

На правах рукописи

**Целовальникова Татьяна Юрьевна**

**Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у лиц,  
перенесших в детстве комплексное лечение по поводу опухолей задней  
черепной ямки и лейкозов**

14.01.02 - Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

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:** **Зилов Алексей Вадимович**  
кандидат медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Демидова Татьяна Юльевна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой эндокринологии  
лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Белая Жанна Евгеньевна**  
доктор медицинских наук, заведующая  
отделением нейроэндокринологии и  
остеопатий ФГБУ «НМИЦ  
эндокринологии» Минздрава России

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

**ОБЩАЯ****ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ****Актуальность работы**

Благодаря современным протоколам лечения, несмотря на прогрессивный рост онкологической заболеваемости среди детей и подростков, наблюдается увеличение выживаемости лиц детского возраста с онкологической патологией: пятилетняя выживаемость таких пациентов выросла с 58% в середине 70-х гг. до 83% в 2005-2011 гг. (American Cancer Society, 2016).

Среди злокачественных новообразований у детей в России (0-14 лет) в настоящее время лидирующую позицию занимают гемобласты (44,4%, на первом месте - острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (24,47%)), далее следуют злокачественные новообразования головного мозга и других отделов центральной нервной системы (18,8%), из них наиболее часто встречается медуллобластома (Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., 2017).

Применяемый в настоящее время комплексный подход в лечении онкологических заболеваний у детей, включающий в себя хирургический метод (для солидных опухолей), полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ), наряду с увеличением продолжительности жизни неизбежно приводит к развитию различных отдаленных последствий, в том числе и со стороны эндокринной системы.

Наиболее распространенным эндокринным нарушением является дефицит гормона роста (ДГР). Относительный риск (ОР) развития этой патологии у пациентов, перенесших лечение опухолей головного мозга в детстве выше в 277,8 раз по сравнению со здоровой популяцией (Gurney J. G. et al., 2003). ДГР приводит к отставанию в росте, что неизбежно затрудняет психологическую и социальную адаптацию пациентов и снижает качество их жизни. Помимо ДГР отрицательный вклад в замедление ростовых процессов у этих пациентов вносят некомпенсированный гипотиреоз, преждевременное половое развитие, повреждение ростовых зон позвоночника в результате краниоспинального облучения (КСО) в сочетании с ПХТ, а также прием глюкокортикоидов и недостаточное питание.

Пациенты, перенесшие химиолучевое лечение в детском возрасте, находятся в группе риска по развитию сердечно-сосудистой патологии (Armstrong G. T. et al., 2015). И этот риск увеличивается у лиц, имеющих метаболические нарушения. По результатам крупного исследования Childhood Cancer Survivor Study было выявлено, что ОР этих изменений у пациентов после лечения ОЛЛ и медуллобластомы в детстве значимо выше по сравнению с контрольной группой (Meacham L. R. et al., 2010). В крупном отечественном исследовании у детей с ДГР была выявлена высокая распространенность дислипидемии (58%), а применение у них препарата рекомбинантного ГР (рГР) приводило к нормализации липидного обмена (Волеводз Н.Н., 2005).

На сегодняшний день накапливается все больше данных по последствиям проведенной химиолучевой терапии злокачественных новообразований в детском возрасте. Однако в большинстве исследований анализируются смешанные группы больных, что затрудняет оценку влияния терапии отдельно взятой патологии и протокола лечения. В нашей стране также проведено несколько подобных исследований по влиянию противоопухолевой терапии в детстве на эндокринную систему (Халиль Е. Ф. и соавт., 2010; Боброва Е. И. и соавт., 2014; Винокуров А. А. и соавт., 2012; Губернаторова Е. Е. и соавт., 2013; Юдина А. Е. и соавт., 2016). Изучению отдаленных эндокринных последствий комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга у детей посвятила свою работу Мазеркина Н.А. (Мазеркина Н. А., 2008). Однако в задачи автора не входила оценка состояния эндокринной системы у взрослых после перенесенного химиолучевого лечения в детстве.

В настоящей работе впервые в России проведено исследование распространенности ДГР и метаболических нарушений у взрослых лиц в исходе двух разных вариантов химиолучевой терапии, проведенных в детском возрасте.

**Цель исследования:** Оценить распространенность и степень дефицита гормона роста, нарушений липидного и углеводного обменов, массы тела у лиц,

перенесших комплексное лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки и острого лимфобластного лейкоза в детстве.

Для реализации указанной цели были сформулированы следующие задачи:

1) Определить распространенность недостаточности гормона роста (ГР) у взрослых пациентов после лечения по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки (ЗО ЗЧЯ) в детстве.

2) Исследовать влияние возраста на момент лечения и дозы лучевой терапии на изменения ростовых показателей.

3) Рассчитать риск развития нарушений роста в зависимости от возраста на момент лечения, дозы лучевой терапии и схемы полихимиотерапии.

4) Изучить распространенность нарушений липидного и углеводного обменов, массы тела у взрослых пациентов после лечения по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки и острого лимфобластного лейкоза в детстве.

5) Рассчитать риск развития нарушений липидного и углеводного обменов, изменений массы тела в зависимости от схемы проведенного лечения.

### **Научная новизна проведенного исследования**

В данной работе впервые в России проведено исследование распространенности ДГР и метаболических нарушений у взрослых лиц, перенесших в детстве комплексное лечение ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, дана подробная клиничко-лабораторная характеристика нарушений роста, а также метаболических расстройств.

Впервые в отечественной практике разработана прогностическая модель развития ДГР после лечения ЗО ЗЧЯ. Проведено сравнение двух стимуляционных тестов для диагностики ДГР (проба с инсулиновой гипогликемией (ИГГ) и проба с глюкагоном) и предложен алгоритм действий для диагностики вышеуказанного состояния.

Проведена оценка риска развития ДГР и метаболических нарушений в зависимости от схемы химиолучевой терапии.

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

1) Распространенность ДГР после лечения ЗО ЗЧЯ в детстве крайне высока и достигает 69%.

2) Основным фактором риска нарушений роста является возраст на момент лечения: чем младше ребенок на момент проведения химиолучевого лечения, тем ниже его конечный рост и меньше вероятность достижения целевого роста.

3) За счет большей дозы облучения и вовлечения в область влияния ЛТ не только головного мозга, но и позвоночника КСО ЗО ЗЧЯ в дозе  $34,9 \pm 1,6$  Гр оказывает более пагубное воздействие на ростовые показатели, чем краниальное облучение (КО) в дозе  $12,7 \pm 2$  Гр, применяемое при лечении ОЛЛ. После терапии ЗО ЗЧЯ как абсолютный, так и относительный риски недостижения целевого роста выше, чем после терапии ОЛЛ.

4) Уровень триглицеридов (ТГ) был выше, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже у пациентов группы ЗО ЗЧЯ, чем в контрольной группе. ОР дислипидемии выше после лечения ЗО ЗЧЯ, чем после лечения ОЛЛ, что, вероятно, обусловлено наличием ДГР, часто встречающегося у пациентов группы ЗО ЗЧЯ. Нарушения углеводного обмена были мало распространены в обеих группах. После лечения ОЛЛ индекс массы тела (ИМТ), индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) выше, чем после лечения ЗО ЗЧЯ, что может быть связано с применением больших доз препаратов глюкокортикоидов, более ранним возрастом лечения и более длительным периодом наблюдения. ОР повышения индекса НОМА-IR, ИМТ выше у лиц, перенесших лечение ОЛЛ, чем у тех, кто лечился по поводу ЗО ЗЧЯ.

**Практическая значимость**

1) Описаны основные клинико-лабораторные характеристики нарушений роста, метаболических изменений у взрослых, развивающиеся после химиолучевого лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, проведенного в детстве.

2) Выявлена высокая распространенность ДГР и отставания в росте у пациентов после лечения ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ, а также различных метаболических нарушений, что диктует необходимость постоянного наблюдения эндокринологом пациентов, перенесших химиолучевую терапию ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ в детстве, с целью своевременной диагностики и коррекции ДГР и метаболических нарушений (дислипидемии, нарушений углеводного обмена, ожирения).

3) На основании выявленных факторов риска построена прогностическая модель, которая позволяет рассчитать вероятность развития ДГР у конкретного пациента, перенесшего лечение ЗО ЗЧЯ.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования применяются в работе Клиники эндокринологии Университетской Клинической Больницы №2, а также в учебном процессе на кафедре эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Апробация работы и публикации**

Апробация работы состоялась на научной конференции кафедры эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 06 июня 2017 г.

Результаты работы были представлены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях: в виде устных докладов - на «I Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи», Москва, 2013 г.; на «IV Ежегодной конференции «Актуальные вопросы клинической эндокринологии», Москва, 2015 г.; на «Заседании общества молодых эндокринологов ЭНЦ «Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний от детского возраста до взрослого», Москва, 2016 г.; на «4-м конгрессе Европейского общества молодых эндокринологов (EYES)», Москва, 2016 г.; на «8-м конгрессе Международного общества по изучению гормона роста и ИФР-1», Тель-Авив, 2016 г.; на «V Ежегодной конференции

«Актуальные вопросы клинической эндокринологии», Москва, 2016 г.; на «Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2017 г.; в виде постерных докладов – на «I Молодежном международном форуме медицинских наук «Medways», Москва, 2012 г.; на «III Всероссийской конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни», Москва, 2012 г.; на «Первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века», Москва, 2013 г.; на «Конгрессе по программированию ожирения», Кембридж, Великобритания, 2013 г.; на «81-м конгрессе Европейского общества по изучению атеросклероза», Лион, 2013 г.; на «Европейском конгрессе эндокринологов», Копенгаген, 2013 г.; на «56-м Ежегодном симпозиуме Немецкого эндокринологического общества» Дюссельдорф, 2013 г.; на «Конгрессе Российской Ассоциации Радиологов», Москва, 2014 г.; на «Конгрессе Эндокринологического Общества», Чикаго, 2014 г.; на «Европейском конгрессе эндокринологов», Вроцлав, 2014 г.; на «Конгрессе Общества эндокринологии», Ливерпуль, 2014 г.; на «II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2014 г.; на «VII Всероссийском конгрессе эндокринологов», Москва, 2016 г.; на «85-м конгрессе Европейского общества по изучению атеросклероза», Прага, 2017 г.

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен патент №2620541 на изобретение «Способ прогнозирования недостаточности гормона роста у пациентов после проведенной в детстве лучевой и полихимиотерапии опухолей задней черепной ямки».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов,

практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа изложена на 190 страницах, содержит 32 таблицы, 60 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 294 отечественных и зарубежных источника.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 65 пациентов, перенесших терапию по поводу ЗО ЗЧЯ (основная группа) и ОЛЛ (группа сравнения) в детстве (в возрасте  $\leq 15$  лет) с длительностью ремиссии более 2 лет. Рецидив основного заболевания, тяжелая сопутствующая соматическая патология, беременность, лактация рассматривались нами как критерии исключения. Перед включением в исследование у всех пациентов, имеющих гипотиреоз, гипогонадизм, была достигнута медикаментозная компенсация этих состояний.

В основную группу вошло 40 человек после лечения ЗО ЗЧЯ. Первым этапом лечения у них было оперативное удаление опухоли. Далее всем была проведена ЛТ в комбинации с ПХТ и без нее (4 пациента). В качестве группы сравнения в исследование было включено 25 лиц после лечения ОЛЛ в детстве. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Характеристика пациентов групп ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.

	<b>ЗО ЗЧЯ N=40</b> <b>Me [25; 75]</b> <b>(Мин.-Макс.)</b> 19 женщин, 21 мужчина	<b>ОЛЛ N=25</b> <b>Me [25; 75]</b> <b>(Мин.-Макс.)</b> 16 женщин, 9 мужчин	<b>p</b>
Возраст на момент обследования, лет	19 [17; 21,8] (16-27)	21 [18; 24] (16-30)	0,163
Возраст на момент проведения химиолучевого лечения, лет	11 [9;14] (3-15)	8 [4; 9] (1-13)	<b>&lt;0,001</b>
Период наблюдения, лет	7 [3,3; 10,8] (2-18)	13 [10; 18] (7-27)	<b>&lt;0,001</b>
Лучевая терапия	КСО - 34,9 $\pm$ 1,6 Гр буст на ЗЧЯ - 51,3 $\pm$ 9,2 Гр	КО 12,7 $\pm$ 2 Гр	<b>&lt;0,001</b>
Полихимиотерапия	1) М-2000 – 20: цикловая ПХТ – 7, поддерживающая ПХТ – 13; 2) НИТ-2000 - 9; 3) НИТ-91 - 5; 4) РО-CNS-02 – 1; 5) РО-CNS-03 – 1; Не получали ПХТ - 4	1) ALL-BFM-90 – 23; 2) ALL-MB-2002 – 2	-

Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и группой сравнения (6 мужчин, 10 женщин, возраст 20 лет [18; 24]).

### **Клинические методы исследования**

Оценка физического развития: для оценки целевого конечного роста использовалась следующая формула -  $(\text{рост отца} + \text{рост матери} \pm 12,5) : 2$  (см), предложенная Price D. A., Ranke M. B., и его Standart Deviation Score (SDS); была рассчитана разница между SDS достигнутого конечного роста и SDS целевого роста; ИМТ, рассчитывали по формуле -  $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$  (кг/м<sup>2</sup>); окружность талии (ОТ) в см; окружность бедер (ОБ) в см; соотношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ).

### **Лабораторные методы исследования**

В настоящее время, согласно международным клиническим рекомендациям, для диагностики ДГР у взрослых лиц в качестве «золотого стандарта» применяют пробу с ИГГ, также в качестве альтернативного применяют тест с глюкагоном. В нашем исследовании для диагностики ДГР проводилась проба с ИГГ. Кроме того, для сравнения была проведена проба с глюкагоном. Критерии диагностики ДГР у взрослых описаны в ряде зарубежных клинических рекомендаций. Согласно консенсусу Growth Hormone Research Society от 2007 г., у взрослых лиц при пике выброса ГР в пробе с ИГГ или в пробе с глюкагоном менее 3 нг/мл можно говорить о недостаточности ГР (Ho K. K. Y., 2007). По клиническим рекомендациям American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) от 2009 г. (Cook D.M. et al., 2009), а также The Endocrine Society (США) от 2011 г. (Molitch M.E. et al., 2011) это нарушение у взрослых пациентов диагностируют при пике выброса ГР в пробе с ИГГ менее 5 нг/мл, в пробе с глюкагоном менее 3 нг/мл. В нашем исследовании мы пользовались критериями диагностики дефицита ГР для старшей возрастной группы, описанными в клинических рекомендациях Growth Hormone Research Society от 2007 г. (Ho K. K. Y., 2007).

У всех пациентов был определен уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Для того, чтобы оценить и сравнить ИФР-1 между группами был рассчитан SDS ИФР-1 (Bidlingmaier M. et al., 2014).

У всех пациентов были исследованы:

1. Глюкоза плазмы крови натощак и в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) с 75 г глюкозы сухого вещества. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась по критериям ВОЗ (1999-2013 гг.);

2. Липидный спектр: общий холестерин (ОХС), ТГ, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП. Для лиц младше 18 лет применялись «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков» 2013 г. (Васюкова О. В., 2013). Для лиц старше 18 лет - критерии ААСЕ от 2012 г. (Jellinger P. S. et al., 2012);

3. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОМА-IR  $>2,7$  расценивался как инсулинорезистентность).

### **Статистические методы исследования**

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA).

Данные представлены в виде  $Me [25; 75]$ , где  $Me$  – медиана, а 25 и 75 – первый и третий квартили, а также в отдельных случаях в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение.

Для анализа характера распределения числовых показателей рассчитаны коэффициенты асимметрии и эксцесса. Доверительные границы к частоте рассчитаны на основе биномиального распределения. Статистическую значимость различия частот в группах рассчитывали при помощи критерия «Хи-квадрат» (для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера). Ввиду небольшого размера групп применяли непараметрические методы. Средние ранги в двух группах сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни. Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала-Уоллиса; множественные сравнения между группами проводились с

использованием критерия Данна. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Связь между истинно числовыми показателями анализировали при помощи расчета коэффициента корреляции ( $r$ ) и построения рисунка совместного распределения. Методику прогнозирования развития ДГР создавали при помощи многомерного линейного регрессионного анализа. Точность методики оценивали при помощи ROC-кривой.

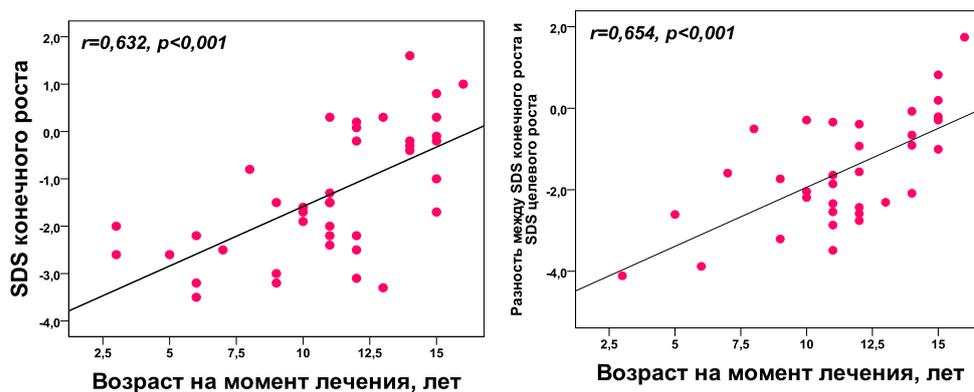
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ В ДЕТСТВЕ

#### 1.1 Нарушения роста

SDS конечного роста пациентов с ЗО ЗЧЯ (-1,6 [-2,5; -0,2]) был меньше по сравнению с таковым у лиц из группы контроля (0,4 [0,01; 1,1]) ( $p < 0,001$ ), также эти пациенты имели большую разницу между SDS достигнутого конечного роста и SDS целевого роста (-1,7 [-2,6; -0,4]) по сравнению с контрольной группой (0,1 [-0,1; 0,7]) ( $p < 0,001$ ).

Выявлено, что возраст на момент лечения - основной фактор, влияющий на SDS конечного роста ( $r = 0,632$ ,  $p < 0,001$ ) и на разницу между SDS достигнутого конечного роста и SDS целевого роста ( $r = 0,654$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** - Зависимость SDS конечного роста и разности между SDS конечного роста и целевого роста от возраста на момент лечения у пациентов группы ЗО ЗЧЯ.

Пациенты, пролеченные по поводу ЗО ЗЧЯ в старшем возрасте, чаще достигали целевого роста, чем те, кто лечился в младшем возрасте ( $p=0,02$ ). Своего целевого роста достигли все участники контрольной группы, в то время как в группе ЗО ЗЧЯ таких пациентов было только 38% (13 из 40 человек) ( $p<0,001$ ).

## 1.2 Недостаточность гормона роста

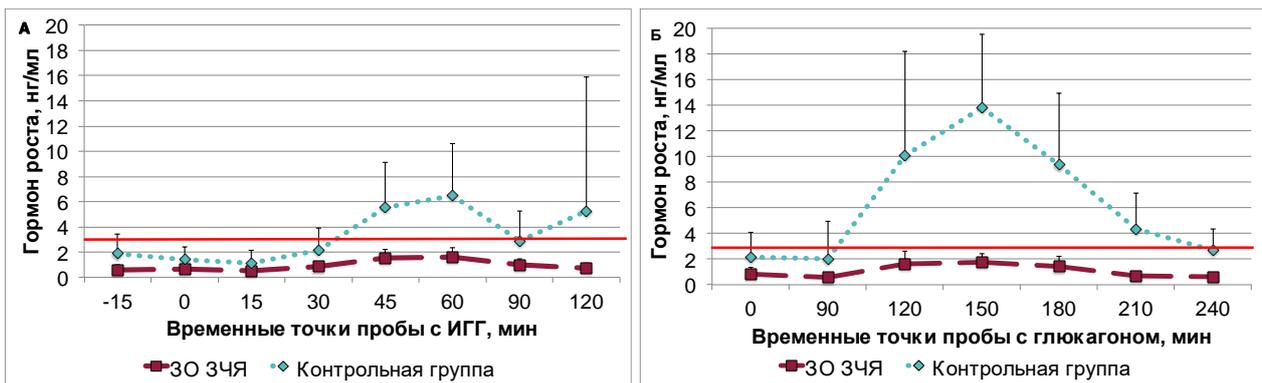
### 1.2.1 Результаты пробы с инсулиновой гипогликемией

ДГР по пробе с ИГГ был выявлен у 20 из 29 пациентов группы ЗО ЗЧЯ (69%; 95% доверительный интервал (ДИ): 52,8%-82,1%), что значительно больше, чем в контрольной группе (ДГР выявлен у 2 из 10 человек; 20%) ( $p=0,01$ ).

### 1.2.2 Результаты пробы с глюкагоном

В пробе с глюкагоном ДГР был выявлен у 19 из 26 пациентов группы ЗО ЗЧЯ, что составило 73,1% (95% ДИ: 56,4%-85,7%), в контрольной группе ДГР не обнаружен ни у одного из обследованных лиц ( $p<0,001$ ).

Максимальный пик выброса ГР на фоне стимуляции в обеих пробах у пациентов группы ЗО ЗЧЯ не превышал 11,7 нг/мл, в то время как у здоровых лиц он достигал 47,4 нг/мл (рисунок 2).



**Рисунок 2** - Средний уровень ГР ( $\pm$ стандартная ошибка среднего) (нг/мл) в группе ЗО ЗЧЯ (бордовая штриховая линия) и в контрольной группе (зеленая штриховая линия) в пробе с ИГГ (А) и в пробе с глюкагоном (Б). Красная линия – пороговое значение (3 нг/мл), при превышении которого дефицит ГР исключается.

При сравнении двух стимуляционных тестов было выявлено, что проба с глюкагоном дает большое количество ложноотрицательных диагнозов (19,05%) и ее чувствительность составляет 81,25%, специфичность 80%.

Лечение рГР получили только 5 пациентов группы ЗО ЗЧЯ в детстве (3 мальчика и 2 девочки), никто из них не достиг целевого роста.

### **1.3 Прогнозирование развития недостаточности гормона роста после химиолучевой терапии злокачественных опухолей задней черепной ямки в детстве**

В нашей работе при помощи корреляционного анализа были выделены наиболее значимые факторы, связанные с развитием ДГР (рост отца (см), длительность ремиссии (лет), ИФР-1 (нг/мл)), они были включены в прогностическую модель, которая была построена при помощи многофакторного анализа по методу линейной регрессии:

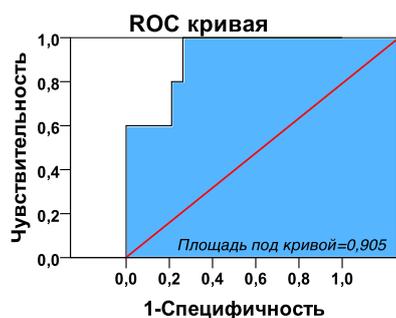
*ПРОГНОЗ вероятности развития ДГР = 4,323+«ИФР-1»×0,00203–«длительность ремиссии»×0,03055–«рост отца»×0,01806.*

В качестве примера рассмотрим пациента, пролеченного по поводу медуллобластомы, у которого ИФР-1 – 345 нг/мл, ремиссия - 7 лет и рост отца – 183 см. Прогноз составит:  $4,323+345\times 0,00203-7\times 0,03055-183\times 0,01806=1,505$ . Согласно таблице 2, полученное значение 1,505 попадает в категорию более 1,2, т.е. прогноз развития ДГР для этого пациента составляет 54,55%.

**Таблица 2** - Перевод величины прогноза и вероятность наличия ДГР.

Величина прогноза	Вероятность наличия ДГР
<1,2	100%
>1,2	54,55%

Площадь под кривой составляет 90,5%, что говорит о том, что методика весьма качественная: повышение чувствительности соотносится с сохранением высокой специфичности (рисунок 3).



**Рисунок 3** - ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность модели прогнозирования ДГР у пациентов с 3О ЗЧЯ. Площадь под кривой 90,5%.

#### 1.4 Метаболические нарушения

В группе 3О ЗЧЯ из 40 у 18 человек ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> (45,0%; 95% ДИ: 31,5%-59,1%), у 4 - ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> (10,0%; 95% ДИ: 4,2%-20,4%), ожирения выявлено не было. У 2 мужчин было выявлено увеличение ОТ > 94 см и у 1 женщины ОТ > 80 см, что можно интерпретировать как абдоминальное ожирение.

Выявлена слабая обратная связь между возрастом на момент лечения и ИМТ ( $r = -0,327$ ,  $p = 0,04$ ), такая же связь обнаружена и между уровнем базального ГР, измеренного во время обследования, и ИМТ (на момент обследования) ( $r = -0,397$ ,  $p = 0,018$ ). ОТ/ОБ у женщин с 3О ЗЧЯ 0,79 [0,71; 0,82] был выше, чем у здоровых лиц 0,69 [0,67; 0,72] ( $p = 0,01$ ).

У 20 из 40 пациентов после лечения 3О ЗЧЯ (50%; 95% ДИ: 36,1%- 63,9%) выявлены атерогенные нарушения липидного спектра. У пациентов с дислипидемией не обнаружено статистически значимых отличий по полу и возрасту. На нарушения липидного обмена не влияли ПХТ, ДГР, ЛТ.

Нами получена обратная связь ОХС и ЛПНП с уровнем ИФР-1 ( $r = -0,398$ ,  $p = 0,018$  в обоих случаях).

По результатам ПГТТ у троих участников (1 мужчина, 2 женщины) было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе.

Превышение индекса НОМА-IR > 2,7 было выявлено только у 4 из 24 пациентов (1 мужчина и 3 женщины) (16,7%; 95% ДИ: 7,1%-32,4%). При этом обнаружена связь между индексом НОМА-IR и ИМТ ( $r = 0,336$ ,  $p = 0,034$ ).

Статистически значимой связи индекса НОМА-IR с показателями липидного спектра, возрастом на момент обследования и на момент лечения, полом, конечным ростом, дозой ЛТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ГР, ИФР-1 не выявлено.

## **2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В ДЕТСТВЕ**

### **2.1 Нарушения роста**

В группе ОЛЛ SDS конечного роста составил  $-0,2$   $[-0,9; 0,6]$ , что значительно ниже, чем в контрольной группе  $0,4$   $[0,01; 1,1]$  ( $p=0,009$ ).

Лишь 9 из 23 (73,9%; 95% ДИ: 56,3%-86,8%) пациентов с ОЛЛ достигли своего целевого роста, в то время, как в контрольной группе своего целевого роста достигли все участники исследования ( $p=0,031$ ). Выявлена обратная связь между возрастом на момент лечения и достижением целевого роста ( $r=-0,415$ ,  $p=0,049$ ): чем младше пациент на момент проведения химиолучевой терапии, тем меньше вероятность достижения целевого роста.

Медиана SDS ИФР-1 у взрослых пациентов после лечения ОЛЛ составила  $0,2$   $[-0,3; 1,6]$  и от контрольной группы статистически значимо не отличалась.

### **2.2 Метаболические нарушения**

В обследованных группах выявлены недостаточная масса тела у 5 человек (20,0%; 95% ДИ: 9,4%-36,1%), избыточный вес – у 4 (16,0%; 95% ДИ: 6,8%-31,2%). Ожирение было зарегистрировано у 3 пациентов (12,0%; 95% ДИ: 4,5%-26%): у двоих – ожирение 1 ст., у одного – 3 ст. У 1 мужчины и 5 женщин выявлено абдоминальное ожирение (ОТ у женщин  $>80$  см, у мужчин  $>94$  см), при этом ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> имели только два пациента, а у остальных этот показатель лежал в диапазоне 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Не было выявлено связи между возрастом на момент лечения и возрастом на момент обследования с ИМТ, также на ИМТ не влиял уровень ГР, ИФР-1.

Дислипидемия диагностирована у 7 из 19 обследованных (36,8%; 95% ДИ: 20,3%-56,6%). Статистически значимых связей между наличием дислипидемии и уровнем ГР или ИФР-1 обнаружено не было. Выявлена обратная связь между

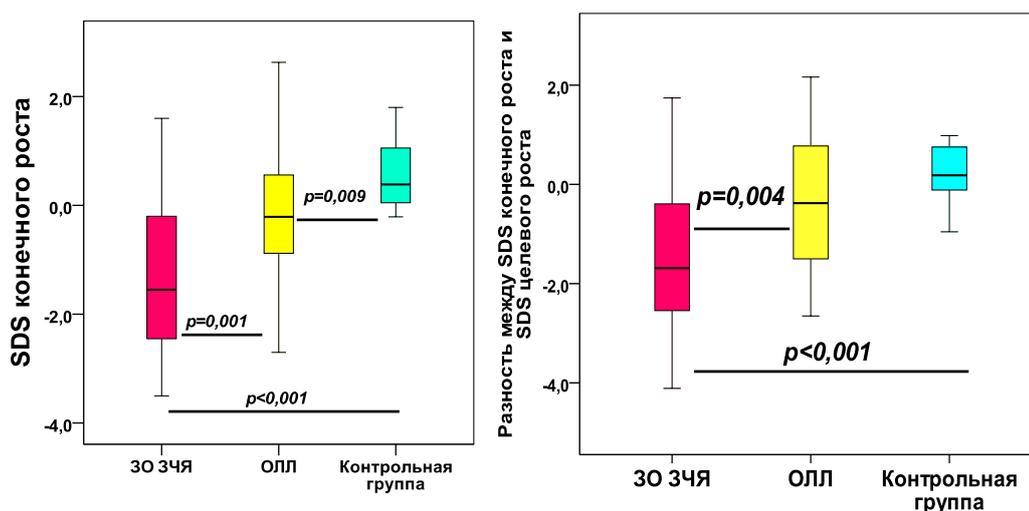
ГР и ТГ ( $r=-0,549$ ,  $p=0,042$ ), а также между ИФР-1 и индексом атерогенности ( $r=-0,591$   $p=0,026$ ).

По данным ПГТТ только у одной пациентки с ожирением 3 ст. диагностирована нарушенная гликемия натощак. Индекс НОМА-IR по группе в целом составил 3,3 [1,5; 5,4]. У 10 из 15 пациентов (66,7%; 95% ДИ: 44,9%-83,7%) этот показатель был более 2,7. Статистически значимых связей индекса НОМА-IR с показателями липидного спектра, возрастом, полом, ГР, ИФР-1 не обнаружено.

### 3. СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА В ДЕТСТВЕ

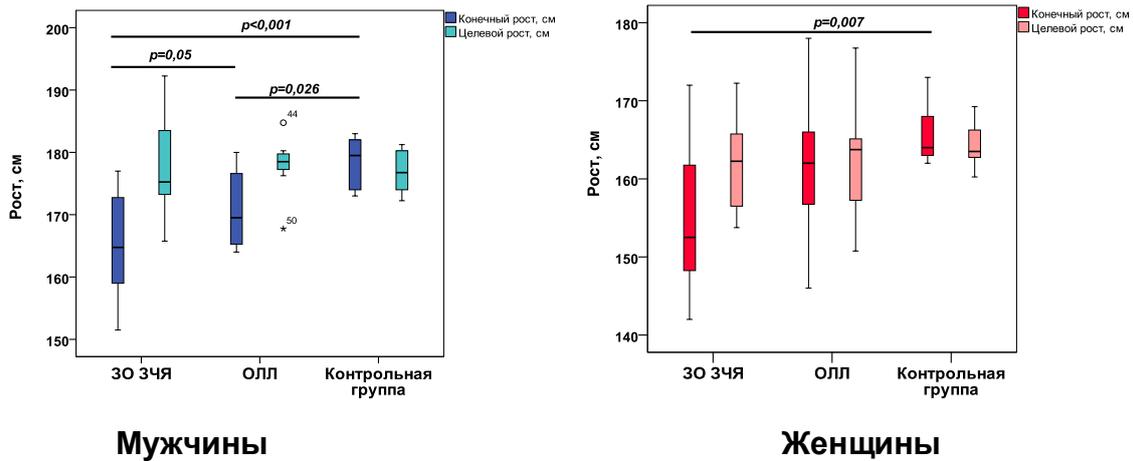
#### 3.1 Нарушения роста

Среди трех обследованных нами групп (ЗО ЗЧЯ, ОЛЛ, контрольная группа) наименьшее значение SDS конечного роста было зарегистрировано в группе ЗО ЗЧЯ (-1,6 [-2,5; -0,2]). Кроме того, пациенты с ЗО ЗЧЯ имели большую разницу между SDS достигнутого конечного роста и SDS целевого роста (-1,7 [-2,6;-0,4]) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (-0,3 [-1,6; 0,8]) ( $p=0,004$ ) и с группой контроля (0,1 [-0,1; 0,7]) ( $p<0,001$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4** - SDS конечного роста и разность между SDS конечного роста и целевого роста в группах ЗО ЗЧЯ (n=40), ОЛЛ (n=25) и контрольной группе (n=16).

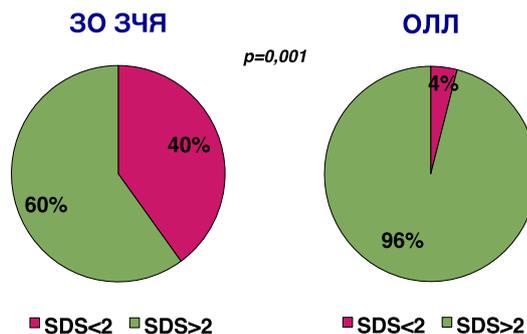
Конечный рост мужчин группы ЗО ЗЧЯ был ниже (164 см [157,5; 172,8]), чем в группе ОЛЛ ([170 см [165,3; 176,6]) ( $p=0,05$ ) и в контрольной группе (179,5 см [173,8; 182,3]) ( $p<0,001$ ); мужчины группы ОЛЛ оказались ниже мужчин контрольной группы ( $p=0,026$ ). Конечный рост женщин после лечения ЗО ЗЧЯ (152,5 см [148; 164]) был существенно ниже по сравнению с контрольной группой (164 см [162,8; 168,5]) ( $p=0,007$ ), при сравнении с группой ОЛЛ различий не обнаружено (161,5 см [155,4; 166]) (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Конечный и целевой рост у мужчин и женщин в группах ЗО ЗЧЯ ( $n=40$ ), ОЛЛ ( $n=25$ ), контрольной группе ( $n=16$ ).

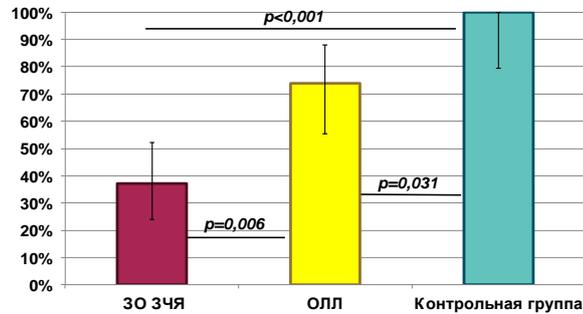
Не выявлено зависимости конечного роста от типа проведенной ПХТ, уровня тиреотропного гормона, свТ4, свТ3, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и кортизола на момент обследования.

16 из 40 (40%) пациентов группы ЗО ЗЧЯ были низкорослыми (SDS конечного роста менее -2), в то время как в группе ОЛЛ с такой проблемой столкнулся лишь 1 из 25 больных (4%) (рисунок 6).



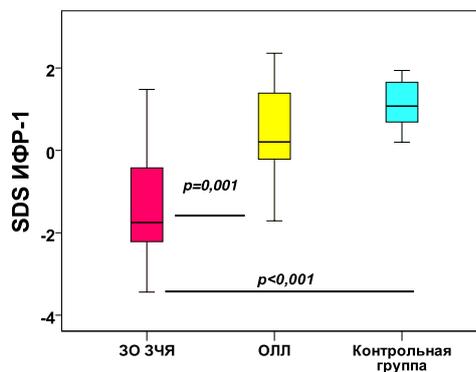
**Рисунок 6** – Количество низкорослых пациентов в группах ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.

Среди пациентов групп ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ доля лиц, достигших целевого роста, была значимо ниже, чем среди здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). При этом больные с ОЛЛ чаще достигали целевого роста, чем пациенты группы ЗО ЗЧЯ ( $p = 0,006$ ) (рисунок 7).



**Рисунок 7** - Доля лиц, достигших целевого роста в группах ЗО ЗЧЯ, ОЛЛ, контрольной группе.

SDS ИФР-1 оказался ниже в группе ЗО ЗЧЯ (-1,8 [-2,2; -0,4]) по сравнению с группой ОЛЛ (0,2 [-0,3; 1,6]) ( $p = 0,001$ ), а также по сравнению с контрольной группой (1,1 [0,7; 1,7]) ( $p < 0,001$ ) (рисунок 8).

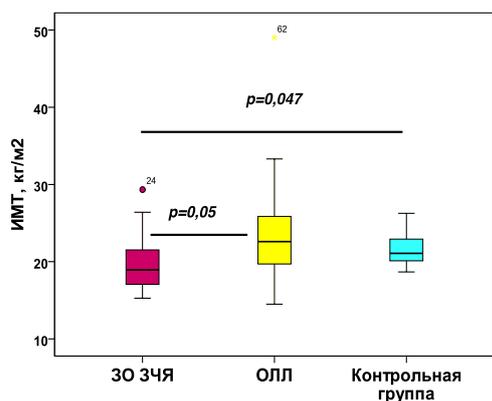


**Рисунок 8** - SDS ИФР-1 в группах ЗО ЗЧЯ (n=36), ОЛЛ (n=14), контрольной группе (n=16).

При анализе факторов, влияющих на SDS ИФР-1, было выявлено, что он связан с длительностью ремиссии ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,011$ ), дозой КО ( $r = -0,554$ ,  $p < 0,001$ ) и с весом на момент обследования ( $r = 0,401$ ,  $p = 0,001$ ).

### 3.2 Метаболические нарушения

ИМТ у пациентов группы ОЛЛ (22,6 кг/м<sup>2</sup> [19,6; 25,9]) оказался значимо выше, чем у пациентов после лечения ЗО ЗЧЯ (18,9 кг/м<sup>2</sup> [16,9; 21,8]) ( $p = 0,005$ ). Более того, в группе ЗО ЗЧЯ этот показатель был существенно меньше чем в контрольной (21,1 кг/м<sup>2</sup> [19,5; 23,1]) ( $p = 0,047$ ) (рисунок 9).

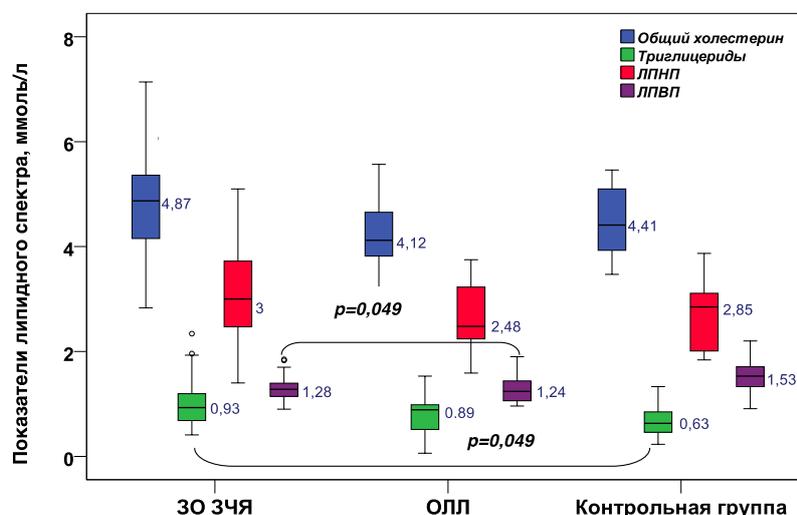


**Рисунок 9** - ИМТ в группах ЗО ЗЧЯ (n=40), ОЛЛ (n=25), контрольной группе (n=16).

Масса тела и ИМТ оказались связанными с длительностью периода наблюдения ( $r=0,321$ ,  $p=0,009$  и  $r=0,357$ ,  $p=0,004$  соответственно).

У женщин группы ОЛЛ ОТ оказалась больше (82 см [74; 88,3]) по сравнению с контрольной группой (65,5 см [61,8; 68,3]) ( $p=0,007$ ). А ОТ/ОБ у женщин групп ОЛЛ (0,83 [0,74; 0,92]) и ЗО ЗЧЯ (0,79 [0,71; 0,82]) был выше, чем у здоровых добровольцев (0,69 [0,67; 0,72]) ( $p=0,007$  и  $p=0,051$  соответственно).

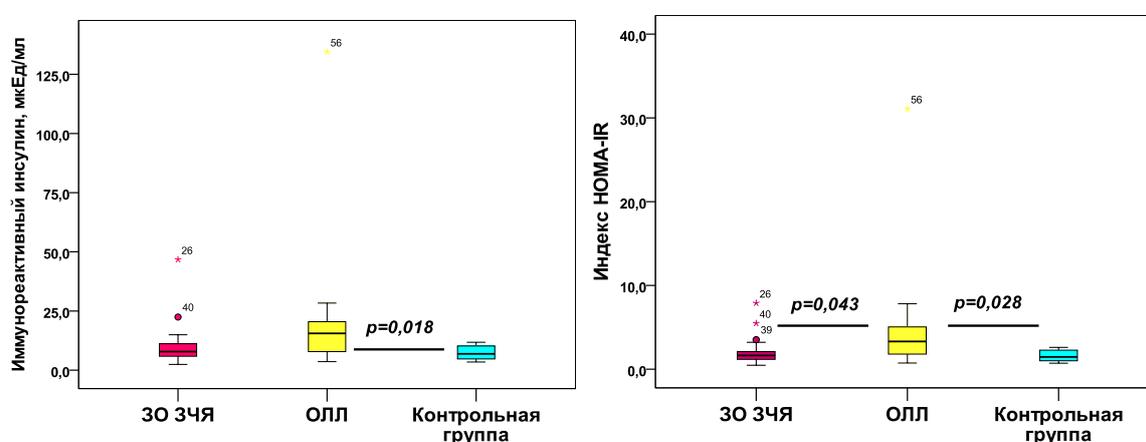
У пациентов с ЗО ЗЧЯ уровень ТГ (0,9 ммоль/л [0,7; 1,2]) был значимо выше, чем в контрольной группе (0,6 ммоль/л [0,4; 0,9]) ( $p=0,049$ ). Уровень ЛПВП в группе с ЗО ЗЧЯ (1,3 ммоль/л [1,1; 1,4]) был ниже по сравнению с контрольной группой (1,5 ммоль/л [1,3; 1,8]) ( $p=0,049$ ) (рисунок 10).



**Рисунок 10** - Показатели липидного спектра у пациентов групп ЗО ЗЧЯ (n=39), ОЛЛ (n=19), контрольной группы (n=13).

Была выявлена обратная связь ЛПНП с уровнем ИФР-1 ( $r=-0,448$ ,  $p<0,001$ ) и ТГ с уровнем базального ГР ( $r=-0,398$ ,  $p=0,002$ ). При этом значимых различий по распространенности дислипидемии в группах не получено.

Оцененный нами уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) был существенно выше в группе ОЛЛ (15,6 мкЕд/мл [7,6; 22,9]), чем в контрольной группе (6,9 мкЕд/мл [4,3; 10,6]) ( $p=0,018$ ). А индекс НОМА-IR у пациентов с ОЛЛ (3,3 [1,5; 5,4]) был значимо выше по сравнению как с пациентами с ЗО ЗЧЯ (1,6 [1,2; 2,1]) ( $p=0,043$ ), так и с контрольной группой (1,5 [0,9; 2,4]) ( $p=0,028$ ) (рисунок 11).

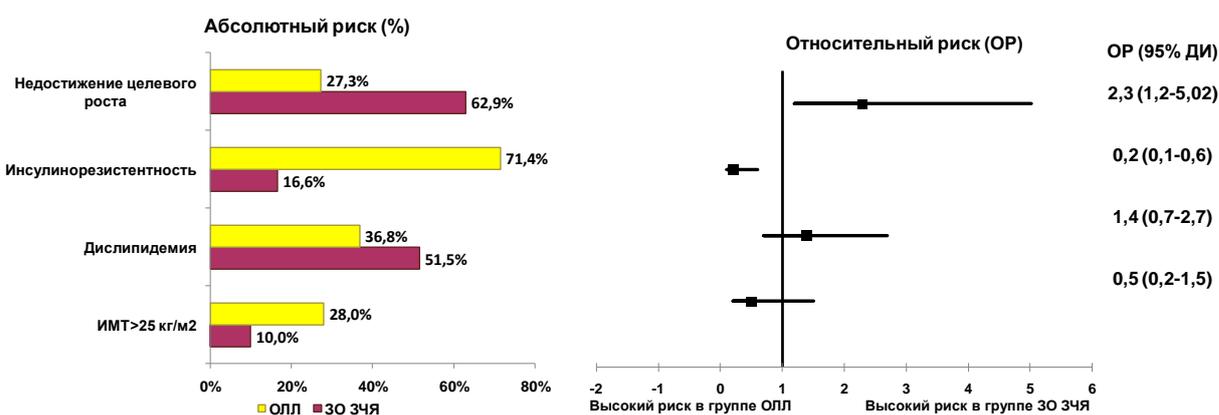


**Рисунок 11** – ИРИ и индекс НОМА-IR в группах ЗО ЗЧЯ (n=40), ОЛЛ (n=25), контрольной группе (n=15).

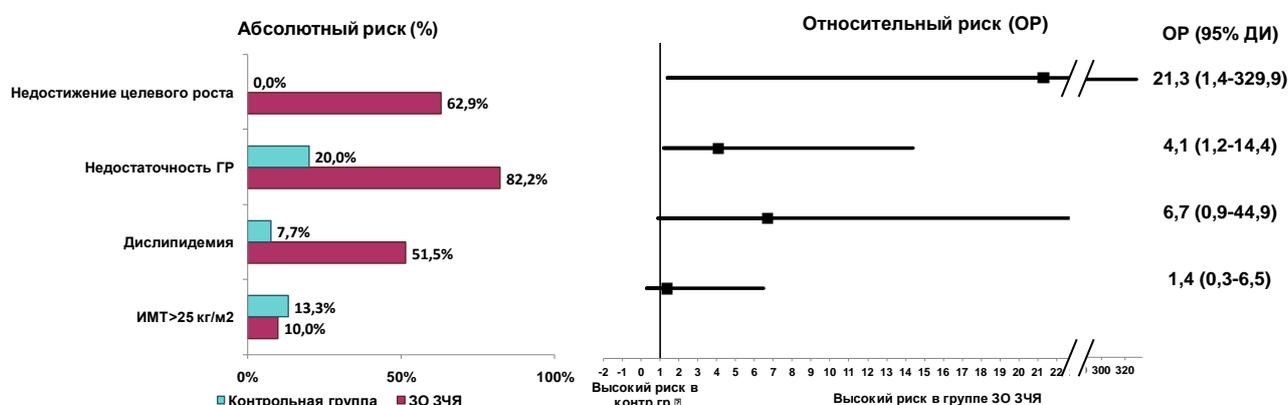
Нарушения углеводного обмена в группах были мало распространены, значимой разницы в частоте встречаемости не обнаружено.

### 3.3 Оценка риска отставания в росте и развития дислипидемии в зависимости от проведенного лечения

После лечения ЗО ЗЧЯ риск недостижения целевого роста – 62,9%, после терапии ОЛЛ – 27,3% ( $p=0,009$ ), ОР недостижения целевого роста в группе ЗО ЗЧЯ по сравнению с группой ОЛЛ – 2,3 (95% ДИ: 1,2–5,02) (рисунок 12). ОР дефицита ГР в 4,1 раза (95% ДИ: 1,2-14,4) выше в группе ЗО ЗЧЯ по сравнению с контрольной группой (рисунок 13). Повышение индекса НОМА-IR более, чем в 4 раза выше после лечения ОЛЛ, чем после лечения ЗО ЗЧЯ (ОР 0,2; 95% ДИ: 0,1-0,6) (рисунок 12).



**Рисунок 12** – Относительный и абсолютный риск отставания в росте, инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирения у пациентов групп ЗО ЗЧЯ и ОЛЛ.



**Рисунок 13** - Относительный и абсолютный риск отставания в росте, недостаточности гормона роста, дислипидемии и ожирения у пациентов групп ЗО ЗЧЯ и контрольной группы.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты, перенесшие в детстве комплексное лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки, имеют высокий риск развития недостаточности гормона роста, распространенность которой к возрасту 16-27 лет по данным пробы с инсулиновой гипогликемией составляет 69%.

2. Возраст на момент лечения является одним из основных факторов риска нарушений роста: чем младше пациент на момент проведения химиолучевого лечения, тем ниже его конечный рост, и меньше вероятность достижения целевого роста. Краниоспинальное облучение ( $34,9 \pm 1,6$  Гр) злокачественных опухолей задней черепной ямки оказывает более негативное

воздействие на ростовые показатели, чем краниальное облучение ( $12,7 \pm 2$  Гр), применяемое при лечении острого лимфобластного лейкоза.

3. После терапии злокачественных опухолей задней черепной ямки абсолютный риск недостижения целевого роста значительно выше (62,9%), чем после терапии острого лимфобластного лейкоза (27,3%) ( $p < 0,001$ ). Относительный риск (ОР) недостижения целевого роста у пациентов после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки по сравнению с пациентами после лечения острого лимфобластного лейкоза выше в 2,3 раза (95% ДИ: 1,2-5,02). Относительный риск развития дефицита гормона роста в 4,1 раза (95% ДИ: 1,2-14,4) выше у пациентов после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки, чем в контрольной группе.

4. Распространенность дислипидемии между двумя группами взрослых пациентов, перенесших в детстве комплексное лечение злокачественных опухолей задней черепной ямки и острого лимфобластного лейкоза, не различалась (50% и 36,8% соответственно). Вместе с тем уровень триглицеридов был выше, а уровень ЛПВП ниже у пациентов, перенесших лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки, чем в контрольной группе. Полученные различия можно объяснить наличием дефицита гормона роста, высоко распространенного у пациентов группы злокачественных опухолей задней черепной ямки. Нарушения углеводного обмена - нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак - были мало распространены в обеих группах: у трех пациентов группы злокачественных опухолей задней черепной ямки и у одного пациента группы острого лимфобластного лейкоза. У пациентов, перенесших химиолучевое лечение острого лимфобластного лейкоза, ИМТ, индекс НОМА-IR выше, чем у лиц после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки, что, вероятней всего, обусловлено как большим периодом наблюдения, так и применением препаратов глюкокортикоидов в схемах противоопухолевой терапии острого лимфобластного лейкоза.

5. Относительный риск развития дислипидемии значительно выше у пациентов, перенесших комплексное лечение злокачественных опухолей задней черепной ямки (ОР 1,4; 95% ДИ: 0,7-2,7), чем у лиц после лечения острого лимфобластного лейкоза, что, вероятно, обусловлено высокой распространенностью дефицита гормона роста среди пациентов после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки. После лечения острого лимфобластного лейкоза относительный риск повышения индекса НОМА-IR (ОР 0,2; 95% ДИ: 0,1-0,6), ИМТ (ОР 0,5; ДИ: 0,2-1,5) выше, чем после лечения злокачественных опухолей задней черепной ямки, что может быть связано с применением высоких доз препаратов глюкокортикоидов в схемах лечения острого лимфобластного лейкоза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

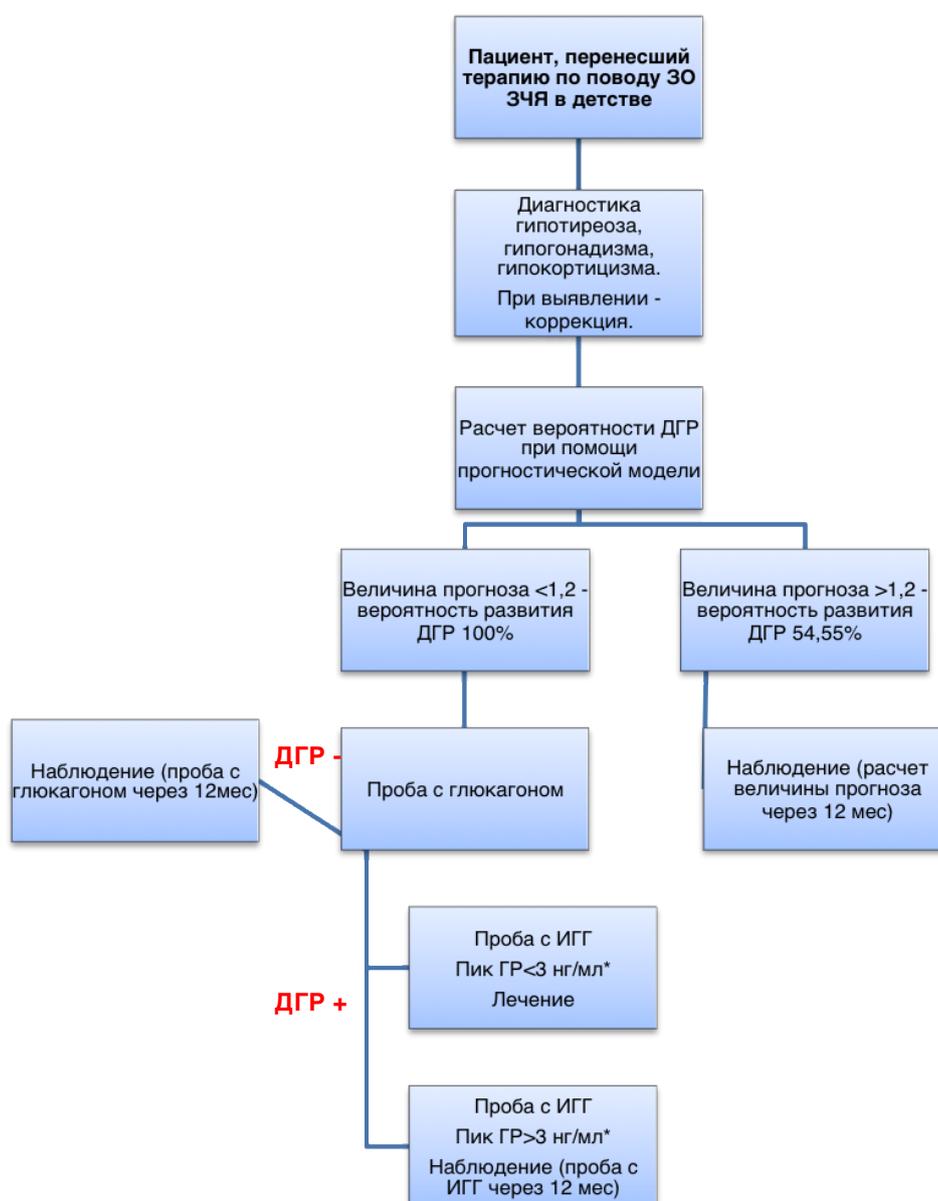
1. Пациентам, перенесшим в детском возрасте лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки, показаны скрининговые мероприятия по диагностике дефицита гормона роста. Алгоритм скрининга представлен на рисунке 14.

2. Для оценки риска недостаточности гормона роста после химиолучевой терапии злокачественных опухолей задней черепной ямки в детстве рекомендовано применение прогностической модели развития недостаточности гормона роста. У пациентов с высоким риском дефицита гормона роста в качестве первого стимуляционного теста в амбулаторной практике целесообразно применять пробу с глюкагоном. При выявлении дефицита гормона роста требуется проведение пробы с инсулиновой гипогликемией для верификации диагноза.

3. Детям с дефицитом гормона роста после 2-х лет стойкой ремиссии основного заболевания показано назначение заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста для достижения целевого роста. Взрослым пациентам с дефицитом гормона роста также следует рекомендовать назначение терапии рекомбинантным гормоном роста с целью коррекции

нарушений липидного и углеводного обменов, а также нормализации массы тела.

4. С момента окончания основного лечения всем пациентам, перенесшим химиолучевое лечение по поводу злокачественных опухолей задней черепной ямки и острого лимфобластного лейкоза, необходимо наблюдение эндокринолога и/или педиатра для диагностики и коррекции метаболических нарушений.



**Рисунок 14** - Алгоритм скрининга дефицита гормона роста у взрослых пациентов, перенесших лечение по поводу ЗО ЗЧЯ в детстве.

**Примечание:** ЗО ЗЧЯ – злокачественные опухоли задней черепной ямки; ИГГ – инсулиновая гипогликемия; ГР – гормон роста; ДГР – дефицит гормона роста; \* - критерии диагностики ДГР у взрослых Growth Hormone Research Society 2007.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Целовальникова, Т.Ю. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В. Зилов и др. // Ожирение и метаболизм. - 2015. - Т. 12, № 3. - С. 3–9.
2. 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 и др. // Проблемы Эндокринологии. - 2016. - Т. 62, № 2. - С. 12–24.
3. Целовальникова, Т.Ю. Нарушения роста после лечения острого лимфобластного лейкоза в детстве / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В. Зилов и др. // Вопросы онкологии. - 2016. - Т. 62, № 6. - С. 817–821.
4. Пат. 2620541 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G01N 33/48 (2006.01). Способ прогнозирования недостаточности гормона роста у пациентов после проведенной в детстве лучевой и полихимиотерапии опухолей задней черепной ямки/ Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В. Зилов, Н.А. Мазеркина, А.Н. Герасимов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). - N 2016114086; заявл. 13.04.2016; опублик. 26.05.2017, Бюл. N 15 – 4 с.
5. Целовальникова, Т.Ю. Распространенность соматотропной недостаточности после комплексного лечения опухолей задней черепной ямки в детском и молодом возрасте / Т.Ю. Целовальникова, А.Е. Юдина, М.Г. Павлова и др. // Онкохирургия. - 2013. - Т.5. - Спецвыпуск №1.: Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. - С. 175–176.
6. Tselovalnikova, T.Yu. Growth disturbances and metabolic disorders in childhood cancer survivors / T.Yu. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, A.V. Zilov et al. // Problems of Endocrinology. - 2016. - Vol. 62. - № 5: Proceedings of the 4<sup>th</sup> EYES meeting. - P. 62.
7. Tselovalnikova, T.Yu. Growth hormone deficiency, growth failure and metabolic abnormalities following treatment of childhood medulloblastoma and acute lymphoblastic leukaemia / T.Yu. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, A.V. Zilov et al. // Growth Hormone and IGF Research. Abstracts of the 8th International Congress of GRS and IGF Society. - 2016. - P. 24.
8. Целовальникова, Т.Ю. Метаболические нарушения после лечения онкологической патологии в детском возрасте / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В. Зилов и др. // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». - 2017. - с. 56.
9. 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. -

C.161.

10. Губернаторова, Е.Е. Эндокринные последствия краниального и краниоспинального облучения в детском и молодом возрасте / Е.Е. Губернаторова, Е.И. Боброва, А.Е. Юдина, **Т.Ю. Целовальникова** и др. // Материалы I Евразийской конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам, III Всероссийской конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». - 2012. - С. 16.

11. Губернаторова, Е.Е. Градация эндокринных и репродуктивных последствий в соответствии со шкалой СТС (Common Toxicity Criteria) у пациентов, перенесших в детском и молодом возрасте лечение по поводу острых лейкозов и опухолей задней черепной ямки / Е.Е. Губернаторова, Е.И. Боброва, А.Е. Юдина, **Т.Ю. Целовальникова** и др. // «Научная дискуссия вопросы медицины» материалы II международной заочной научно-практической конференции. - 2012. - С. 14–24.

12. Юдина, А.Е. Вторичная надпочечниковая и соматотропная недостаточность у лиц, перенесших комплексное лечение медуллобластом в молодом возрасте / А.Е. Юдина, **Т.Ю. Целовальникова**, М.Г. Павлова // Материалы Первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». - 2013. - С. 185–186.

13. Юдина, А.Е. Частота и механизмы развития надпочечниковой недостаточности у лиц, перенесших краниоспинальное облучение в детском и юношеском возрасте по поводу медуллобластом / А.Е. Юдина, **Т.Ю. Целовальникова**, М.Г. Павлова и др // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Материалы Конгресса Российской Ассоциации Радиологов. - 2014. - С. 409–410.

14. **Tselovalnikova, T.Y.** Endocrine outcomes in patients after complex treatment for medulloblastoma in childhood: growth hormone deficiency in young adults / T.Y. Tselovalnikova, A.E. Yudina, M.G. Pavlova et al. // Growth GH Diagnostic Issues Treat. Endocrine Society. – 2014.- P. MON-0141-MON-0141.

15. **Tselovalnikova, T.Y.** Growth hormone deficiency and central adrenal insufficiency in adult survivors of youth brain tumors / T.Y. Tselovalnikova, A.E. Yudina, M.G. Pavlova et al. // Abstracts of 56. Symp. der Dtsch. Gesellschaft für Endokrinol. 2013. - 2013. - PS1 Hypophyse 1. - P01.

16. 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.

17. **Tselovalnikova, T.Y.** Metabolic abnormalities following treatment of brain tumors in young age / T.Y. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, A.V. Zilov et al. // Programming Obesity: Central and Peripheral Contributors. - 2013. – P43.

18. **Tselovalnikova, T.Y.** Carbohydrate and metabolic abnormalities in adult survivors of youth brain tumors / T.Y. Tselovalnikova, E.E. Gybernatorova, M.G. Pavlova // Abstracts of 81st Congress of European Atherosclerosis Society. - 2013. –

P862.

19. 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.

20. **Tselovalnikova, T.Y.** Metabolic outcomes in childhood cancer survivors / T.Y. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, A.V. Zilov et al. // Endocrine Abstracts 2014. - V.35.: 16th European Congress of Endocrinology. – 2014. – P187.

21. **Tselovalnikova, T.Y.** Long-term negative effects in young cancer survivors: metabolic disorders in the patients after complex treatment for brain tumors and acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence / T.Y. Tselovalnikova, M.G. Pavlova, A.V. Zilov et al. // Endocrine Abstracts 2014. - V.34.: Society for Endocrinology BES 2014. – 2014. – P183.

22. 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 4<sup>th</sup> EYES meeting. – 2016. - P. 74.

23. **Целовальникова, Т.Ю.** Недостаточность гормона роста, нарушения роста после химиолучевого лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детском возрасте / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В. Зиллов // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». - 2017. - с. 127

24. **Целовальникова, Т.Ю.** Соматотропная недостаточность у лиц, перенесших лечение медуллобластом в молодом возрасте / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова // Сборник тезисов I Молодежного международного форума медицинских наук «Medways». - 2012. - с. 111.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. **Tselovalnikova, T.** Metabolic late effects among young adult survivors of childhood medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia / T. Tselovalnikova, M. Pavlova, O. Vikulova et al.//Atherosclerosis. - Vol. 263. – 2017. - e185–e186.

### Список принятых сокращений

ГР	Гормон роста
Гр	Грэй
ДГР	Дефицит гормона роста
ЗО ЗЧЯ	Злокачественные опухоли задней черепной ямки
ИГГ	Инсулиновая гипогликемия
ИМТ	Индекс массы тела = $\text{Масса тела}/\text{рост}^2$ , кг/м <sup>2</sup>
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ИФР-1	Инсулиноподобный фактор роста 1
КО	Краниальное облучение
КСО	Краниоспинальное облучение
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛТ	Лучевая терапия
ОБ	Окружность бедер
ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ОТ	Окружность талии
ОТ/ОБ	Соотношение окружности талии/окружности бедер
ОХС	Общий холестерин
ПГТТ	Пероральный глюкозотолерантный тест
ПХТ	Полихимиотерапия
рГР	Рекомбинантный гормон роста
ТГ	Триглицериды
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
SDS	Standart deviation score - количество стандартных отклонений, на которые показатель отличается от средней возрастной нормы
Me	Медиана
p	Критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы
r	Критерий ранговой корреляции Спирмена
ROC	Receiver operating characteristic
σ	Среднеквадратичное отклонение
ОР	Относительный риск
95% ДИ	95% доверительный интервал