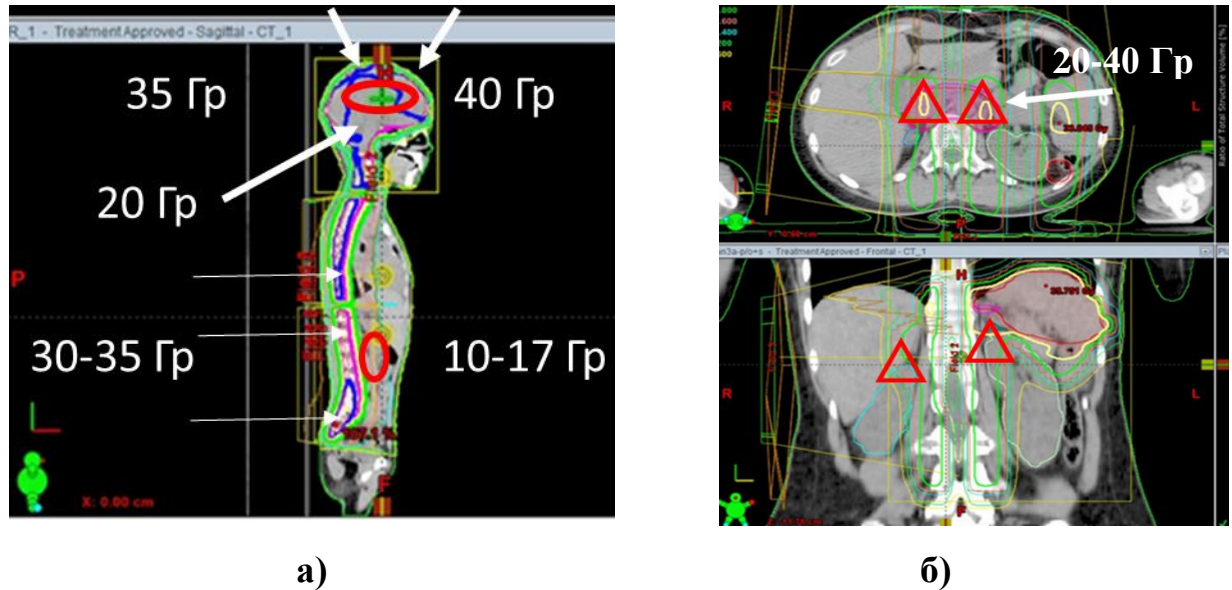


Рисунок 1 а) краниоспинальное облучение у пациента с опухолью ЗЧЯ; б) облучение парааортальной области у пациента с лимфомой Ходжкина

## 1.2 Результаты обследования группы лимфомы Ходжкина

Больше половины пациентов (15 человек) группы ЛХ не предъявляли никаких жалоб. У остальных они были неспецифичны (слабость, нарушение менструального цикла, частые простудные заболевания).

Структура эндокринных заболеваний, выявленных у пациентов группы ЛХ представлена на рисунке 2.

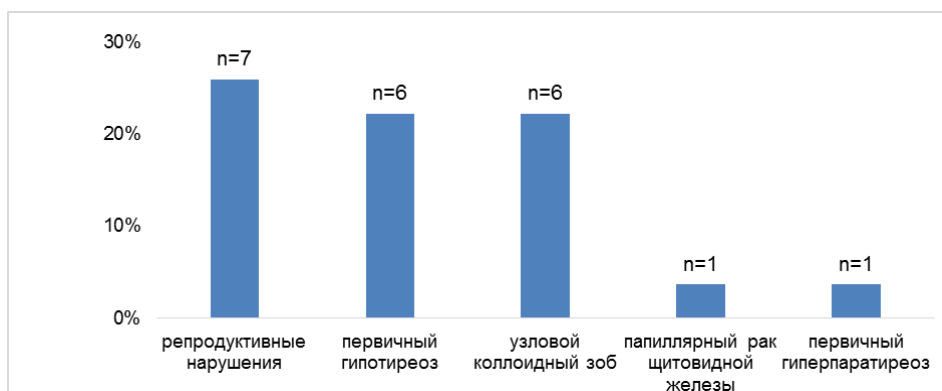


Рисунок 2 Структура заболеваний, выявленных у пациентов группы ЛХ

Пациенты и здоровые добровольцы не отличались по антропометрическим параметрам, показателям артериального давления, уровню базального кортизола, ДГЭА-С, АКТГ (таблица 2).

Таблица 2 Результаты анализа гормонов ГГН оси у пациентов группы ЛХ и здоровых добровольцев

	ЛХ	добровольцы	p
Кортизол, нмоль/л	400 [285; 453] (208-593)	370,0 [224,75;462,0] (212,0-647,0)	0,895
ДГЭА-С, мкмоль/л	4,7 [2,9;8,4] (0,6-4,7)	6,33 [4,22; 11,29] (0,80-14,6)	0,798
АКТГ, пг/мл	14,5 [8,8; 26,0] (1,7-155,0)	15,15 [10,40;28,40] (6,07-90,20)	1,0

*p* – достоверность различий группы ЛХ и добровольцев, рассчитанная по критерию Манна-Уитни

На фоне введения 1-24 АКТГ у всех пациентов уровень кортизола превысил 500 нмоль/л: на 30 минуте он составлял от 535 до 900 нмоль/л (Ме 679 [618;784]), на 60 минуте от 629 до 1131 нмоль/л (Ме 789 [728;883]).

Таким образом, облучение параотральной области в СОД 20 до 40 Гр не приводит к изменению функционального состояния надпочечников. Поскольку изодоза, приходившаяся на надпочечники у пациентов с ЛО была выше, чем у пациентов при КСО (20 – 40 Гр vs 10 – 17 Гр), можно сделать вывод, что ведущую роль в развитии надпочечниковой недостаточности у лиц, перенёвших лечение опухолей ЗЧЯ, играет краниальное облучение, приводящее к повреждению гипоталамо-гипофизарной области. А облучение спинного мозга не является дополнительным фактором риска развития гипокортицизма.

### **1.3 Результаты обследования группы краниоспинального облучения**

#### **1.3.1 Распространенность надпочечниковой недостаточности и других эндокринных заболеваний после КСО. Факторы риска развития ВНН**

До включения в исследование у 24 человек хотя бы единожды определялся уровень утреннего кортизола крови. Однако диагностика ВНН с помощью стимуляционных тестов не проводилась ни у одного пациента.

Несмотря на то, что ВНН должна быть исключена до назначения заместительной терапии гипотиреоза на момент включения в исследование 10 пациентов принимали препараты левотироксина в дозе 50-75 мкг.

Распространенность ВНН оценивалась по ТИГ. Клинические рекомендации европейского общества эндокринологов определяют точку разделения (cut-off) кортизола для исключения ВНН в диапазоне от 500 до 550 нмоль/л, в зависимости от конкретного метода, применяемого в лаборатории для детекции кортизола (M. Fleseriu et al, 2016). Учитывая, что у 3-х здоровых добровольцев максимальный кортизол (МК) на фоне ТИГ составил 546, 546 и 549 нмоль/л, уровень в 540 нмоль/л был определён как достаточный для исключения ВНН (у 1 добровольца МК составил 444 нмоль/л - результат расценен как ложноположительный).

При таком значении ВНН была выявлена у 14 из 31 пациентов, что составило 45,2 % (ДИ: 30,2 – 60,9 %). Т.о. ВНН занимает 4-е место в структуре эндокринных последствий КСО (рисунок 3).

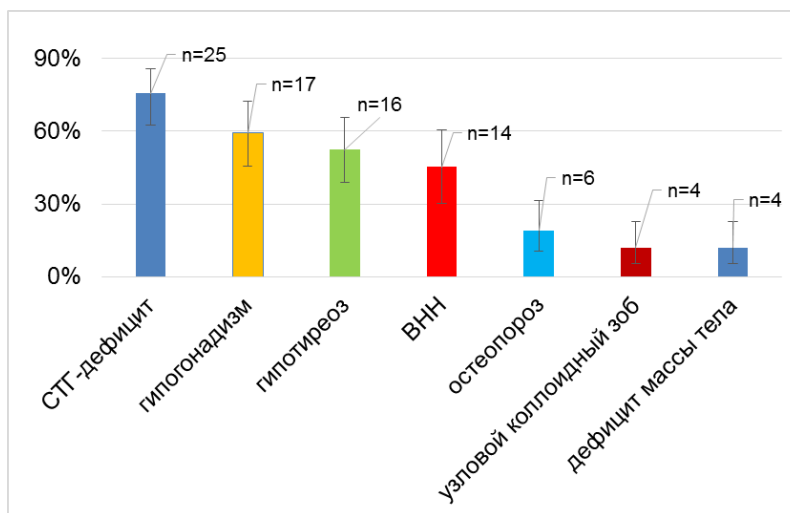


Рисунок 3 Структура эндокринных заболеваний, выявленных в группе КСО

В нашем исследовании не удалось выявить корреляцию ВНН с полом, возрастом, возрастом на момент заболевания, длительностью ремиссии, протоколом полихимиотерапии, количеством курсов ХТ ( $r$  от -0,74 до 0,93;  $p$



от 0,61 до 0,92) или наличием других эндокринных заболеваний (р от 0,199 до 0,714).

### 1.3.2 Клинико-лабораторная характеристика результатов обследования пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ВНН после комплексного лечения опухолей ЗЧЯ

Подгруппы с ВНН и без ВНН не различались по количеству и структуре предъявляемых жалоб (рисунок 4). До 90 % всех пациентов отмечали наличие слабости и утомляемости.

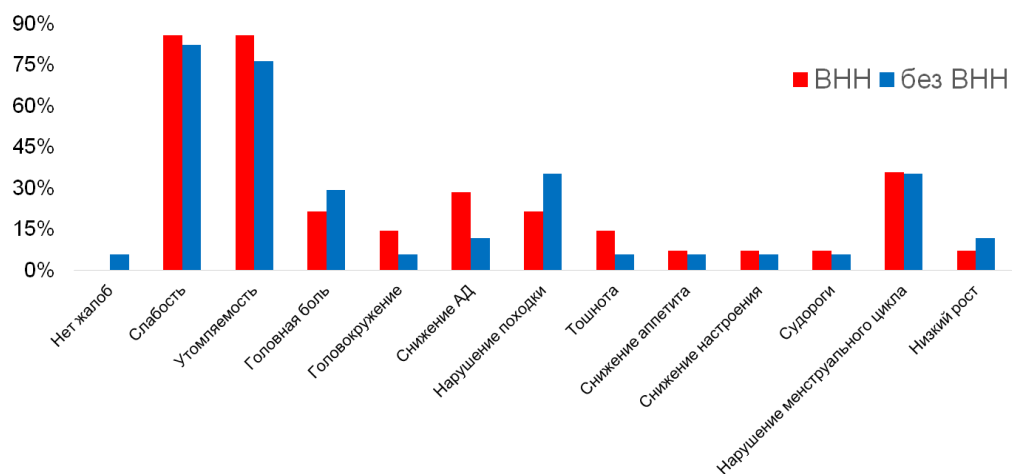


Рисунок 4 Жалобы у пациентов из группы КСО

У пациентов без ВНН уровень утреннего кортизола был статистически значимо выше не только по сравнению с группой ВНН, но и со здоровыми добровольцами; также у них достоверно чаще выявлялся высококонормальный<sup>1</sup> уровень базального кортизола (52,9% (ДИ: 32,9%-72,2%) пациентов vs 21,4% (ДИ:10,7%-36,9) добровольцев,  $\chi^2=4,72$ ,  $p=0,033$ ). Уровни ДГЭА-С не отличались у пациентов без ВНН и добровольцев, и были выше по сравнению с группой ВНН. Различий в уровне базального АКТГ в трех группах получено не было. Полученные результаты представлены в таблице 3.

<sup>1</sup> Высоконормальным уровнем считалось значение, находящееся в верхней четверти референсного интервала, указанного для кортизола на бланке лаборатории, в которой проводилось определение параметров

Таблица 3 Уровень базальных гормонов у пациентов с ВНН и без ВНН

	ВНН	Без ВНН	Здоровые	p	p ВНН- без ВНН	p ВНН- здоровые	p без ВНН- здоровые
Кортизол, нмоль/л	323 [233;382] (207 – 494)	505 [340;650] (248 – 835)	385 [282;482](144 – 766)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,187	0,043
ДГЭА-С, мкмоль/лю	3,1 [1,8; 3,4] (0,8 – 5,37)	5,1[2,5; 6,4] (1,47 – 8,8)	6,4 [3,7;6,4](2,09 – 20,8)	<b>&lt; 0,001</b>	0,046	<b>&lt; 0,001</b>	0,264
АКТГ, пг/мл	15,9[10,3; 25,8] (7,9 – 74,7)	18,8 [12,9; 35,5] (6,39 – 12,9)	15,8 [10,6; 27,0] (5,14 – 90,2)	0,149			

*p*- достоверность различий, критерий Крускала- Уоллиса, *p* ВНН-без ВНН- достоверность различий, попарные сравнения между группами, критерий Данна.

### 1.3.3 Динамика изменений уровня гормонов на фоне проведения ТИГ у пациентов после КСО в зависимости от наличия или отсутствия ВНН

При проведении ТИГ в группах без ВНН и добровольцев выброс кортизола более 540 нмоль/л отмечался на 45 и 60 минуте теста (через 15 и 30 минут после наступления гипогликемии).

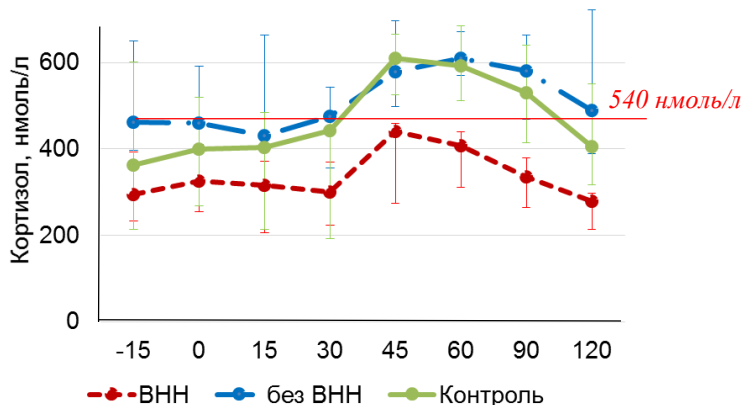


Рисунок 5 Динамика уровня кортизола в ТИГ в группах исследования

Уровни максимального кортизола и АКТГ на фоне ТИГ не отличались у пациентов без ВНН и здоровых добровольцев. У пациентов с ВНН максимальный уровень кортизола и АКТГ был статистически значимо ниже, чем в группе без ВНН и у здоровых (таблица 4).

Таблица 4 Максимальные уровни кортизола и АКТГ на фоне ТИГ в группах исследования

	ВНН (1)	Без ВНН (2)	Здоровые (3)	P	p ВНН-без ВНН	p ВНН- здоровые	p без ВНН- здоровые
Максимальный кортизол, нмоль/л	369 [323 – 479]	656 [608 – 686]	634 [548 – 677]	< 0,001	< <b>0,001</b>	<b>0,001</b>	1,0
Максимальный АКТГ, пг/мл	22,5[12,3; 63,8]	48,8 [38,9; 74,5]	44,8 [27,9; 118,2]	0,018	<b>0,031</b>	<b>0,049</b>	1,0

*p* - достоверность различий, критерий Крускала- Уоллиса, *p* ВНН-без ВНН- достоверность различий, попарные сравнения между группами, критерий Данна.

Уровень АКТГ превышающий 150 пг/мл, рекомендованный как диагностический критерий для исключения ВНН, был зафиксирован только у 1 из 17 пациентов без ВНН и у 1 из 11 здоровых добровольцев.

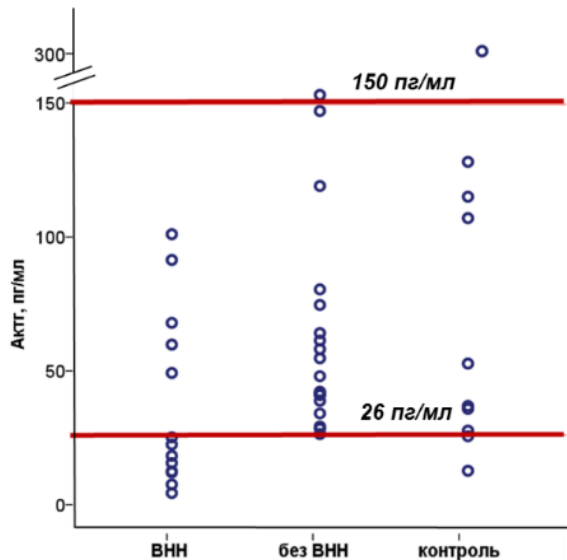


Рисунок 6 Максимальный АКТГ в ТИГ в группах исследования

### 1.3.4 Определение оптимального лабораторного метода диагностики ВНН у пациентов после КСО

В нашем исследовании по данным ROC-анализа AUC для уровня базального кортизола при обследовании на ВНН составила 87,3% ( $p=0,005$ ), а для ДГЭА-С- 82,0% ( $p=0,007$ ).

Диагностические уровни, соответствующие 100% чувствительности (Se) и специфичности (Sp), представлены на рисунке 7.

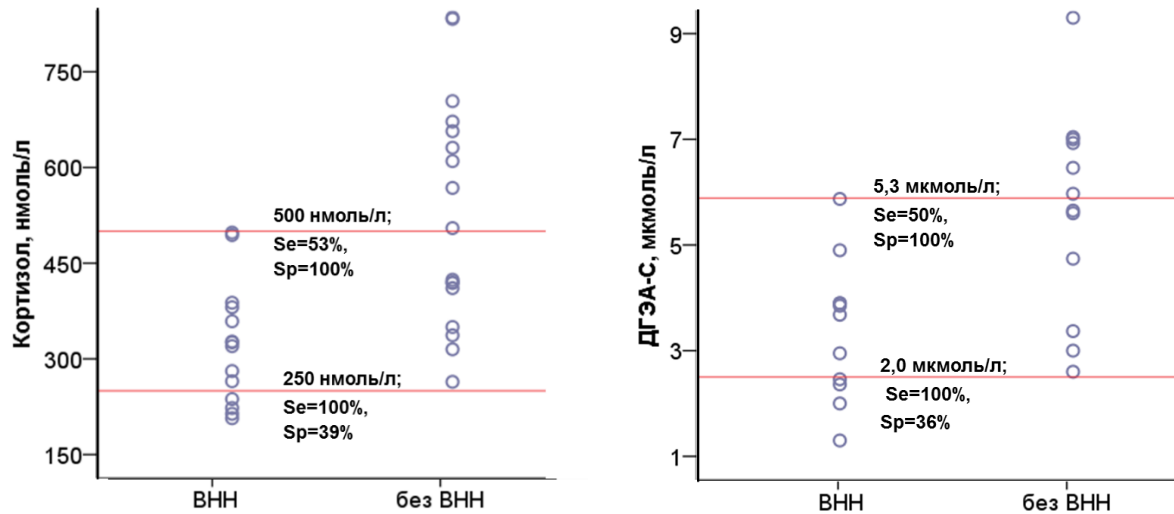


Рисунок 7 Точки разделения для базальных уровней кортизола и ДГЭА-С

В тоже время ценность как базального, так и максимального АКТГ на фоне ТИГ в диагностике гипокортицизма оказалась незначительной (AUC=67,9%, p=0,205 для каждого из показателей).

### 1.3.5 Прогностическая модель расчета риска ВНН после КСО

В тех случаях, когда значения базального кортизола и ДГЭА-С оказываются в «серой зоне», в диагностике может помочь применение прогностической модели.

Прогностическая модель – формула, полученная с помощью метода линейной регрессии и позволяющая рассчитать риск развития заболевания у конкретного пациента.

При создании прогностической модели использовался метод последовательного включения переменных. Итоговая формула для расчета прогноза ВНН по уровню базальных гормонов (прогноз (П)) представлена ниже:

$$П = 0,582 + (0,001 \times БК) + (0,104 \times ДГЭА С) \quad (1)$$

где БК – уровень базального кортизола (нмоль/л);

ДГЭА С – уровень ДГЭА С (мкмоль/л);

Далее был проведён анализ совместного распределения, значения прогноза сопоставлены с вероятностью развития ВНН и разделены по группам риска. Полученные результаты представлены в таблице 5

Таблица 5 Соотношение величины прогноза, вероятности и группы риска ВНН

Значение прогноза	Вероятность ВНН	Группа риска ВНН
$\leq 1,214$	100 %	высокая
1,214 – 1,625	50 %	средняя
$\geq 1,626$	0 %	низкая

По данным ROC-анализа площадь под кривой для прогноза составила 93,1 % ( $p < 0,001$ ), что говорит об очень хорошей диагностической информативности данной модели.

#### ***Пример использования прогностической модели***

У пациента К., 23 лет, перенесшего комплексное лечение медуллобластомы 5 лет назад, уровень кортизола составил 385 нмоль/л, ДГЭА С- 6,9 мкмоль/л.

Формула для прогноза имеет вид:

$$0,582 + 0,001 \times 385 + 0,104 \times 6,9 = 1,684$$

$P = 1,684$ , риск ВНН минимальный.

У пациента достаточно высокий уровень базального кортизола (близок к 100% специфичности) и уровень ДГЭА-С выше 5,4 мкмоль/л (100% специфичности для группы КСО), применение прогностической модели показывает, что можно продолжить динамическое наблюдение за пациентом.

Таким образом применение прогностической модели улучшает диагностическую информативность базальных уровней гормонов при скрининге ВНН, развившейся вследствие КСО, и помогает определить группу риска развития ВНН.

### 1.3.6 Тест с глюкагоном в диагностике ВНН после КСО

По данным ROC-анализа ТГ показал очень хорошую диагностическую информативность (AUC = 93,6 %,  $p < 0,001$ ).

Оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладал максимальный уровень кортизола на фоне ТГ равный 500 нмоль/л (Se = 100 % Sp = 62,5 %), поэтому он был принят за точку разделения и использовался при сопоставлении результатов с ТИГ.

У 19/28 пациентов результаты были конкордантны: у 9 ВНН подтверждена по данным 2-х тестов (истинноположительные результаты), у 10 опровергнута (истинноотрицательные результаты). Максимальные уровни кортизола в ТИГ, ТГ и их сравнение представлены в таблице 6.

Таблица 6 Максимальные уровни кортизола на фоне ТИГ и ТГ в группах пациентов с конкордантными результатами

	Кортизол ТГ	Кортизол ТИГ	$p_1$
Истинноотрицательные (n = 10)	596 [509; 678]	639 [604; 689]	0,231
Истинноположительные (n = 9)	326 [245; 407]*	366 [277; 468]*	0,496
Здоровые	647 [543; 734]	634 [548; 667]	0,700
$p_2$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

$p_1$  - достоверность различий, критерий Манна-Уитни;  $p_2$  - достоверность различий, критерий Крускала-Уоллиса, \*у пациентов с истинноположительными результатами уровни кортизола на фоне ТИГ и ТГ достоверно ниже по сравнению с остальными группами исследования

У 9/28 отмечены дискордантные результаты. В 6 случаях, несмотря на достаточные уровни кортизола в ТИГ (более 540 нмоль/л), стимуляции на фоне ТГ не произошло (ложноположительные результаты ТГ). У 3-х пациентов уровень кортизола на фоне ТИГ находился в «серой зоне» 400 – 500 нмоль/л (421, 471, 472 нмоль/л), однако при проведении ТГ выброс кортизола был достаточным и составил 574, 551 и 660 нмоль/л соответственно. Известно, что у 10 – 20 % здоровых добровольцев уровень кортизола на фоне ТИГ наблюдается в диапазоне 450 – 500 нмоль/л (M.Pfeifer, 2001; P. Vestergaard, 1997). Simsek, Y. et al. продемонстрировали, что отсутствие выброса кортизола в ТИГ подтверждалось одновременно и в ТГ, и в низкодозированном тесте с

синоктеном только у 25% пациентов. Поэтому результаты были расценены не как ложноотрицательные ТГ, а как ложноположительные ТИГ.

## **ВЫВОДЫ**

1. После комплексной терапии опухолей задней черепной ямки в детском и молодом возрасте, включающей краниоспинальное облучение (КСО) в дозе до 35 Гр с бустом на ложе опухоли до 55 Гр, вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН) к 16-27 годам развивается у 45% пациентов.

2. После химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина гипокортицизм не развивается. Терапевтическое облучение области надпочечников в суммарной очаговой дозе (СОД) 20-44 Гр не вызывает изменения их функционального состояния, а развитие надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения (КСО) обусловлено поражением гипоталамо-гипофизарной области.

3. Пол, возраст на момент лечения или обследования, длительность ремиссии, количество курсов или схема полихимиотерапии не оказывают существенного влияния на риск развития ВНН после КСО.

4. Клиническая симптоматика у пациентов, перенесших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), неспецифична, развивается в рамках гипопитуитаризма и не позволяет выделить симптомы, специфичные для вторичного гипокортицизма.

5. Базальные уровни кортикостероидов (ДГЭА-С, кортизол) при вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) имеют тенденцию к значимому снижению по данным обследования выборок, но не позволяют диагностировать гипокортицизм у отдельных пациентов в клинической практике, в связи с чем разработана прогностическая модель, использование которой позволяет выделить пациентов, нуждающихся в проведении стимуляционных тестов для подтверждения ВНН.

6. Высокая чувствительность (100%) и низкая специфичность (62,5%) теста с глюкагоном при использовании точки деления стимулированного кортизола в 500 нмоль/л позволяет рекомендовать его в качестве теста первого уровня в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) у пациентов после краниоспинального облучения (КСО); подтверждающим тестом второго уровня у пациентов с положительным результатом теста с глюкагоном является тест с инсулиновой гипогликемией.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты, перенесшие краниоспинальное облучение (КСО) по поводу опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), входят в группу риска по развитию вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН). Им показано динамическое наблюдение с определением уровней базального кортизола и ДГЭА-С (1 раз в год) для своевременного выявления показаний к проведению стимуляционных тестов (с глюкагоном и инсулиновой гипогликемией). Динамическое определение уровня базального АКТГ нецелесообразно.

2. Целесообразно применять прогностическую модель с использованием базального уровня кортизола и ДГЭА-С для выявления пациентов, которым в первую очередь показано проведение стимуляционных тестов.

3. Пациенты после комплексного лечения лимфомы Ходжкина не нуждаются в обследовании с целью исключения надпочечниковой недостаточности.

4. Тест с глюкагоном, является тестом первого уровня в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) у пациентов после краниоспинального облучения (КСО); при оценке результатов теста с глюкагоном ВНН можно исключить при стимулированном кортизоле более 500 нмоль/л.



5. При получении положительных результатов теста с глюкагоном необходимо проведение теста с инсулиновой гипогликемией. Уровень АКТГ на фоне теста с инсулиновой гипогликемией имеет более низкую диагностическую информативность по сравнению со стимулированным кортизолом и его дополнительное определение нецелесообразно.

На рисунке 8 представлен алгоритм диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения.

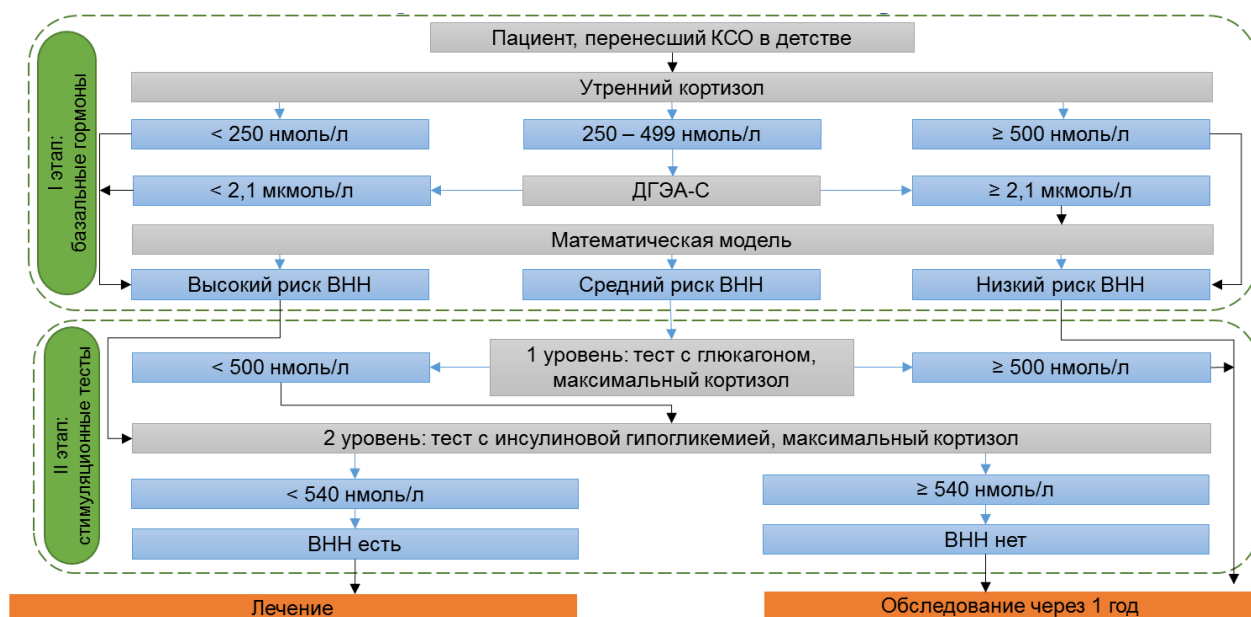


Рисунок 8 Алгоритм диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения (точки разделения кортизола и ДГЭА-С для анализатора Centaur, Siemens).

#### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Юдина, А.Е. Тест с глюкагоном в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения: возможность применения, информативность / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, В.М. Сотников и др.// Проблемы эндокринологии. - 2019. - Т. 65, №4. - С. 227-235.

2. Юдина, А.Е. Особенности клинических проявлений и диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после комплексного лечения внегипофизарных опухолей / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, В.М. Сотников и др. // Проблемы эндокринологии-2019. - Т. 65 , №5. - С. 330-340
3. Губернаторова, Е.Е. Репродуктивная система женщин после терапии опухолей задней черепной ямки и лейкозов в детском и юношеском возрасте. / Е.Е. Губернаторова, М.Г.Павлова, Г.А. Мельниченко, Юдина А.Е. и др. // Проблемы репродукции. - 2013.- № 2.- С. 38-42.
4. Целовальникова, Т.Ю. Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у пациентов после лучевой и полихимиотерапии злокачественных опухолей задней черепной ямки. / Т.Ю.Целовальникова, М.Г.Павлова, А.В.Зилов, А.Е. Юдина, и др. // Проблемы эндокринологии. - 2016. - Т 62, №2-С.12-24.
5. Пат. 2691732 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ прогнозирования вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов после перенесённого в детском и молодом возрасте краниального облучения по поводу внегипофизарных опухолей / Юдина А.Е., Павлова М.Г., Герасимов А.Н. Г.А.Мельниченко, В.М. Сотников, Н.А.Мазеркина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). - № 2017141986; заявл. 01.12.2017; опубл. 18.06.2019 Бюл. № 17.
6. Yudina, A.E. The glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test to diagnose growth hormone deficiency and central adrenal insufficiency in patients following craniospinal irradiation in young ages / A.E. Yudina, T.Y. Tselovalnikova, M.G. Pavlova et al. // Abstracts of 56.

- Symp. der Dtsch. Gesellschaft für Endokrinol. 2013. - 2013. - PS1 Hypophyse 1. - P03.
7. Yudina, A.E. Evaluation of GH deficiency and central adrenal insufficiency in patients following craniospinal irradiation in young ages: comparison between the glucagon stimulation test and the insulin tolerance test / A.E. Yudina, T.Y. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, N.A. Mazerkina // Endocrine Abstracts 2013. - V.32.: 15th European Congress of Endocrinology. - 2013. - P704.
  8. Юдина, А.Е. Методы диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности у лиц, перенесших комплексное лечение медуллобластом в молодом возрасте/А.Е. Юдина, Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова и др.//Онкохирургия. - 2013. - Т.5. - Спецвыпуск №1. Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. - С.161.
  9. Целовальникова, Т.Ю. Распространенность соматотропной и вторичной надпочечниковой недостаточностей у пациентов, получавших комплексное лечение по поводу медуллобластом в молодом возрасте / Т.Ю. Целовальникова, А.Е. Юдина, М.Г. Павлова и др. // Евразийский онкологический журнал. - 2014.- №3. - С. 234
  - 10.Юдина, А.Е. Отдалённые последствия лечения медуллобластомы в детском и юношеском возрасте: влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему / А.Е. Юдина, Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова и др. // Злокачественные опухоли. - 2015. - №4, спецвыпуск 2 – С. 271.
  - 11.Юдина, А.Е. Радиоиндуцированный гипокортицизм: распространенность, особенности и выбор метода диагностики / А.Е. Юдина, Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова и др. // Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов. - 2016. - С. 23.
  - 12.Yudina, A.E. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis changes in non-pituitary brain tumors survivors and the best method of its diagnostic / A.E.

- Yudina, T.Yu. Tselovalnikova, M.G. Pavlova et al.// Endocrine Abstracts 2016. - V.41.: 18th European Congress of Endocrinology. - 2016. - EP752.
13. Yudina, A.E. The choice of the optimal secondary adrenal insufficiency screening method / A.E. Yudina, T.Yu. Tselovalnikova, M.G. Pavlova // Problems of Endocrinology. - 2016. Vol. 62 - № 5: Proceedings of the 4th EYES meeting. – 2016. - P. 74.
14. Юдина, А.Е. Дегидроэпиандростерон-сульфат в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности у лиц, перенесших краниоспинальное облучение в молодом возрасте / А.Е. Юдина, Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». - 2017. - с. 67.
15. Yudina, A.E. DHEA-S as a marker of the secondary adrenal insufficiency following craniospinal irradiation / A.E. Yudina, T.Yu. Tselovalnikova et al // Endocrine Abstracts 2017. - V.49.: 19th European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts – 2017. - EP1057
16. Юдина, А.Е. Проблемы лабораторной диагностики надпочечниковой недостаточности в реальной клинической практике / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, Н.Б. Теряева и др. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». - 2019. - С. 503-504.
17. Юдина, А.Е. Эндокринные последствия комплексной терапии лимфомы Ходжкина в молодом возрасте / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, В.М. Сотников и др. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». - 2019. - С. 736-737.
18. Павлова, М.Г. Отдаленные эндокринные последствия лучевой терапии злокачественных новообразований детского и молодого

возраста / М.Г. Павлова, **А.Е. Юдина**, В.М. Сотников и др. // Сборник тезисов конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. - 2019.- С.159.

- 19.Юдина, А.Е. Отдалённые эндокринные последствия взрослых пациентов, перенёсших комплексное лечение злокачественных новообразований детского и молодого возраста / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, В.М. Сотников и др. // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т.9 №3s1 - С. 166.

### **Список условных сокращений**

AUC – площадь под кривой

ВНН вторичная надпочечниковая недостаточность

ГГН гипоталамус-гипофиз-надпочечники

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИО истинноотрицательный

ИП истинноположительный

КСО – краниоспинальное облучение

ЛО- локальное облучение

ЛОт ложноотрицательный

ЛП ложноположительный

ПХТ полихимиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТГ – тест с глюкагоном

ТИГ тест с инсулиновой гипогликемией