

**Ильина Елена Юрьевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И  
ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ**

(14.01.02 — Эндокринология)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2012**

Работа выполнена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства  
здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
(Директор – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор  
**Петеркова Валентина Александровна**

**Официальные оппоненты:** **Марова Евгения Ивановна**  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный  
сотрудник ФГБУ ЭНЦ

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом  
клинической онкологии ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «07» ноября 2012 г. в 14 часов на заседании диссертационного  
совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ  
по адресу: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ  
Автореферат разослан «27» сентября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Трошина Екатерина Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Краниофарингиома - редкая эмбриогенная опухоль хиазмально-селлярной области с низкой степенью малигнизации (WHO I°) и высокой частотой рецидивирования, развивающаяся вследствие нарушения процесса инволюции эмбриональных клеток краниофарингиального пути (кармана Ратке). Краниофарингиома является наиболее распространенной внутричерепной опухолью неглиального происхождения среди детей, составляя 1,2-4% от всех опухолей головного мозга в общей популяции и 6-9% от всех опухолей головного мозга у детей. При общей частоте возникновения заболевания в 0,5-2 новых случаев на миллион населения в год, 30-50% всех случаев наблюдаются в детском и подростковом возрасте (Müller H., 2008).

Эмбриогенез и топография опухоли обуславливают высокую частоту эндокринных и метаболических нарушений при данном заболевании (СТГ-дефицит, гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм, центральный несахарный диабет и другие водно-электролитные нарушения, ожирение). Современные возможности заместительной гормональной терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов, оперированных по поводу краниофарингиомы. Однако повреждение гипоталамуса, связанное с инфильтративными процессами, опухолями и последствиями их лечения, часто приводит к развитию гипоталамического ожирения, характеризующегося быстрым и неуклонным нарастанием веса. Развитие ожирения наблюдается у 25-60% детей и подростков после хирургического лечения краниофарингиомы (Müller H., 2010).

Прибавка веса происходит в результате нарушения функционирования центров гипоталамуса, ответственных за насыщение, чувство голода и энергетический баланс, что приводит к гиперфагии, вегетативным нарушениям, снижению скорости метаболических процессов, снижению физической активности, нарушению сна. При этом контроля над весом практически невозможно добиться путем соблюдения диеты и изменения образа жизни. Следует подчеркнуть, что в настоящее время не существует общепринятой фармакологической терапии гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы, эффективность которой была бы подтверждена контролируруемыми клиническими исследованиями.

За последние 50 лет в понимании патогенеза гипоталамического ожирения произошел прорыв: 1) «нейроанатомическая эра» показала, что гиперфагия играет важную роль в развитии гипоталамического ожирения (Han P., 1970; Frohman L., 1969), но ключевая роль отводится вегетативным нарушениям, ведущим к большинству метаболических нарушений (Bray G., 1979; King B., 2006); 2) импульсом для начала «нейрохимической эры» послужило открытие лептина в 1994 г., дефектный сигнал от которого транслируется в гипоталамусе в орексигенные сигналы, что

ведет к снижению тонуса симпатической нервной системы и повышению тонуса блуждающего нерва, в результате чего увеличивается аппетит и уменьшается расход энергии (Zhang Y., 1994).

Одной из проблем, значительно снижающих качество жизни детей и подростков с ожирением после удаления краниофарингиомы является нарушение суточного ритма (гиперсомния). Как известно, все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. А посредником, доносящим сигналы до органов и тканей, служит мелатонин - гормон эпифиза, который имеет немаловажное значение для регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением. Именно поэтому выработка этого гормона происходит в темное время суток (Brzezinski A., 1997; Hardeland R., 2008). Поскольку у большинства пациентов с краниофарингиомой вероятнее всего происходит разрушение или нарушение работы супрахиазмального ядра гипоталамуса, изучение секреции мелатонина у данной группы пациентов в последнее время вызывает неподдельный интерес.

Гипоталамическое ожирение является сложной медицинской и социально значимой проблемой. Пациенты с данной патологией имеют более высокие показатели ранней заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией (Vulow A., 1998). Детальное изучение факторов, влияющих на развитие гипоталамического ожирения, и разработка новых терапевтических стратегий позволят достичь успеха в лечении данного заболевания.

### **Цель исследования**

Комплексное изучение клинических, гормональных и метаболических особенностей гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.

### **Задачи исследования**

1. Выявить распространенность гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы и провести анализ антропометрических данных до и после оперативного вмешательства.
2. Изучить влияние различных патогенетических факторов на развитие гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.
3. Провести анализ показателей липидного и углеводного обмена при гипоталамическом ожирении у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.
4. Исследовать циркадный ритм секреции мелатонина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы

## **Научная новизна**

В данной работе впервые в отечественной практике изучена суточная секреция мелатонина, определена его взаимосвязь со степенью дневной сонливости и степенью ожирения у детей и подростков с краниофарингиомой. Исследованы особенности гипоталамического ожирения у детей после удаления краниофарингиомы, выделен ряд прогностических факторов, увеличивающих риск развития ожирения. Проведен анализ антропометрических показателей у детей и подростков с краниофарингиомой до и после оперативного вмешательства и выявлен ряд закономерностей изменения роста-весовых показателей. Получены данные об особенностях липидного и углеводного обмена у детей и подростков с гипоталамическим ожирением после удаления краниофарингиомы.

## **Практическая значимость**

Получены данные о распространенности гипоталамического ожирения среди детей и подростков после удаления краниофарингиомы. Установлены факторы, увеличивающие риск развития гипоталамического ожирения: локализация опухоли, вид оперативного вмешательства, вовлечение в патологический процесс гипоталамической области.

Выявлены выраженные нарушения липидного обмена вне зависимости от ИМТ у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.

Показано, что поражение гипоталамической области предопределяет развитие нарушений углеводного обмена у детей и подростков после удаления краниофарингиомы вне зависимости от ИМТ.

Исследован суточный ритм секреции мелатонина и проведена субъективная оценка выраженности дневной сонливости у детей после удаления краниофарингиомы. Выявлено выраженное снижение концентрации ночного мелатонина у детей с краниофарингиомой, которое коррелируется со степенью ожирения и степенью выраженности дневной сонливости.

## **Апробация работы**

Результаты исследования по материалам диссертации были доложены на межотделенческой научной конференции Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Росмедтехнологий (Москва, март 2012 г.); на научно-практической конференции “Аспирантские и докторантские чтения: Дерзания нового времени – поиск инноваций” (Москва, февраль 2012 г.); дважды на Европейском конгрессе детских эндокринологов (ESPE) (Глазго, сентябрь 2011 г. и Лейпциг, сентябрь 2012 г.); на Европейском конгрессе нейроэндокринологов (ENEА): “2nd European Neuroendocrine Association” (Мюнхен, декабрь 2011 г.); на VI Всероссийском конгрессе

эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, май 2012 г.).

В 2012 г. работа “Изучение секреции мелатонина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы” стала победителем открытого конкурса научных работ молодых ученых-медиков в направлении "педиатрия", в рамках научно-практической конференции «Аспирантские и докторантские чтения: Дерзания нового времени – поиск инноваций».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя списка литературы, который содержит 9 отечественных и 167 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 23 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздравсоцразвития РФ (рук. – академик РАН и РАМН И.И. Дедов) на базе Института Детской эндокринологии (рук. – член-корреспондент РАМН, проф. В.А. Петеркова) за период с 2009 по 2012 гг. было обследовано и включено в исследование 136 пациентов, среди которых 69 пациентов после удаления краниофарингиомы, 28 (40%) девочек и 41 (60%) мальчик, медиана возраста 16,6 лет [12,9÷20,2], половое развитие по Таннеру 1-5. Медиана возраста операции составила 9,0 лет [6,0÷12,0]. Время, прошедшее с момента операции составило 7 лет (min 0,6–max 24,0). Контрольные группы составили 35 пациентов с «простым» конституционально-экзогенным ожирением (КЭО), SDS ИМТ 2,96 [2,7÷3,4], в возрасте от 11 до 18,3 лет (14,2 [11,0÷18,3]) и 32 практически здоровых ребенка с нормальным весом, SDS ИМТ 0,5 [0,2÷0,8] в возрасте от 11,1 до 17,9 лет (15,3 [13,8÷15,8]), половое развитие по Таннеру 1-5.

Критерии включения в исследование детей и подростков с краниофарингиомой: 1) возраст на момент постановки диагноза и проведения оперативного лечения  $\leq 18$  лет; 2) гистологическое подтверждение краниофарингиомы; 3) письменное информативное согласие родителей (опекунов) и пациентов на включение в исследование.

Основываясь на классификации, предложенной А.Н. Коноваловым в 1982 г., выделено три основных анатомо-топографических варианта краниофарингиом: 1) *эндосупраселлярные* – располагаются в полости турецкого седла и по мере своего роста приподнимают диафрагму, располагаясь антехиазмально; 2) *стебельные* - происходят из ножки гипофиза, образуя многочисленные кисты на основании мозга; 3) *интра-экстравентрикулярные* – гистогенетически связаны с воронкой дна III желудочка, часто разрушают его, вызывая при росте окклюзию ликворных путей.

Все пациенты после удаления краниофарингиомы получали адекватную гормональную заместительную терапию по поводу гипопитуитаризма.

### **Дизайн исследования**

*На первом этапе* среди детей и подростков после удаления краниофарингиомы были выделены 2 группы: 1) с гипоталамическим ожирением (SDS ИМТ  $\geq 2$ ), n=20; 2) без ожирения (SDS ИМТ  $<2$ ), n=49.

*На втором этапе* внимание было уделено степени поражения гипоталамической области в результате роста опухоли, были выделены 2 группы: 1) пациенты с поражением гипоталамической области (Гт +), n=21; 2) пациенты с интактной гипоталамической областью (Гт -), n=31. Разделение на группы стало возможным на основании данных МРТ головного мозга.

### **Клиническое обследование**

*Общеклиническое обследование* включало сбор анамнеза, осмотр, антропометрию, оценку физического и полового развития.

*Антропометрические измерения* включали: измерение роста, веса, окружности талии, окружность бедер в соответствии с принятыми правилами. Рост измерялся при помощи механического стадиомера (Harpender stadiometer, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Измерение веса проводилось с использованием электронных медицинских напольных весов ВЭМ-150 (Масса-К, Россия) с точностью до 0,1 кг. Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста пациента и оценивалась в стандартных отклонениях (SDS — standard deviation score) от среднего. Для оценки степени отклонения роста пациентов от среднего роста в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения SDS роста по следующей формуле:  $SDS = X - X'/SD$ , где X – рост пациента, X' – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к длине

тела (м), возведенной в квадрат. ИМТ оценивался индивидуально по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). SDS ИМТ рассчитывался как  $X - X'/SD$ , где  $X$  – lg ИМТ пациента,  $X'$  – lg среднего ИМТ для данного хронологического возраста и пола,  $SD$  – lg стандартного отклонения ИМТ для данного хронологического возраста и пола. При расчете SDS весоростовых показателей пациентов использовались популяционные данные, используемые в базе KIGS: SDS роста пациентов – данные Tanner J, Whitehouse H (1966, 1976), SDS ИМТ – данные Freeman J, Cole T (1995). Диагностическим критерием ожирения считался SDS ИМТ  $\geq 2$ .

*Оценка полового статуса* проводилась согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул измерялся с помощью орхидометра Prader.

*Гормональные исследования* проводились в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. – проф. Н.П. Гончаров) и включали определение св.Т4, кортизола, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, ИФР-1, ИРИ. Забор венозной крови осуществлялся в утренние часы, натощак, используя венепункцию. Исследование ИРИ проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате «Elecsys 2010», Roche, Германия. Уровень общего тестостерона, эстрадиола, ФСГ, ЛГ определялся по технологии усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros Eci (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnsons). Уровень кортизола исследовался с помощью метода хемилюминесценции автоматической системой Cobas (Roche). Исследование св.Т4 в сыворотке крови выполнялось методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbot Diagnostics, LA, USA).

Гормональное исследование также включало *определение концентрации мелатонина в слюне* методом прямого радиоиммунного анализа с помощью набора Bühlmann Direct saliva Melatonin ELISA, Bühlmann Laboratories AG, Швейцария. Образцы слюны были собраны в разное время суток (утром 06:00-08:00; днем 11:00-14:00; ночью 23:00-03:00) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL). Образцы были получены методом центрифугирования, после чего они были заморожены и хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа. В ранее проведенных работах было доказано, что концентрация мелатонина в слюне связана с концентрацией мелатонина в плазме (Laakso M, 1990).

*Биохимические исследования сыворотки крови* – липидограмма (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ) и глюкоза - проводилось в биохимической лаборатории ФГУ ЭНЦ (рук. – А.В. Ильин) ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» (Abbott,



США). Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при уровне холестерина < 5,2 ммоль/л; ХС-ЛПВП > 1,1 ммоль/л; ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л; ТГ < 1,2 ммоль/л.

*Состояние углеводного обмена и секреции инсулина* оценивали по результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г сухого вещества на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в венозной плазме натощак < 6,1 ммоль/л; глюкоза венозной плазмы на 120 мин ОГТТ < 7,8 ммоль/л. Для оценки инсулинорезистентности использовались индексы - НОМА-IR и индекс Matsuda:  $\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ}_0 \times \text{Г}_{\text{л0}}) / 22,5$  и  $\text{ISI Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Г}_{\text{л0}} \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Г}_{\text{лсред}})}$ , где ИРИ — иммунореактивный инсулин, Ед/л; Гл — глюкоза, ммоль/л. ИРИ<sub>0</sub>, Г<sub>л0</sub> — инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ<sub>сред</sub>, Г<sub>лсред</sub> — средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

*Магнитно-резонансная томография головного мозга* проводилась на магнитно-резонансном томографе “Magnetom harmony” фирмы “Siemens” (Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тесла в отделении МР-томографии (рук. — д.м.н., А.В. Воронцов) ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздравсоцразвития России.

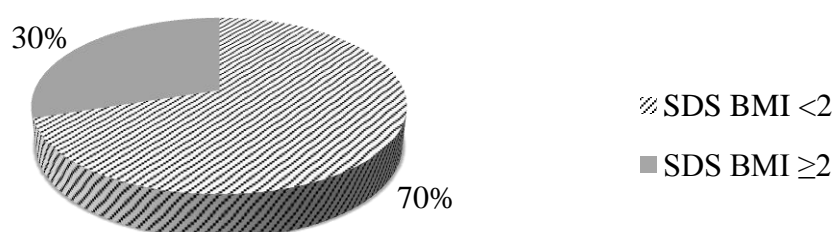
*Для субъективной оценки степени выраженности дневной сонливости* использовали шкалу дневной сонливости Эпфорта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), позволяющую произвести ее оценку в баллах (Bloch K, 199). Требовалось попросить пациента оценить возможность уснуть в определенной ситуации (8 ситуаций) по 3х-балльной шкале, где 0 - не усну никогда, 1 - небольшой шанс уснуть, 2 - умеренный шанс уснуть, 3 - усну обязательно. Возможный ранг оценки варьировал от 0 до 24 баллов: норма - 0-3 баллов; инсомния - 3-10 баллов; выраженная дневная сонливость - 10-16 баллов; нарколепсия - 16-24 балла.

**Статистическая обработка** полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов – Me [X<sub>1/4</sub>-X<sub>3/4</sub>]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для сравнения двух зависимых выборок – критерий Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок – ранговый анализ вариаций по методу Краскела-Уоллеса, с последующим попарным сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену и гамма-корреляции. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Распространенность гипоталамического ожирения среди детей и подростков после удаления краниофарингиомы*

Среди обследованных пациентов (n=69) после удаления краниофарингиомы гипоталамическое ожирение (SDS имт  $\geq 2$ ) выявлено у 30% (n=20), SDS ИМТ 2,74 [2,3÷3,3], в возрасте от 7,2 до 26,0 лет (17,6 [11,3÷22] лет); 70% (n=49) составили дети и подростки с нормальным весом (SDS имт  $< 2$ ), SDS ИМТ 0,07 [-0,6÷1,5], в возрасте от 6,6 до 25,0 лет (16,3 [13,0÷18,7] лет) (рис. 1).



**Рисунок 1. Частота ожирения у детей после удаления краниофарингиомы**

Пациенты из исследуемых групп были сравнимы по полу, возрасту и стадии полового развития. Не выявлено достоверных различий в возрасте выявления краниофарингиомы в исследуемых группах: в группе с гипоталамическим ожирением - 9,0 [6,0÷12,5] лет, а в группе без ожирения - 10,0 [6,0÷12,0] лет ( $p > 0,05$ ). Время прошедшее с момента операции по поводу краниофарингиомы в группе с гипоталамическим ожирением было сравнимо со временем в группе без ожирения (8,2 [2,1-12,8] и 6,5 [2,3-10,8] лет соответственно,  $p > 0,05$ ). Дети с гипоталамическим ожирением имели достоверно более высокие показатели SDS ИМТ на момент постановки диагноза (1,3 [0,05 ÷ 1,84] и 0,3 (-0,4 ÷ 1,1),  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

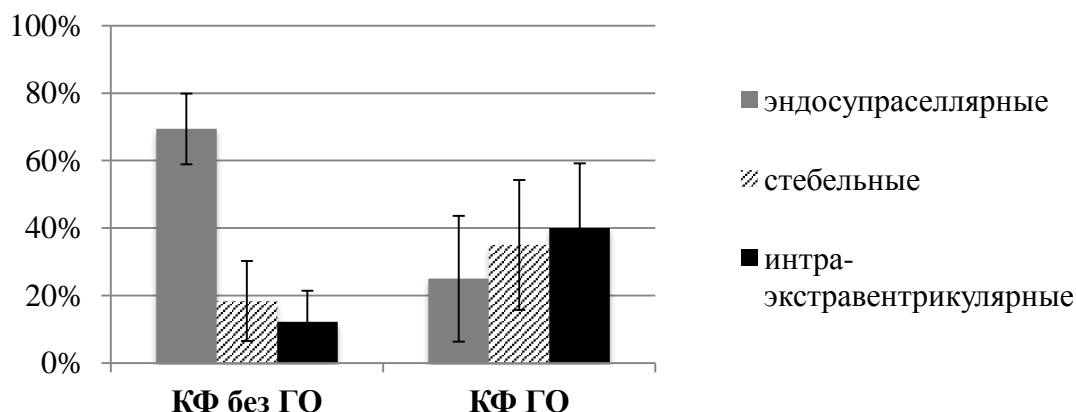
**Таблица 1**

#### **Общая характеристика обследованных пациентов после удаления краниофарингиомы**

	<b>КФ ГО (n=20)</b>	<b>КФ без ГО (n=49)</b>	<b>p</b>
Возраст, г	17,6 [11,3 ÷ 22,9]	16,3 [13,0 ÷ 18,7]	NS
Время п/опер., г	8,2 [2,1 ÷ 12,8]	6,5 [2,3 ÷ 10,8]	NS
Пол (м/ж)	12/8	29/20	NS
Рост, см	165 [137 ÷ 171]	152 [141 ÷ 163]	$< 0,01$
SDS роста	-0,07 [-0,75 ÷ 0,17]	-1,49 [-2,72 ÷ -0,50]	$< 0,01$
ИМТ	31 [28 ÷ 38]	19,5 [16 ÷ 23]	$< 0,01$
SDS имт	2,74 [2,3 ÷ 3,3]	0,07 [-0,6 ÷ 1,5]	$< 0,01$
Возраст (Дз), г	9,0 [6,0 ÷ 12,5]	10,0 [6,0 ÷ 12,0]	NS
SDS имт (Дз)	1,3 [0,05 ÷ 1,84]	0,3 (-0,4 ÷ 1,1)	$< 0,05$

### ***Влияние различных патогенетических факторов на развитие гипоталамического ожирения у детей после удаления краниофарингиомы***

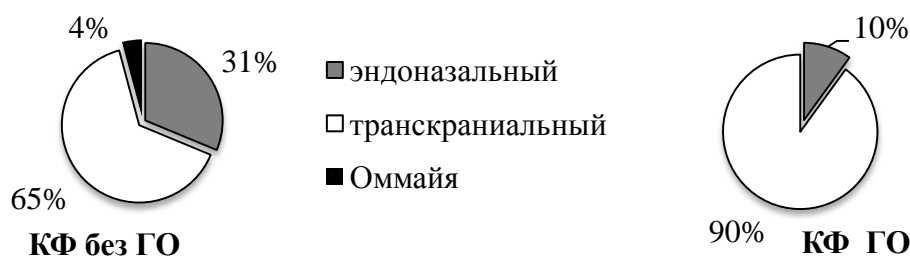
В ходе работы установлена достоверная связь развития гипоталамического ожирения с локализацией опухоли. У детей с гипоталамическим ожирением достоверно чаще выявлена интраэкстравентрикулярная локализация по сравнению с детьми с нормальным весом (40% и 12% соответственно,  $p=0,01$ ). Эндосупраселлярная локализация опухоли у детей без ожирения выявлена в 69% случаев, тогда как у детей с гипоталамическим ожирением - в 25%,  $p<0,001$ . Супраселлярная локализация краниофарингиомы преобладает у детей с гипоталамическим ожирением, но достоверно не различается в исследуемых группах (35% и 18% соответственно,  $p=0,12$ ) (рис. 2).



**Рисунок 2. Локализация опухоли в зависимости от ИМТ (SDS)**

Согласно последним данным мировых исследований гипоталамическое поражение в результате роста опухоли обуславливает большой риск развития ожирения. Результаты нашей работы полностью согласуются с этими данными: у детей с ожирением после удаления краниофарингиомы в 75% выявлено поражение гипоталамической области, что достоверно выше по сравнению с детьми с нормальным весом (31%),  $p=0,03$ .

При анализе влияния пути операционного доступа на развитие гипоталамического ожирения у детей после удаления краниофарингиомы обнаружено, что в группе с ожирением в 90% применялся транскраниальный доступ и в 10% - трансназальный. В группе детей без ожирения транскраниальный доступ применялся достоверно ниже – в 65%, трансназальный доступ применялся в 35% и у 4% установлена система Оммайя в кисту опухоли (Рис. 3).



**Рисунок 3. Вид оперативного вмешательства у детей после удаления краниофарингиомы**

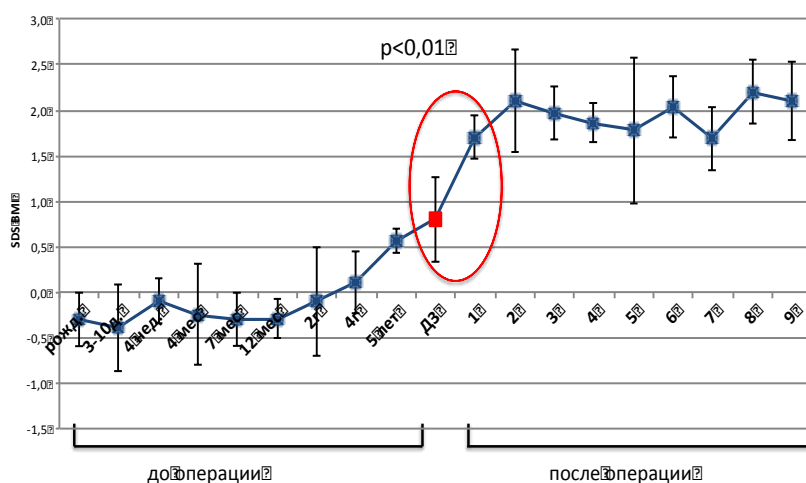
Краниофарингиома является опухолью с достаточно высокой частотой рецидивирования. Нами было выдвинуто предположение, что частота рецидивов опухоли может иметь определенное отрицательное влияние на развитие ожирения. Однако обнаружено, что частота рецидивов в группе детей с ожирением и в группе без ожирения достоверно не отличается и составляет соответственно 30% и 30,6% ( $p>0,05$ ).

Частота проведения полной резекции опухоли в группе детей с ожирением и в группе без ожирения достоверно не отличалась (50% и 43% соответственно),  $p=0,9$ .

#### ***Ретроспективный анализ антропометрических данных у детей и подростков с краниофарингиомой***

Изменения в весе и росте были проанализированы до постановки диагноза в 9 возрастных точках, начиная с рождения и заканчивая 5 годами (рост и вес при рождении, 5-10 день, 4 нед., 4 мес, 7 мес, 12 мес, 2 года, 4 года, 5 лет), а также в 10 точках наблюдения с момента оперативного вмешательства и ежегодно в течение последующих 9 лет. Особое внимание было уделено анализу изменений антропометрических данных на первом году жизни, учитывая то, что краниофарингиома является эмбриогенной опухолью.

При анализе динамики изменения веса на графике прослеживается небольшое снижение SDS ИМТ в течение первых 10 дней жизни с дальнейшим набором веса до семимесячного возраста. Далее отмечается персистирующая тенденция увеличения SDS ИМТ до момента постановки диагноза. Значительный прирост в весе отмечается в течение первого года после оперативного лечения,  $\Delta me 0,9 SD$  ( $p<0,01$ ) (рис. 4).

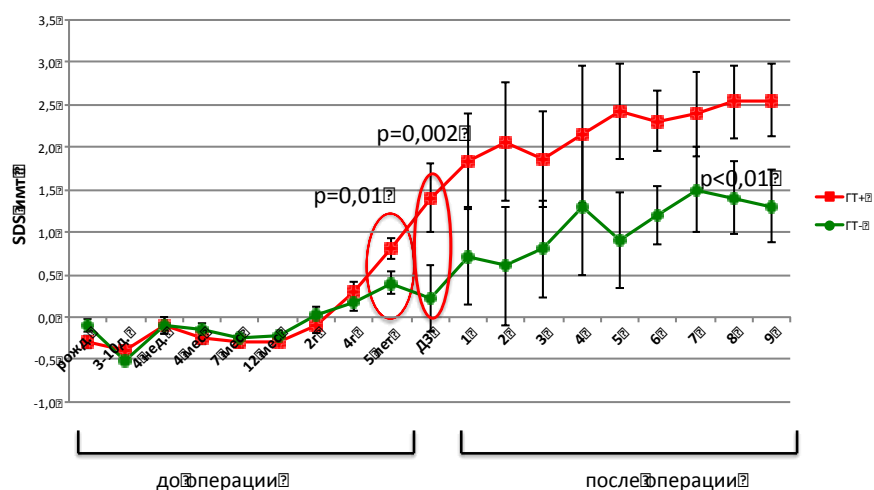


**Рисунок 4. Динамика веса (SDS) у детей с краниофарингиомой**

Корреляционный анализ по Спирмену выявил достоверную положительную корреляционную связь величины SDS ИМТ на момент постановки диагноза и величины SDS ИМТ на момент последнего осмотра ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ). Положительная корреляционная зависимость

отмечена также между величиной SDS ИМТ на момент постановки диагноза и величинами SDS ИМТ ежегодно в постоперационном периоде (1-9 лет), R от 0,32 до 0,49.

В группе с поражением гипоталамической области дети имели более высокие показатели SDS ИМТ в возрасте 5 лет по сравнению с детьми без гипоталамического поражения ( $\Delta me$  0,4 SD;  $p=0,04$ ). Пациенты с гипоталамическим поражением имели достоверно более высокие показатели веса на момент постановки диагноза ( $\Delta me$  1,22 SD;  $p=0,002$ ) и в дальнейшем постоперационном периоде ( $p<0,01$ ) (рис. 5, табл. 2).



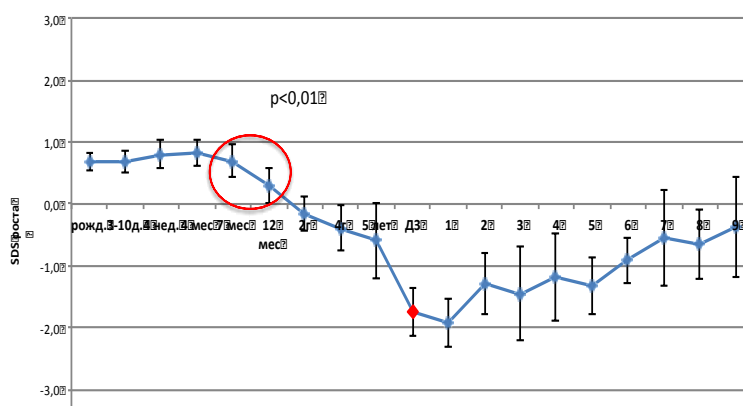
**Рисунок 5. Динамика веса (SDS имт) у детей с краниофарингиомой в зависимости от гипоталамического повреждения**

**Таблица 2**

**Антропометрические показатели детей после удаления краниофарингиомы в зависимости от поражения гипоталамической области**

	КФ ГТ + (n=21)	КФ ГТ - (n=31)	p
Пол, ж/м	12/9	18/13	NS
Возраст, г	16,1 [11,9 ÷ 19,2]	16,8 [12,9 ÷ 20,5]	NS
Время п/опер., г	5,5 [2,0 ÷ 10,4]	5,4 [2,4 ÷ 11,4]	NS
Возраст (Дз), г	9,0 [7,0 ÷ 10,0]	10,0 (6,0 ÷ 13,0)	NS
SDS ИМТ (Дз)	1,04 [0,2 - 1,0]	0,2 [-0,5 ÷ 0,9]	0,01
Рост (SDS) (Дз)	-1,6 [-2,5 ÷ -0,9]	-1,8 [-2,8 ÷ -0,8]	NS
SDS ИМТ	2,2 [0,6 ÷ 3,0]	0,1 [-0,4 ÷ 2,1]	0,001
SDS ИМТ <2 (%)	38	74	0,01
Рост (SDS)	-0,6 [-1,7 ÷ 0,1]	-1,4 [-2,7 ÷ -0,5]	0,06

При анализе изменения динамики роста было выявлено, что достоверное снижение SDS роста ( $p<0,01$ ) отмечалось уже с конца первого года жизни (7-12 мес) и в дальнейшем прослеживается тенденция к постоянному снижению до момента постановки диагноза. Таким образом, снижение темпов роста уже на первом году жизни может указывать на потенциальный риск развития краниофарингиомы (рис. 6).



**Рисунок 6. Динамика роста (SDS) у детей и подростков с краниофарингиомой**

При анализе динамики роста в группах в зависимости от наличия или отсутствия гипоталамического ожирения достоверных отличий обнаружено не было. Количество детей получавших терапию гормоном роста в этих группах было сопоставимо.

### *Липидный обмен у детей и подростков после удаления краниофарингиомы*

При анализе показателей липидного обмена среди всех обследованных пациентов после удаления краниофарингиомы в **80%** (n=55) случаев имела место смешанная дислипидемия с повышением уровней ТГ и ХС-ЛПНП и/или снижением ХС-ЛПВП. Частота встречаемости смешанной дислипидемии среди детей с гипоталамическим ожирением после удаления краниофарингиомы составила **90%** (n=18), среди детей без ожирения после удаления краниофарингиомы - **77%** (n=38), в группе КЭО - **62%** (n=22). Дети и подростки с гипоталамическим ожирением и КЭО на момент обследования были сопоставимы по величине SDS ИМТ (2,74 [2,3÷3,3] и 2,96 [2,7÷3,4] соответственно,  $p > 0,05$ ) (табл. 3). Вероятно, выраженные нарушения липидного обмена у детей после удаления краниофарингиомы связаны с вторичным дефицитом СТГ, который наблюдается практически у 100% пациентов после оперативного лечения опухоли.

Корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи между показателями липидного обмена и возрастом, а также со стадией пубертата у детей с краниофарингиомой и ожирением.

**Таблица 3**

### **Показатели липидного обмена в исследуемых группах**

	<b>КФ ГО<sup>1</sup></b>	<b>КФ без ГО<sup>2</sup></b>	<b>Контроль (КЭО)<sup>3</sup></b>	<b>p</b>
n	20	49	35	
Возраст, г	17,6 [11,3÷22,9]	16,3 [13,0÷18,7]	14,2 [11,0÷18,3]	NS
SDS имт	2,74 [2,3÷3,3]	0,07 [-0,6÷1,5]	2,96 [2,7÷3,4]	<sup>1-2, 2-3</sup> <0,01
ХС, ммоль/л (N 3,3-5,2)	5,36 (±2,37)	5,27 (±2,47)	4,64 (±2,42)	<sup>1-3, 2-3</sup> <0,01
ЛПВП, ммоль/л (N 0,9-	1,20 (±0,34)	1,45 (±0,52)	1,11 (±0,51)	<sup>1-2, 2-3</sup> <0,01
ЛПНП, ммоль/л (N 1,1-	3,30 (±1,08)	2,80 (±1,47)	2,92 (±1,34)	<sup>1-3, 1-2</sup> <0,05
ТГ, ммоль/л (N 0,1-2,2)	2,36 (±2,49)	1,43 (±2,53)	1,34 (±2,53)	<sup>1-3, 1-2</sup> <0,05
Индекс атерогенности	4,7 (±2,7)	3,0 (±2,1)	3,2 (±1,2)	<sup>1-3, 1-2</sup> <0,01, <sup>2-3</sup> =0,07

### **Лептин при гипоталамическом и конституционально-экзогенном ожирении у детей**

Исследование уровня лептина в сыворотке выявило достоверно более высокую концентрацию у детей после удаления краниофарингиомы с гипоталамическим ожирением ( $44,8 \pm 18,1$  нг/мл) по сравнению с детьми после удаления краниофарингиомы без ожирения ( $19,4 \pm 11,6$  нг/мл),  $p < 0,01$ . Однако при сравнении уровня лептина в группе детей с краниофарингиомой и ожирением с группой детей с КЭО достоверного различия не выявлено ( $44,8 \pm 18,1$  и  $48,8 \pm 36,4$  нг/мл соответственно,  $p > 0,01$ ). Было установлено, что уровень лептина в группе детей с краниофарингиомой и нормальным весом ( $19,4 \pm 11,6$  нг/мл) достоверно выше уровня лептина в группе здоровых детей ( $5,5 \pm 7,3$  нг/мл),  $p < 0,001$  (табл. 4).

**Таблица 4**

#### **Лептин у детей с краниофарингиомой, КЭО и нормальным весом**

	<b>КФ ГО<sup>1</sup></b>	<b>КФ без ГО<sup>2</sup></b>	<b>КЭО<sup>3</sup></b>	<b>Контроль (НВ)<sup>4</sup></b>	<b>р</b>
N	20	25	27	32	
Возраст, г	17,6 [11,3÷22,9]	16,9 [12,8÷19,7]	14,2 [11,0÷18,3]	15,0 [13,8÷15,8]	NS
SDS имТ	2,74 [2,3÷3,3]	0,65 [0,6÷1,5]	2,93 [2,7÷3,4]	0,77 [0,3÷1,6]	<sup>1-3, 2-4</sup> >0,05
Лептин, нг/мл	44,8 ( $\pm 18,1$ )	19,4 ( $\pm 11,6$ )	48,8 ( $\pm 36,4$ )	5,5 ( $\pm 7,3$ )	<sup>4-1,2,3</sup> <0,001, <sup>2-4</sup> <0,001 <sup>1-2</sup> <0,01, <sup>1-3</sup> >0,05

При анализе уровня лептина у детей после удаления краниофарингиомы в зависимости от наличия или отсутствия поражения гипоталамической области было получено, что концентрация лептина достоверно выше у пациентов с поражением гипоталамической области ( $34,7$  [ $17,1 \div 54,6$ ] нг/мл) по сравнению с группой детей с интактной гипоталамической областью ( $24,2$  [ $8,6 \div 34,0$ ] нг/мл),  $p = 0,02$ . При более детальном анализе в обеих группах КФ ГО и КФ без ГО, уровни лептина были достоверно выше при наличии гипоталамического поражения ( $p = 0,02$  и  $p = 0,01$  соответственно), при этом пациенты исследуемых групп были сопоставимы по SDS ИМТ (табл. 5).

**Таблица 5**

#### **Лептин у детей с краниофарингиомой в зависимости от гипоталамического повреждения**

	<b>КФ ГО</b>		<b>р</b>	<b>КФ без ГО</b>		<b>р</b>
	<b>Гт + (n=14)</b>	<b>Гт - (n=7)</b>		<b>Гт + (n=8)</b>	<b>Гт - (n=23)</b>	
Возраст, г	17,6 [11,3÷22,9]	16,9 [12,8÷19,7]	NS	14,2 [11,0÷18,3]	15,0 [12,4÷20,6]	NS
SDS имТ	3,02 [2,3÷3,4]	2,58 [2,1÷3,1]	NS	0,26 [-1,2÷1,4]	0,01 [-0,5÷1,6]	NS
Лептин, нг/мл	52,2 [43÷59]	23,7 [18,6÷37]	0,02	32,7 [23÷41]	14,7 [8÷17]	0,01

### ***Углеводный обмен у детей и подростков после удаления краниофарингиомы***

В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий по всем оцениваемым критериям показателей углеводного обмена в ходе проведения ОГТТ между группой детей с гипоталамическим ожирением и КЭО, за исключением уровня ИРИ на 90 мин, где отмечалась тенденция к достоверности различий и ИРИ в группе гипоталамического ожирения был выше по сравнению с группой КЭО (137 [71,4; 194,4] и 96 [61,8; 169,2] мкЕд/мл соответственно,  $p=0,07$ ).

В исследуемых группах были рассчитаны средние и пиковые уровни глюкозы и ИРИ, площади под кривыми глюкозы и ИРИ, индексы НОМА-IR и индекс ISI Matsuda, где также не было выявлено статистически значимых различий.

Однако было обнаружено, что дети после удаления краниофарингиомы с поражением гипоталамической области имеют достоверные отличия в состоянии углеводного обмена. Уровни ИРИ во всех точках в ходе ОГТТ достоверно выше у детей с поражением гипоталамической области. Кривые динамики секреции глюкозы в ходе ОГТТ в исследуемых группах не имели достоверных отличий. У пациентов после удаления краниофарингиомы с гипоталамическим поражением выявлена более выраженная гиперинсулинемия ( $p=0,001$ ), гиперлептинемия ( $p=0,02$ ), инсулинорезистентность (НОМА-IR,  $p=0,005$ ), по сравнению с пациентами без поражения гипоталамической области (табл. 6).

**Таблица 6**

**Показатели углеводного обмена у детей с краниофарингиомой в зависимости от гипоталамического повреждения**

	<b>КФ Гт «+» (n=21)</b>	<b>КФ Гт «-» (n=31)</b>	<b>p</b>
Время п/опер., г	9,0 [7,0÷10,0]	10,0 [6,0÷13,0]	NS
Возраст, г	16,1 [11,9÷19,2]	16,8 [12,9÷20,5]	NS
SDS ИМТ	2,2 [0,6÷3,0]	0,1 [-0,4÷2,1]	0,001
ИРИ 0, мкЕд/мл	15,4 [4,9÷22,6]	5,1 [1,5÷8,4]	0,001
ИРИ max, мкЕд/мл	129 [46,4÷188,6]	47 [26,5÷82,9]	0,004
ИРИ ср, мкМЕ/мл	80,1 [26,8÷110,5]	28,1 [17,1÷46,4]	0,02
ISI Matsuda (норма >3,2)	3,7 [2,1÷8,1]	13,1 [6,1÷16,4]	0,008
НОМА-IR [норма <4,2)	3,4 [0,9÷3,9]	0,7 [0,3÷1,9]	0,005
Лептин, нг/мл	34,7 [17,1÷54,6]	24,2 [8,6÷34,0]	0,02

Дети с ожирением после удаления краниофарингиомы и гипоталамическим повреждением при сопоставимых показателях SDS ИМТ отличаются с тенденцией к достоверности различий более высоким уровнем базального ИРИ ( $p=0,05$ ), НОМА-IR ( $p=0,05$ ) и более низким уровнем ISI Matsuda ( $p=0,06$ ), что подтверждает гипотезу (табл. 7)



**Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у детей с краниофарингиомой в зависимости от гипоталамического повреждения**

	КФ ГО		p	КФ без ГО		p
	ГТ + (n=14)	ГТ – (n=7)		ГТ+ (n=8)	ГТ – (n=23)	
ГТ+/ГТ-						
Возраст, г	17,6 [11,3÷22,9]	16,9 [12,8÷19,7]	NS	14,2 [11,0÷18,3]	15,0 [12,4÷20,6]	NS
SDS ИМТ	3,02 [2,3÷3,4]	2,58 [2,1÷3,1]	NS	0,26 [-1,2÷1,4]	0,01 [-0,5÷1,6]	NS
ИРИ 0, мкЕд/мл	21,7 [11,3÷31,3]	8,9 [5,4÷15,1]	0,05	6,4 [5,5÷7,2]	3,1 [1,2-6,0]	0,06
ГЛК 0, ммоль/л	4,9 [4,5÷5,3]	4,7 [4,5÷5,2]	NS	4,4 [4,3÷4,6]	4,3 [4,1-4,7]	NS
НОМА-IR (N <4,2)	4,8 [2,6÷7,2]	1,8 [1,1÷3,5]	0,05	1,3[0,6÷1,4]	0,4 [0,2-1,3]	NS
Matsuda (N >3,2)	3,0 [1,9÷4,4]	4,2 [2,3÷6,2]	0,06	4,8[3,6÷8,2]	8,3 [5,6-15,4]	0,07

Используя критерии инсулинорезистентности (ИР) (НОМА-IR >4,2 и ISI Matsuda <3,2), оценили распространенность ИР в выше указанных группах. Частота встречаемости ИР у детей с гипоталамическим ожирением сопоставима с таковой у детей с КЭО (35% и 37% соответственно).

Также была оценена частота встречаемости метаболического синдрома (МС). Критерии, предложенные International Diabetes Federation (IDF, 2007) для подростков: 1) возраст 10-16 лет, 2) артериальная гипертензия: АД сист.  $\geq 130$  мм рт ст или АД диаст.  $\geq 85$  мм рт ст, 3) ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, 4) ХС-ЛПВП  $\leq 1,03$  ммоль/л, 5) ОТ >90-ой перцентили для данного возраста и пола, 6) уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или уровень глюкозы на 120 мин ОГТТ  $\geq 7,8$  ммоль/л. Диагноз МС ставится при наличии ИМТ  $\geq 90$ -ой перцентили для данного возраста и пола + 2 и более из выше перечисленных критериев.

Обращает на себя внимание преобладание частоты встречаемости МС в группе гипоталамического ожирения (85%) по сравнению с группой КЭО (52%), при этом пациенты исследуемых групп достоверно не отличались по степени ожирения (SDS ИМТ 2,74 [2,3÷3,3] и 2,96 [2,7÷3,4] соответственно,  $p < 0,05$ ) на момент обследования.

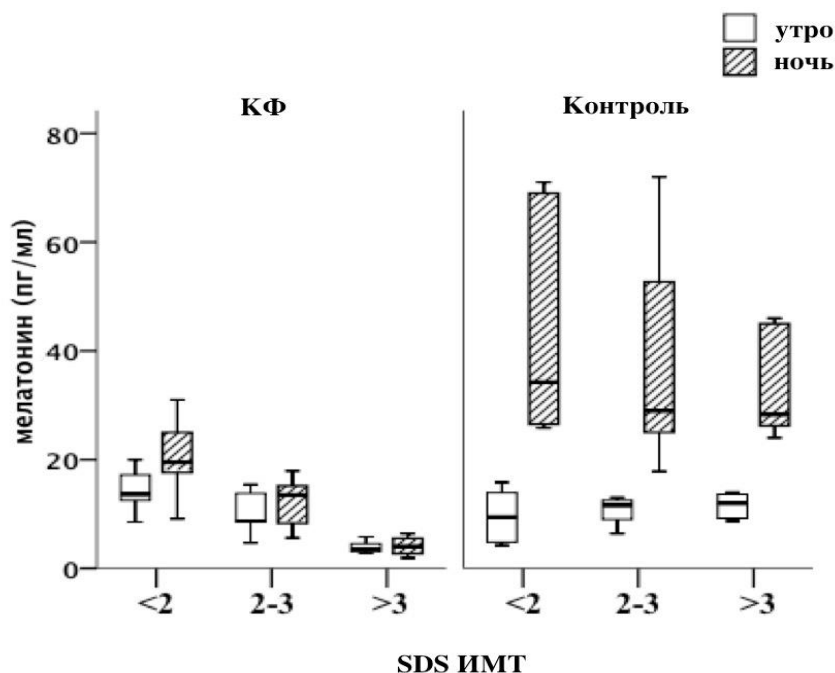
Частота встречаемости НТГ выявлена у 20% детей с гипоталамическим ожирением и сопоставима с частотой встречаемости у детей в группе КЭО – 23%. Также надо отметить, что в группе детей после удаления краниофарингиомы с нормальным весом (SDS ИМТ 0,07 [-0,6÷1,5]) НТГ выявлена у 6% (n=3).

***Секреция мелатонина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы***

С целью изучения суточного ритма секреции мелатонина и гиперсомнии в исследование было включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы, 22м/15д, медиана возраста составила 16,8 лет [9,8÷20,3]. В группу контроля (n =34) вошли дети и подростки с КЭО и нормальным весом, 12м/22д, медиана возраста 13,6 лет [10,9÷16,5]. В каждой группе были выделены 3 подгруппы в зависимости от SDS ИМТ: 1) SDS ИМТ <2; 2) SDS ИМТ 2-3; 3) SDS ИМТ >3.

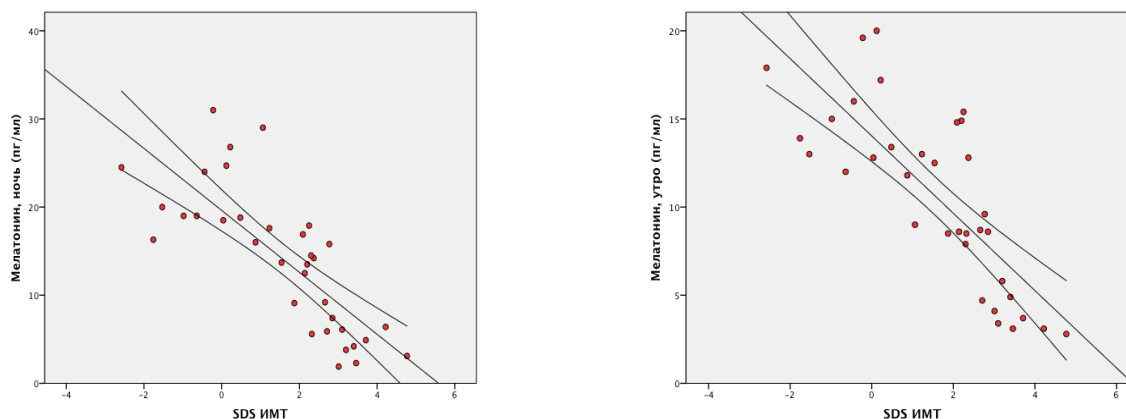
При исследовании степени выраженности дневной сонливости, основанном на использовании ESS, было выявлено, что дети после удаления краниофарингиомы, с выраженной степенью ожирения (SDS ИМТ >3), имели статистически значимо более высокий показатель суммы баллов по ESS ( $p < 0,01$ ), по сравнению с детьми после удаления краниофарингиомы с меньшей степенью ожирения и с нормальным весом (10 [3-17]; 6 [1-14]; 3 [1-8] соответственно). У 11 из 37 (32%) детей после удаления краниофарингиомы показатель суммы баллов достиг 10 по ESS. У 4 из 8 (50%) детей после удаления краниофарингиомы с выраженным ожирением (SDS ИМТ >3) показатель суммы баллов превысил 10 по ESS. Различий показателей суммы баллов по ESS в группе КЭО в зависимости от величины SDS ИМТ выявлено не было, и сумма баллов не превышала нормативных значений.

Обнаружено, что концентрация мелатонина ночью у всех пациентов после удаления КФ статистически значительно ниже -  $14,8 \pm 8,4$  пг/мл, чем у пациентов с КЭО -  $40,7 \pm 19,1$  пг/мл,  $p < 0,001$ . Уровень утреннего мелатонина в слюне у детей с краниофарингиомой и выраженным ожирением был достоверно ниже, чем у детей с КЭО в аналогичной подгруппе ( $3,7 \pm 1,2$  пг/мл и  $11,5 \pm 2,5$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис. 7). Концентрация ночного мелатонина у детей с КФ имеет достоверную отрицательную корреляционную связь с показателями выраженности дневной сонливости (суммы баллов по ESS),  $r = -0,42$ ,  $p = 0,001$ .



**Рисунок 7. Концентрация мелатонина в слюне утром и ночью у детей после удаления краниофарингиомы и у детей с КЭО с разделением на подгруппы в зависимости от показателя SDS ИМТ**

В группе детей с краниофарингиомой мы получили достоверно отрицательную корреляционную связь между SDS ИМТ и уровнем мелатонина в слюне утром и ночью, коэффициент корреляции соответственно (утро:  $r = -0,7$ ,  $p=0,0001$ ; ночь:  $r = -0,8$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 8). В группе КЭО корреляционной связи между SDS ИМТ и уровнем мелатонина утром и ночью получено не было.



**Рисунок 8. Совместное распределение величины SDS ИМТ и концентрации мелатонина в слюне утром и ночью у детей после удаления КФ**

Концентрация мелатонина днем статистически не отличалась у детей после удаления краниофарингиомы и контрольных пациентов. При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой связи между дневным уровнем мелатонина с показателем SDS ИМТ и диагнозом.

Не было выявлено статистически значимых различий между концентрацией мелатонина в слюне, собранной утром у контрольных пациентов с нормальным весом и средней степенью ожирения и пациентов после удаления краниофарингиомы с нормальным весом и средней степенью ожирения.

### Выводы

1. Распространенность гипоталамического ожирения у детей и подростков после операционного вмешательства по поводу краниофарингиомы составляет 30%.
2. После удаления краниофарингиомы гипоталамическое ожирение достоверно чаще развивается при интра-экстравентрикулярной локализации опухоли (40%), транскраниальном доступе при проведении оперативного вмешательства (90%) и при наличии поражения гипоталамической области (75%).
3. При ретроспективном анализе антропометрических данных было выявлено, что у всех детей с краниофарингиомой прогрессирующее снижение темпов роста наблюдается с седьмого месяца жизни; прогрессирующее увеличение веса у детей с повреждением гипоталамической области (в отличие от детей с краниофарингиомой без повреждения гипоталамуса) отмечается после пяти лет жизни.

4. Детей с краниофарингиомой и гипоталамическим повреждением при сопоставимых показателях SDS ИМТ отличают достоверно более выраженная гиперлептинемия, а также гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (тенденция к достоверности различий) при сравнении с детьми с краниофарингиомой без повреждения гипоталамуса.
5. У детей с гипоталамическим ожирением после удаления краниофарингиомы частота встречаемости метаболического синдрома составила 85%, что достоверно превышает частоту указанных нарушений у детей с КЭО (52%).
6. У детей и подростков после удаления краниофарингиомы выявлены выраженные нарушения липидного обмена вне зависимости от ИМТ: дислипидемия выявлена у 90% детей с гипоталамическим ожирением и у 77% детей с нормальным весом.
7. У детей после удаления краниофарингиомы выявлено нарушение суточного ритма секреции мелатонина, которое выражается в снижении концентрации ночного и утреннего мелатонина и имеет обратную корреляционную связь со степенью ожирения и степенью выраженности дневной сонливости.

### **Практические рекомендации**

У всех детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу краниофарингиомы, помимо общепринятых исследований, направленных на выявление нарушений гипоталамо-гипофизарных функций, необходимо проведение регулярного обследования показателей липидного обмена и назначение гипохолестериновой диеты в ранние сроки после операции, независимо от показателей ИМТ.

Все дети и подростки после удаления краниофарингиомы относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что требует соответствующего объема и сроков динамического наблюдения.

Интра-экстравентрикулярная локализация опухоли, транскраниальный доступ при оперативном вмешательстве, гипоталамическое повреждение, прогрессирующее увеличение веса (при повреждении гипоталамической области) после пяти лет жизни, повышенный SDS ИМТ на момент постановки диагноза являются важными прогностическими факторами риска развития ожирения у детей с краниофарингиомой, что позволит в ранние сроки после операции скорректировать питание и образ жизни.

Снижение темпов роста ребенка с седьмого месяца жизни может быть одним из ранних симптомов краниофарингиомы и требует проведения обследования.

В дальнейшем перед врачами открывается перспектива применения мелатонина для коррекции гиперсомнии и, возможно, гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы. Для подтверждения эффективности и безопасности использования мелатонина у детей необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

### Список публикаций

1. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А. Патологические механизмы, клинические проявления и методы лечения гипоталамического ожирения // Проблемы эндокринологии. – 2011. - №2. – С. 39-45.
2. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А. Оценка секреции инсулина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы // Материалы XI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - М., 2011. - С. 346.
3. Elena Pyina, Nataly Strebkova, Elvira Kuznetsova, Valentina Peterkova. A case of 10-year-old girl with intact hypothalamic-pituitary functions after radical resection of craniopharyngioma // Poster presentation at the 50th Annual Meeting of the ESPE – Glasgow, 2011. - P. 231 (P2-d1-737).
4. Ильина Е.Ю. Роль лептина и инсулина в патогенезе гипоталамического ожирения у детей и подростков с краниофарингиомой // IV Международный Молодежный Медицинский Конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011»: Сб. науч. работ. - С-Пб, 2011. - С. 376.
5. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А., Кузнецова Э.С. Краниофарингиома у детей и подростков // Ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному»: Сб. науч. работ. - Москва, 2011. - С. 40-45.
6. Elena Pyina; Nataly Strebkova; Valentina Peterkova. Hypothalamic obesity following treatment of pediatric craniopharyngioma // 2nd ENEA (European Neuroendocrine Association) Workshop. – Munich, 2011. - P58.
7. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А., Кузнецова Э.С, Петеркова В.А. Краниофарингиомы у детей и подростков: диагностика и лечение // Вопросы современной педиатрии. – М., 2011. - №6 (том 10). – С. 12-15
8. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А.. Полная сохранность гипоталамо-гипофизарных функций после удаления краниофарингиомы // Научно-практическая конференция «Аспирантские и докторантские чтения: дерзания нового времени – поиск инноваций»: Сб. науч. работ. - Москва, 2012. – С. 84.
9. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А., Петеркова В.А. Суточный ритм секреции мелатонина и гиперсомния у детей и подростков после удаления краниофарингиомы // VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» - Москва, 2012 – С. 556.
10. Elena Pyina; Nataly Strebkova; Valentina Peterkova. Melatonin deficiency and disrupted circadian rhythms in pediatric survivors of craniopharyngioma // Poster presentation at the 51th Annual Meeting of the ESPE – Leipzig, 2012. - P. 230 (P2-d2-743).
11. Ильина Е.Ю., Стребкова Н.А., Петеркова В.А. Секреция мелатонина и гиперсомния у детей и подростков после удаления краниофарингиомы // Вопросы современной педиатрии. – М., 2012. - №5 – принято в печать

## Список сокращений

**КФ** - краниофарингиома

**ГО** – гипоталамическое ожирение

**КЭО** – конституционально-экзогенное ожирение

**Гт** – гипоталамическое поражение

**АД** - артериальное давление

**ИР** - инсулинорезистентность

**ИРИ** - иммунореактивный инсулин

**ИФР-1** - инсулиноподобный фактор роста типа 1

**ИМТ**- индекс массы тела

**НТГ** - нарушенная толерантность к глюкозе

**ОГТТ** - стандартный пероральный глюкозотолерантный тест

**МС** – метаболический синдром

**СТГ** - соматотропный гормон

**ТГ** – триглицериды

**ХС**- холестерин

**ХС-ЛПВП** - холестерин липопротеидов высокой плотности

**ХС-ЛПНП** - холестерин липопротеидов низкой плотности

**SDS** - standard deviation score