

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**Первый Московский государственный медицинский университет имени**  
**И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)**

*На правах рукописи*

**Юдина Алла Евгеньевна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОСИ**  
**ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКИ У ПАЦИЕНТОВ,**  
**ПЕРЕНЕСШИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**  
**ОПУХОЛЕЙ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ ИЛИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**  
**В ДЕТСКОМ И МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Галина Афанасьевна Мельниченко

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Владимир Михайлович Сотников

Москва – 2020

## Оглавление

Введение.....	5
Актуальность темы исследования.....	5
Степень разработанности темы исследования.....	7
Цель и задачи исследования .....	7
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость работы.....	9
Методология и методы исследования.....	9
Положения, выносимые на защиту .....	10
Степень достоверности и апробация результатов .....	11
Объем и структура диссертации.....	11
Глава 1 Обзор литературы.....	12
1.1 Введение.....	12
1.2 Побочные эффекты и отдаленные последствия комплексного лечения онкогематологических заболеваний.....	17
1.3 Эндокринные последствия комплексного лечения опухолей.....	20
1.4 Патогенез гипопитуитаризма после комплексного лечения злокачественных новообразований. Факторы, вносящие наибольший вклад в развитие дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы.....	22
1.5 Факторы, потенциально влияющие на повреждение надпочечников. 24	
1.6 Методы диагностики ВНН .....	26
1.7 Изменения, возникающие после краниоспинального облучения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники .....	34
1.8 Заключение .....	37
Глава 2 . Материалы и методы.....	39
2.1 Характеристика пациентов .....	40

2.2 Методы исследования.....	45
Глава 3 Результаты.....	50
3.1 Суммарная очаговая доза, приходящаяся на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему при краниоспинальном облучении и на область надпочечников при облучении парааортальной области .....	50
3.2 Результаты обследования группы локального облучения.....	58
3.3 Результаты обследования группы краниоспинального облучения .....	62
3.4 Определение оптимального лабораторного метода диагностики ВНН у пациентов после КСО .....	84
3.5 Тест с глюкагоном в диагностике ВНН после КСО.....	90
Глава 4 Обсуждение результатов .....	99
4.1 Дозы, приходящиеся на гипоталамо-гипофизарную область и область надпочечников при краниоспинальном или локальном облучении .....	99
4.2 Результаты обследования группы лимфомы Ходжкина.....	100
4.3 Распространённость вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения.....	101
4.4 Факторы риска ВНН .....	103
4.5 Результаты общеклинического осмотра и оценки качества жизни группы КСО .....	104
4.6 Результаты лабораторных методов исследования.....	104
4.7 Результаты исследования базального АКТГ и АКТГ на фоне теста с инсулиновой гипогликемией .....	108
4.8 Возможности использования ДГЭА-С и кортизола в динамическом наблюдении пациентов для мониторинга ВНН. Прогностическая модель в диагностике ВНН .....	109
4.9 Особенности проведения ТИГ у пациентов после КСО.....	111

4.10 ТГ в диагностике ВНН у пациентов после перенесённого КСО .....	112
Заключение .....	115
Выводы .....	116
Практические рекомендации .....	118
Список сокращений и условных обозначений.....	120
Список литературы: .....	123

## Введение

### Актуальность темы исследования

В последние годы во всем мире стремительно растет заболеваемость злокачественными новообразованиями как у взрослых, так и у детей. По данным Childhood Cancer Survivor Study у одной из 333 девочек и у одного из 300 мальчиков в возрасте до 20 лет разовьется хотя бы одно злокачественное заболевание [99]. В России в 1991 году распространенность злокачественных новообразований среди детей от 0 до 14 лет составила 9,2 случая на 100 000 населения, а к 2017 г. этот показатель увеличился до 13,1 на 100000 [18].

В структуре онкологической заболеваемости детского населения преобладают гемобласты (44,1 %) и опухоли головного мозга, удельный вес которых составляет 18,1 % всех злокачественных новообразований и 32,3 % всех солидных опухолей. В первую очередь это медуллобластомы и астроцитомы различной степени злокачественности [18].

Благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики и стандартизированных протоколов комплексной терапии, более 75 % детей, перенесших онкологическое заболевание, успешно завершают лечение и переходят в длительную ремиссию, что позволяет задуматься о качестве жизни пациентов после лечения и их реабилитации [16].

Комплексный подход к лечению новообразований головного мозга, включающий операцию, локальное или краниоспинальное облучение и полихимиотерапию, существенно увеличивает выживаемость. Однако столь агрессивное воздействие нередко приводит к развитию серьезных поздних осложнений, таких как когнитивные и эндокринные расстройства, сердечно-сосудистые нарушения [20]. Поскольку предположительная продолжительность жизни у людей, излеченных в молодом возрасте от онкологического заболевания, велика, то выявление и коррекция отдаленных последствий противоопухолевой

терапии имеет огромное значения для их физической реабилитации и социальной адаптации.

Одним из наиболее опасных эндокринных заболеваний, развивающихся после комплексного лечения внегипофизарных опухолей головного мозга является вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН), которая способна привести к развитию надпочечникового криза. У 35 % пациентов он случается, как минимум, 1 раз в жизни, а у 18 % – 2 и более раза [102]. Поэтому своевременная диагностика надпочечниковой недостаточности и назначение заместительной терапии крайне важны [100].

В настоящее время в структуре причин ВНН облучение головного мозга выходит на третье место (20 % случаев), уступая лишь опухолям гипофиза и краниофарингиомам [56]. Данные о распространенности вторичного гипокортицизма после краниального облучения варьируют от 3 до 60 % в зависимости от метода диагностики. Золотым стандартом диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности считается тест с инсулиновой гипогликемией. Однако он имеет ряд противопоказаний, и должен проводиться в условиях стационара [42]. В России в настоящее время наиболее перспективным в качестве альтернативы представляется использование теста с глюкагоном, который хорошо переносится пациентами и не имеет противопоказаний [147]. Однако сопоставимость результатов двух тестов у пациентов после краниоспинального облучения (КСО) практически не изучена. Наличие доступных и высокоинформативных методов скрининга могло бы существенно облегчить своевременную диагностику ВНН и снизить затраты на госпитализацию пациентов, как с целью диагностики, так и в связи с декомпенсацией ВНН.

В зону лучевого воздействия при проведении краниоспинального облучения попадает и гипоталамо-гипофизарная область, и область надпочечников. Поэтому можно ожидать развитие как вторичной, так и первичной надпочечниковой недостаточности. Традиционно надпочечники считаются одними из наиболее устойчивых к лучевой терапии органов [81], но в последнее время было описано несколько клинических случаев радиоиндуцированного гипокортицизма [38, 143].

Косвенно оценить вклад прямого облучения надпочечников в формирование надпочечниковой недостаточности у пациентов после краниоспинального облучения, можно исследовав функцию надпочечников у пациентов с лимфомой Ходжкина после облучения парааортальной области.

### **Степень разработанности темы исследования**

Тема отдалённых последствий комплексного лечения опухолей головного мозга всё чаще изучается как у детей (Н.А. Мазеркина, 2008; О.А. Медведева 2016), так и у взрослых (А.А. Винокуров и соавт., 2013; Е.И. Боброва и соавт.2014; Е.И. Губернаторова и соавт.,2014; Т.Ю. Целовальникова и соавт 2016). Тем не менее исследований, посвященных изучению функционального состояния ГН оси у взрослых пациентов, перенёсших КСО в детском возрасте, практически нет: В зарубежных работах распространённость ВНН оценивается в группах, неоднородных по схемам лечения основного заболевания и чаще всего у детей. Также не удалось найти отечественных исследований, оценивающих развитие ВНН после КСО по данным теста с инсулиновой гипогликемией (ТИГ). Данные об особенностях диагностики ВНН после химиолучевого лечения, в частности о возможности использования теста с глюкагоном (ТГ) в качестве альтернативы ТИГ крайне ограничены. У пациентов, перенёсших лечение лимфомы Ходжкина с терапевтическим облучением парааортальной области оценка функции надпочечников с применением стимуляционных тестов ранее не проводилось.

### **Цель и задачи исследования**

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

**Задачи:**

- изучить распространенность нарушений системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники у взрослых пациентов, после лечения по поводу опухолей задней черепной ямки и лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте;
- определить вклад повреждения надпочечников при спинальном облучении в развитие надпочечниковой недостаточности после проведения краниоспинального облучения;
- дать клинико-лабораторную характеристику изменениям системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники после лечения по поводу внегипофизарных опухолей головного мозга и лимфомы Ходжкина в детском и молодом возрасте;
- исследовать влияние пола, возраста на момент лечения и обследования, схемы полихимиотерапии, наличия сопутствующих нарушений эндокринной системы на возникновение изменений системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники;
- изучить возможность стимуляционного теста с глюкагоном как альтернативы тесту с инсулиновой гипогликемией у пациентов перенёсших краниоспинальное облучение (КСО);

**Научная новизна**

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



## **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

## **Методология и методы исследования**

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

– наблюдение за пациентами, в ходе которого проводилась оценка их антропометрических данных, анализ заполненных психодиагностические опросников;

– эксперимент, позволивший определить функциональное состояния ГГН оси в ходе стимуляционных тестов;

– сравнение, с помощью которого сопоставлялись результаты клинического обследования пациентов, данные диагностических проб.

Исследование строилось на принципах доказательной медицины.

Объектом исследования являлись пациенты, перенесшие в детском и молодом возрасте комплексное лечение опухолей задней черепной ямки или лимфомы Ходжкина. Предметом исследования стали уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы.

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

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

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

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

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

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

## **Степень достоверности и апробация результатов**

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

Основные результаты исследования представлены и обсуждены на 56-м ежегодном симпозиуме Немецкого общества эндокринологов (Дюссельдорф, 2013); Европейском конгрессе по эндокринологии (Копенгаген, 2013г; Мюнхен 2016 г, Лиссабон, 2017, Лион 2019); Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015 и 2019 гг.), 4-ой конференции Европейского общества молодых эндокринологов (Москва, 2016 г.); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016 г.); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 и 2019 гг.).

По теме работы опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ, на способ прогнозирования вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов после перенесённого краниоспинального облучения по поводу внегипофизарных опухолей получен патент на изобретение №2691732.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, главы, отражающей результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 167 источников. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 27 таблицами.

## Глава 1 Обзор литературы

### 1.1 Введение

Онкологические заболевания занимают второе место в структуре смертности во всём мире [5]. Смертность от злокачественных новообразований населения России сокращает среднюю продолжительность жизни у мужчин на 1,7 года, а у женщин на 1,9 года, вследствие чего теряется 4,3 млн человеко-лет жизни, в том числе 612,6 тысяч в трудоспособном возрасте [11]. Согласно статистике, в 2018 году в Российской Федерации онкологические заболевания в стали причиной смерти 293 704 человек [11]. Неуклонно растёт заболеваемость злокачественными новообразованиями, в 2018 г. данный диагноз поставлен 624 709 пациентам, что на 14,3 % выше по сравнению с 2013 г [18].

В то же время именно онкология является одной из наиболее быстроразвивающихся областей современной медицины. При высокой заболеваемости стандартизированный показатель смертности от онкологических заболеваний постоянно снижается за счет улучшения диагностики и совершенствования методов лечения. В 2018 году в России было зафиксировано снижение стандартизированного показателя смертности от онкологических заболеваний на 14,53 % среди мужчин и на 11,32 % среди женщин по сравнению с данными 2008 года [11]. Таким образом количество пациентов, пролеченных от онкологического заболевания постоянно увеличивается (рисунок 1), что ставит перед врачами необходимость диагностики и коррекции отдаленных последствий терапии. У детей и подростков наблюдается сходные тенденции, а ввиду того, что у лиц, заболевших в молодом возрасте ожидаемая продолжительность жизни велика, изучение данной проблемы особенно актуально.

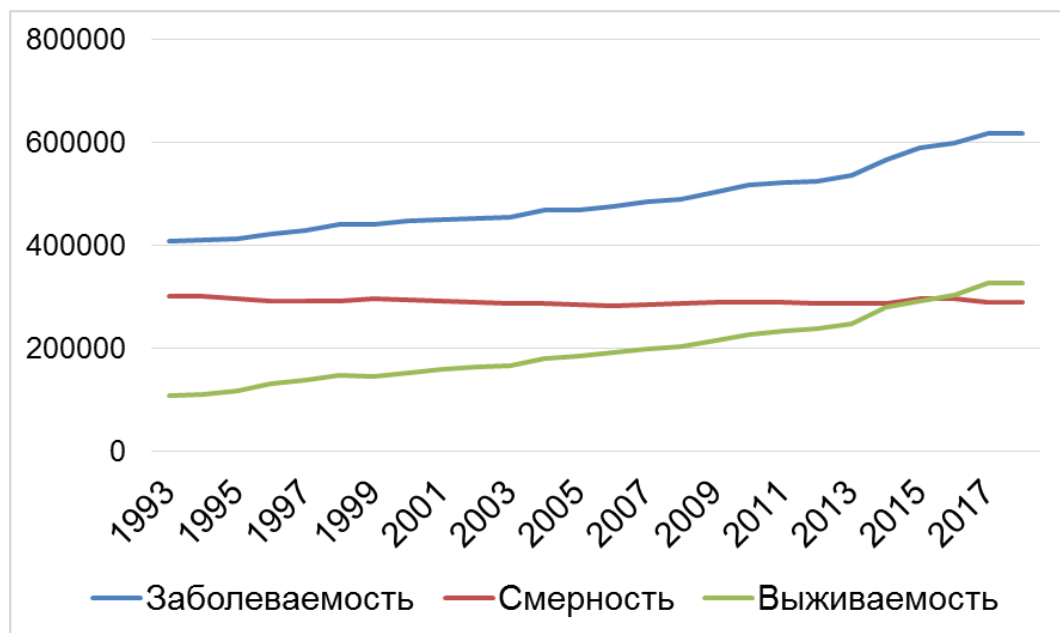


Рисунок 1 – Злокачественные новообразования в России: заболеваемость, смертность и выживаемость [18]

В структуре онкологической заболеваемости лиц молодого возраста первое место занимают гемобластозы, второе – новообразования центральной нервной системы (ЦНС) [18] (рисунок 2). Наиболее распространенными солидными опухолями у детей в возрасте до 14 лет являются первичные опухоли ЦНС, составляющие 16–35 % от всех злокачественных заболеваний. В 95 % случаев они представлены опухолями головного мозга (ОГМ), среди которых наиболее распространены локализующиеся в задней черепной ямке медуллобластомы и астроцитомы [16] (рисунок 3).

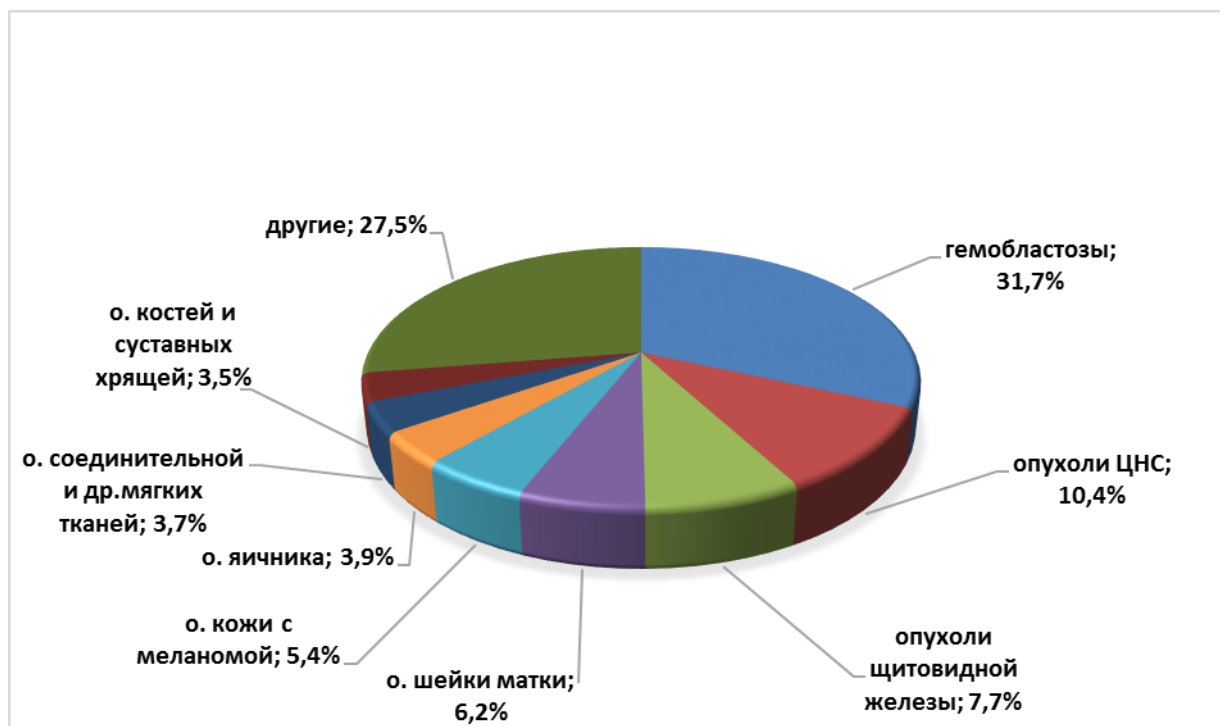


Рисунок 2 – Структура онкологической заболеваемости лиц молодого возраста в 2017 г. в РФ

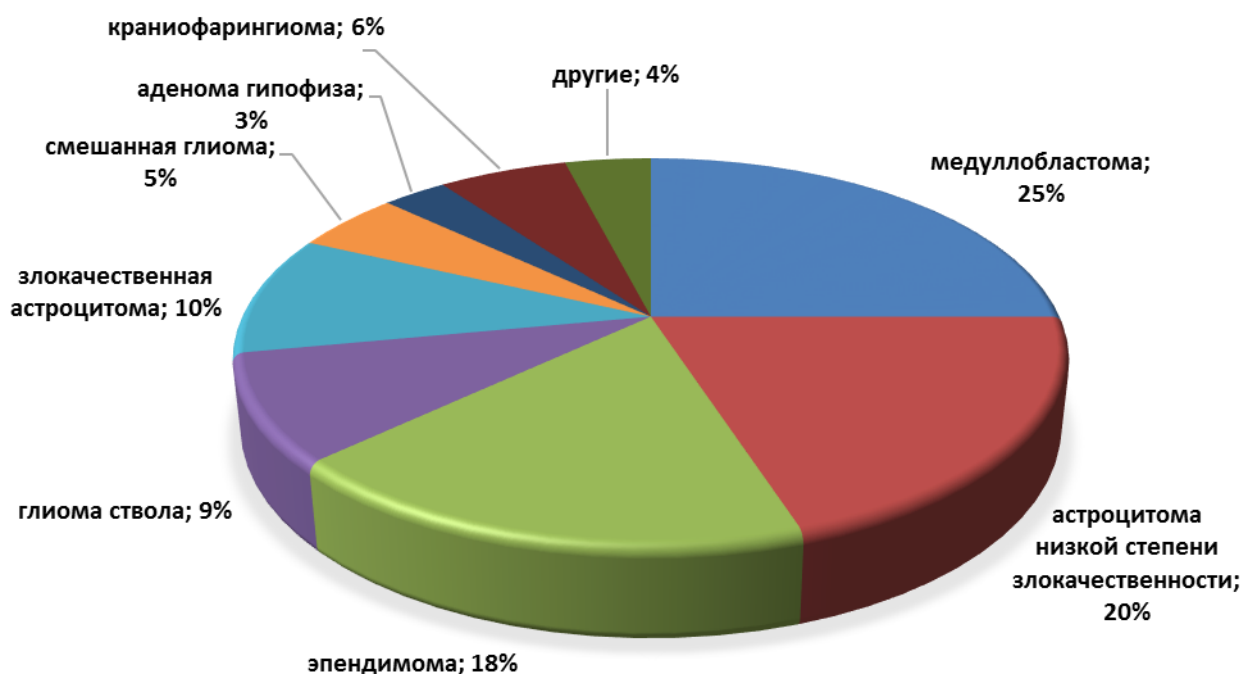


Рисунок 3 – Гистологическая структура опухолей головного мозга у детей

Задняя черепная ямка представляет собой анатомическую костную структуру, ограниченную спереди спинкой турецкого седла, с боков краями пирамид и представленная почти всей затылочной костью, частью тела клиновидной кости, задними поверхностями пирамид, сосцевидными частями височных костей, а также задними нижними углами теменных костей (рисунок 4).

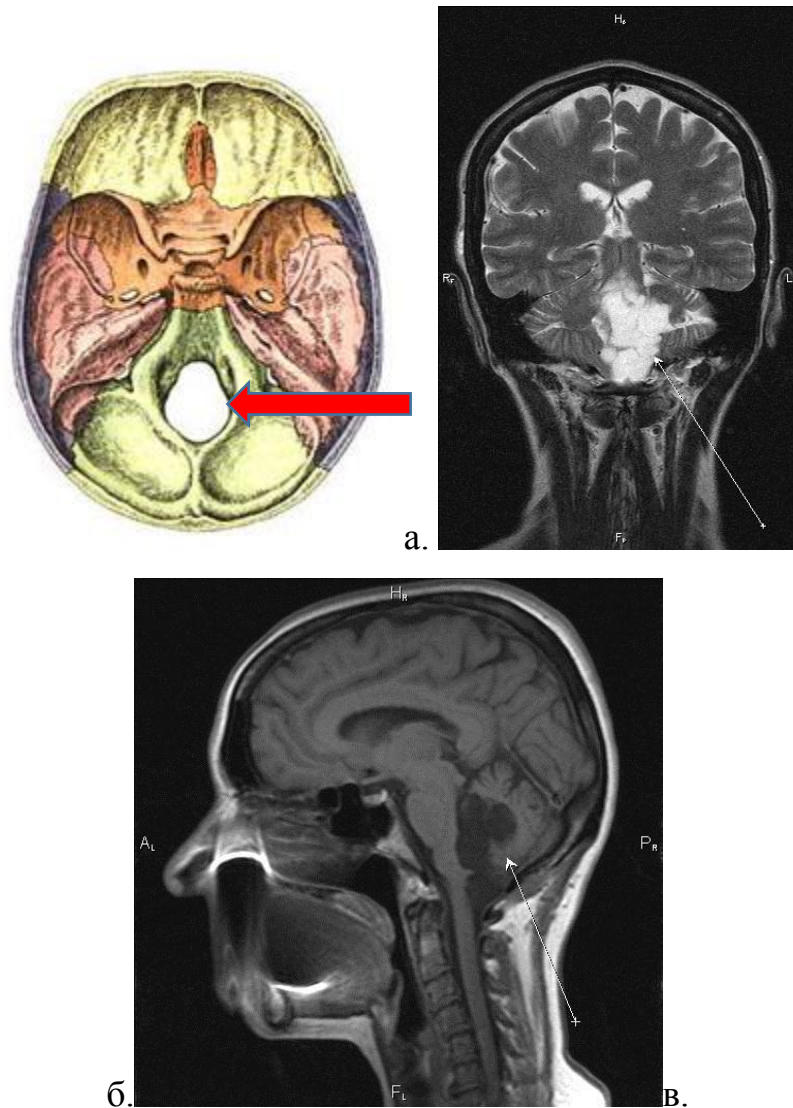


Рисунок 4 – Задняя черепная ямка (ЗЧЯ). а. Схема. б и в – снимок магнитно-резонансной томографии кистозной опухоли ЗЧЯ в проекции четвёртого желудочка

В настоящее время в лечении злокачественных опухолей как правило применяется комплексный подход, который предполагает сочетание оперативного метода с различными схемами химиотерапии и облучения. Его внедрение

ознаменовало прорыв в терапии злокачественных новообразований ЦНС у детей, позволив резко увеличить выживаемость.

Сначала для лечения опухолей головного мозга применяли только оперативный метод лечения. В 1925 г. Р. Bailey и Н. Cushing впервые провели удаление опухоли ЗЧЯ, они же ввели термин «медуллобластома». При дальнейшем наблюдении выяснилось, что из 61 прооперированного пациента только 1 прожил более 3-х лет [26, 27]. В целом, изолированное применение хирургического метода лечения приводило к выздоровлению не более чем 25 % пациентов [26].

Только в 1970-х гг. хирургический метод начали сочетать с лучевой терапией, что позволило увеличить 5-летнюю выживаемость до 50 % [16]. Это явилось пределом возможностей для данной комбинации, т.к. дальнейшее увеличение дозы облучения было связано с риском тяжелых лучевых повреждений ЦНС, а радикальность хирургических вмешательств на головном мозге ограничена ввиду возможности повреждения важнейших анатомических структур [22].

В настоящее время выживаемость при злокачественных новообразованиях задней черепной ямки составляет более 70 %. Это стало возможно благодаря внедрению комплексного подхода в лечении, то есть последовательному соединению хирургического метода, лучевой терапии и полихимиотерапии (ПХТ), которые начали применять с 1990-х гг., [16]. При лечении опухолей ЦНС ПХТ также имеет свои особенности: для преодоления гематоэнцефалического барьера применяются более высокие дозы и большее число химиопрепаратов, одновременно или в комбинации, с различными механизмами действия и неперекрещивающейся токсичностью [16].

В то же время, интенсификация терапии привела к увеличению количества побочных эффектов.



## **1.2 Побочные эффекты и отдаленные последствия комплексного лечения онкогематологических заболеваний**

Выделяют острые осложнения лечения, которые возникают в первые дни или недели после воздействия метода и отдаленные последствия, развивающиеся спустя месяцы, а чаще годы после наступления ремиссии.

Данные об отсроченном влиянии комбинированного лечения опухолей стали появляться с 1980-х гг. [127]. Они включали в себя: повторные опухоли, сердечную и дыхательную недостаточности вследствие развития фиброза сердца и легких, когнитивные нарушения, снижение роста, ухудшение качества жизни [21]. Прицельное изучение данной проблемы в западных странах началось с 1990-х годов. В исследованиях M. Greenetal. et al., K.Oeffinger et al., M.C.G. Stevens et al., N.Vonder Weid et al. (количество включенных пациентов от 96 до 1362): поздние осложнения наблюдались у 58 – 74,5 % пациентов, причем у 32 – 49 % их было более 1-го, а у 25 – 30 % пациентов выявлялись тяжелые осложнения, приводящие к нетрудоспособности, угрожающие жизни или повлекшие смерть [95, 133, 150, 163]. Наибольший вклад в развитие отдалённых последствий вносит лучевая терапия. После проведённого облучения последствия отсутствуют только у 1 % пациентов. Для полихимиотерапии и хирургического лечения это 32 % и 28 % соответственно [95].

Хирургические методы лечения опухолей головного мозга постоянно совершенствуются, поэтому риски осложнений в настоящее время минимальны [87]. Так за последние 30 лет интраоперационная летальность больных снизилась практически до 0 % [26], а кровотечения, инфекционные осложнения или «синдром мутизма» встречаются достаточно редко [26, 32].

Характер и выраженность нарушений, возникающих после проведения лучевой терапии, будут зависеть от дозы и режима облучения; полей облучения и степени дифференцировки тканей, из которых состоят органы, попадающие в зону лучевого воздействия; времени, прошедшего после окончания лучевой терапии (ЛТ).

Наиболее частым отдаленным последствием лучевой терапии головного мозга является снижение интеллекта. Данное нарушение носит дозозависимый характер, начинает проявляться у пациентов, получавших лечение в дозе свыше 30 Гр и ассоциировано с возрастом (чем в более молодом возрасте проведено облучение, тем грубее выражен дефект). Так, у 42 % пациентов, получавших лечение по поводу медуллобластомы, через 5 лет после его окончания отмечалось снижение коэффициент интеллекта (IQ) ниже 80, а через 10 лет данные изменения наблюдались уже у 75 % пациентов, причем у 46 % из них IQ был ниже 60 [133].

Также повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивается вероятность развития менингиом и глиом, катаракты, нарушения развития зубов, периодонтитов [133].

Эндокринные нарушения при облучении гипоталамо-гипофизарной в дозе свыше 30Гр встречаются очень часто. В частности, распространенность нарушения секреции гормона роста достигает практически 100% [151]. Секреция других гормонов гипоталамо-гипофизарной оси страдает в меньшей степени. У пациентов, получавших лучевую терапию на область головного мозга, затронувшего гипофиз и гипоталамические области, помимо гипопитуитаризма развиваются радиоиндуцированная нейропатия зрительного нерва, вторичные опухоли, ангиопатии и другие редкие, но серьезные осложнения, требующие наблюдения специалистов. В группах пациентов, перенесших облучение головы в дозе более 20 Гр, начинает возрастать частота ожирения. Меньшие дозы облучения или химиотерапия не являются факторами риска ожирения [38, 39].

Химиотерапия играет очень важную роль в лечении опухолей головного мозга. Ввиду применения больших доз лечение бывает крайне токсичным. В терапии опухолей задней черепной ямки наиболее часто используют алкилирующие агенты (винкристин, циклофосфамид, ломустин, карбоплатин), тяжелые металлы (цисплатин) и производное подофиллотоксина (этопозид). Алкилирующие агенты гонадо- и пневмотоксичны, могут вызывать вторичный острый миелобластный лейкоз, геморрагические циститы. Тяжелые металлы, в частности платина, оказывают нефро-, ото- и нейротоксическое действие.

Также на фоне проведения ПХТ могут развиваться: алопеция, миелосупрессия, нейротоксические эффекты (судорожный синдром), лейкоэнцефалопатия или транзиторная церебральная дисфункция, миелопатия, периферическая нейропатия, снижение интеллекта неврологические и нейросенсорные дефициты. Описаны случаи необратимого некроза ствола головного мозга и тромбоза верхнего сагиттального синуса при проведении ПХТ на фоне несахарного диабета [115].

Основные отдаленные последствия комплексного лечения опухолей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные отдаленные последствия комплексного лечения опухолей [61, 62, 133]

Система	Метод лечения	Возможное осложнение	Частота встречаемости нарушений
Нейрокогнитивная функция	Облучение головного мозга, тотальное облучение тела, интратекальное введение метотрексата; использование средних и высоких доз метотрексата и цитозара	Снижение интеллекта; нарушение нейрокогнитивных функций (способности думать и рассуждать, выносить суждения и запоминать)	46 – 75 %
Сердечно-сосудистая система	Антрациклиновые антибиотики, Облучение грудной клетки	Кардиомиопатия; левожелудочковая недостаточность; раннее развитие атеросклероза; заболевания клапанов; осложнения со стороны перикарда	5 – 20 %
Дыхательная система	Кармустин, ломустин, бусульфан, блеомицин Облучение легких	Пневмофиброз; интерстициальная пневмония; острый респираторный дистресс-синдром	3,5 – 89 %
Желудочно-кишечный тракт	Облучение брюшной полости	Гастроэнтериты Парциальная кишечная непроходимость	5 – 40 %
Эндокринная система	Подробно представлены в таблице 2		43 – 100 %

## Продолжение таблицы 1

Вторые опухоли	Этопозид, тенипозид; антрациклины; алкилирующие препараты	Острый миелобластный лейкоз/миелодисплазия	10 – 20 %
	Облучение (любые поля)	Вторые злокачественные опухоли в зонах облучения (кожа, кости, мягкие ткани)	
	Облучение головы и шеи	Рак щитовидной железы	
	Облучение грудной клетки	Рак молочной железы	
	Облучение брюшной полости	Колоректальный рак	

**1.3 Эндокринные последствия комплексного лечения опухолей**

Эндокринные нарушения являются одними из наиболее часто встречающихся отдаленных последствий химиолучевого лечения. В таблице 2 представлены осложнения комплексного лечения опухолей головного мозга со стороны эндокринной системы и факторы риска их возникновения [2, 10, 30, 61, 63, 99, 126, 140].

Таблица 2 – Структура эндокринных последствий, основные причины, их вызывающие и факторы риска

Орган/Система	Осложнение	Факторы риска	Частота развития
Линейный рост	Задержка роста	Молодой возраст, высокие дозы краниального облучения (КО), КСО	60 – 90 % пациентов
	Дефицит гормона роста	Хирургическое вмешательство в области гипофиза; КО	90 % через 5 лет после окончания лечения при дозе КО свыше 30 Гр
Половая система	Преждевременное половое развитие	КО	18 – 20 Гр увеличивают риск у девочек менее 5 лет в 10 – 20 % случаев
	Гипогонадотропный гипогонадизм	КО	> 30 – 50 Гр распространенность 10 – 20 %
	Яички	Дисфункция клеток Лейдинга.	Алкилирующие агенты, КО. 30 – 50 %

Продолжение таблицы 2

	Яички	Дисфункция герминативного эпителия	Алкилирующие агенты, Облучение зоны яичка	20 – 80 %
	Яичники	Острый инфаркт ткани яичника	Алкилирующие агенты, Облучение зоны яичника	6,3 %
		Преждевременная недостаточность яичников/ ранняя менопауза	Алкилирующие агенты, Облучение зоны яичника	30 – 100 % в зависимости от дозы облучения
Надпочечники	дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ)	КО; Транзиторная ВНН при приеме глюкокортикостероидов (ГКС)	3 – 49 % в зависимости от метода диагностики	
Щитовидная железа	дефицит тиреотропного гормона (ТТГ)	КО	10 – 65 %	
	Первичный гипотиреоз	КСО; локальное облучение щитовидной железы	7 – 60 %	
	Гипертиреоз	КСО или локальное облучение щитовидной железы	3 – 5 %	
	Вторичные опухоли (рак щитовидной железы)	КСО, локальное облучение	3 – 5 %	
Кости	Остеопороз	Метотрексат Глюкокортикоиды	30 – 60 %	
Метаболизм	Ожирение	КО, глюкокортикоиды	11 – 56 %	
	Сахарный диабет	Алкилирующие агенты, облучение всего тела, облучение области живота	2,5 %	

После краниального облучения в дозе свыше 30 Гр практически у 100 % пациентов развивается дефицит гормона роста (ГР). Нарушение репродуктивной функции встречаются в 20 – 50 % случаев. Клинически явная ВНН встречается у 3 % обследуемых, а по данным стимуляционных тестов выявляется у 27 – 46 %. От 10 до 60 % выживших (в зависимости от дозы КО) требуется заместительная терапия вторичного гипотиреоза [83]. В целом, по данным А. Agha et al, у 41 % пациентов спустя 6 лет после окончания терапии развивается гипопитуитаризм: у

16 % выпадает функция 1-го гормона, у 25 % 1-го или нескольких, у 7 % будет диагностирован пангипопитуитаризм [37].

Стадийность выпадения функций для постлучевых изменений такая же, как и при недостаточности тропных гормонов, возникающих вследствие операции на гипофизе или кровоизлияния. Сначала развивается дефицит соматотропного гормона (СТГ), затем гонадотропинов и в последнюю очередь АКТГ или ТТГ [93, 143].

#### **1.4 Патогенез гипопитуитаризма после комплексного лечения злокачественных новообразований. Факторы, вносящие наибольший вклад в развитие дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы**

Как упоминалось выше, ведущим повреждающим фактором при лечении опухолей головного мозга является лучевая терапия. А. Fernandez et al. описали несколько механизмов действия ионизирующего облучения [83].

Во-первых, происходят разрывы внутриклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Повреждения могут возникать напрямую или косвенно через образование свободных радикалов молекул воды, повреждающих клеточную ДНК [46]. Гибель клеток происходит в фазу митоза, что может быть причиной возникновения поздних осложнений в медленно делящихся тканях, к которым относятся ткани гипоталамо-гипофизарной оси.

Во-вторых, дегенеративные изменения в клетках глии приводят к снижению трофики и демиелинизации тканей, а также подострому и хроническому повреждению в клетках гипоталамуса и других клетках ЦНС.

В-третьих, наблюдается повреждение *vasa vasorum*, вследствие которого развивается эндотелиальная дисфункция. Потеря эндотелия ведет к пролиферативным процессам, проявляющимися утолщением базальной мембраны и отложению коллагена. Таким образом происходит облитерация мелких сосудов и некроз окружающих их тканей, а в крупных сосудах усиливаются процессы атерогенеза.

Последствия лучевой терапии зависят от суммарной очаговой дозы (СОД), фракционной дозы, количества фракций и времени, прошедшего после окончания лечения [153, 92]. В частности, существует сильная корреляционная связь между дозой облучения и развитием дефицита гормонов. Одинаковая СОД, но данная за короткий промежуток времени (большая фракционная доза), обладает большим повреждающим эффектом, нежели данная за более длительный период времени (меньшая фракционная доза) [92, 153].

Гипоталамус и гипофиз поглощают от 10 до 100 % СОД, в зависимости от расположения относительно ложа опухоли, на которое планируется 100 % изодозы облучения [92, 153]. Атрофические процессы в гипофизе вызываются как прямым повреждением его клеток, так и нарушением гипоталамической секреции релизинг-гормонов [46, 70, 119, 146, 161].

При КО в малых дозах (18 – 30 Гр), которые раньше применялись для профилактики нейролекемии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) чаще всего развивался изолированный дефицит ГР. При дозах 30 – 50 Гр, которые используются при лечении злокачественных новообразований головного мозга, выпадают и другие тропные гормоны передней доли гипофиза. При дозе свыше 60 Гр, требующихся при терапии назофарингеальной карциномы, практически в 80 – 90 % случаев развивается пангипопитуитаризм [92, 153].

Со временем происходит утяжеление дефицита гормонов и увеличение количества выпавших функций, что связано с прогрессированием атрофии клеток гипофиза [92].

Повреждающий эффект облучения усиливается, если до него гипоталамо-гипофизарная ось была подвергнута воздействию другого фактора, например, механическому сдавлению опухолевой массой. Так Н К Gleeson et al. показали, что после облучения в дозе 35 – 43 Гр по поводу лечения внегипофизарных опухолей развивается изолированный СТГ дефицит, в то же время те же дозы, применяемые для лечения аденом гипофиза, ведут к множественному дефициту тропных гормонов [92]. Необходимо отметить, что авторы, при сравнении данных групп не учитывают, что доза, поглощенная гипофизом в последнем случае будет

несколько выше, чем при непрямом облучении гипофиза, вследствие чего и влияние облучения будет более выраженным.

Связь возраста на момент облучения и развития гипотитуитаризма нелинейна. Исследования показали, что у детей (до 15 лет) выше распространенность дефицита ГР, по сравнению с пациентами, получавшими лечение в более старшем возрасте. Однако у последних чаще встречается дефицит АКТГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [37, 92, 141], при этом частота дефицита ГР все равно выше, чем АКТГ [37, 123, 141].

Химиотерапия может усиливать повреждающие эффекты облучения [92, 93], однако данных о том, что химиотерапия сама по себе вызывает дисфункцию гипофиза нет [92, 149].

Несмотря на то что наиболее хорошо известными считаются механизмы повреждения сомато- и гонадотрофов, а процессы, приводящие к гипотиреозу и гипокортицизму, слабо изученными [143], общие патофизиологические механизмы развития гипопитуитаризма применимы и к кортикотрофам.

### **1.5 Факторы, потенциально влияющие на повреждение надпочечников**

Поскольку при КСО в зону лучевого воздействия попадает не только гипоталамо-гипофизарная область, но и надпочечники, логично предположить, что вклад в развитие надпочечниковой недостаточности (НН) может вносить и облучение со спинальных полей. Традиционно, надпочечники считаются одними из наиболее устойчивых к радиационному повреждению органов [81]. В литературе упоминается 2 случая развития НН после лучевой терапии. В 2008 г. К.А. Al-Anazi et al. описали случай острой надпочечниковой недостаточности у пациента 18 лет с ОЛЛ после облучения тела по поводу трансплантации костного мозга. Через 4 дня после этого у пациента развилась ортостатическая гипотензия, общая слабость, сонливость. При проведении теста с синактеном уровень кортизола оказался ниже 500 нмоль/л. Из факторов риска развития НН у данного пациента авторы отмечают прием больших доз ГКС (входят в схему лечения



ОЛЛ) и наличие длительного абсцесса, приведшего к развитию септицемии [38]. В 2013 году N.R.P. Schieda et al. по данным компьютерной томографии (КТ) описали и опубликовали случай острого радиоиндуцированного повреждения надпочечников сочетавшегося с лучевой нефропатией. У 48-летнего пациента в марте 2011 г. выявлены метастазы колоректального рака в поясничный отдел позвоночника (КТ картина почек и надпочечников на тот момент изменена не была), проведена лучевая терапия на область метастазов и системная химиотерапия. В ноябре 2011 г. при контрольном КТ исследовании выявлены изменения верхнего медиального полюса почек, соответствующие постлучевой нефропатии, а также диффузное симметричное утолщение надпочечников низкой интенсивности. Клинических или биохимических признаков НН у пациента не отмечалось, однако изменения в надпочечниках были расценены как радиоиндуцированное повреждение. В марте 2012 г. результаты КТ соответствовали картине прогрессирования и нефропатии, и усиления повреждения надпочечников. В то же время НН у пациента была подтверждена по данным гормонального обследования (каким именно образом авторы статьи не уточнили). Вскоре пациент умер от кровоизлияния в мозг, аутопсия не проводилась [143]. Случаев развития хронического гипокортицизма в отдалённом периоде после лучевой терапии, затрагивающей ложе надпочечников, не описано.

M. Schmiegelow et al. в рамках исследования ВНН сравнивали группы с КО и КСО и не выявили достоверной корреляционной связи при регрессионном анализе между биологически эффективной дозой на область спины и пиком кортизола при проведении ТИГ [144]. Исследований, посвященных изучению функции надпочечников с применением стимуляционных тестов после облучения области надпочечников не проводилось [17, 28].

Данные об облигатном влиянии ПХТ на надпочечники отсутствуют. В литературе описан единственный случай развития первичной надпочечниковой недостаточности (другие причины были исключены) после проведения ПХТ бусульфаном и циклофосфамидом по поводу пересадки костного мозга у 9-летней девочки с ОЛЛ через 6 месяцев после окончания терапии [142].

Потенциально на развитие недостаточности надпочечников может оказывать действие сопровождающий химиотерапию преднизолон. Однако E. Fenler et al. показали, что даже после высокодозной терапии стероидами у детей (6мг/м<sup>2</sup> преднизолона, что соответствует 200 мг/м<sup>2</sup> гидрокортизона) в течение 28 дней полное восстановление функции надпочечников происходит к 8 неделе после отмены ГКС [82].

Таким образом, представляется актуальным исследовать вклад прямого облучения области надпочечников и воздействия различных схем химиотерапии на частоту развития ВНН после краниоспинального облучения у пациентов с опухолями задней черепной ямки и у пациентов с лимфомой Ходжкина после облучения парааортальной зоны в анамнезе.

### 1.6 Методы диагностики ВНН

Тесты, применяемые для диагностики ВНН многочисленны и разнообразны. Каждый из скрининговых или стимуляционных тестов имеет свои преимущества и недостатки (представлены в таблице 3).

Таблица 3 – Тесты, применяемые для диагностики ВНН

Тест	Диагностический уровень	Комментарий
Базальный (утренний) кортизол (8.00 – 9.00)	89 % чувствительности, 100 % специфичности для уровня < 100 нмоль/л после хирургического вмешательства на гипофизе [70, 79 ,138]	Крайне мало исследований, анализирующих данный уровень для постлучевого гипопитуитаризма [138]
<b>Функциональные тесты</b>		
Стандартный тест с синактеном 250 мкг	57 – 100 % чувствительность, 90 – 100 % специфичность для уровня 500 нмоль/л [75, 144]	Согласно клиническим рекомендациям европейского общества эндокринологов равнозначны в диагностике ВНН [88].
Низкодозированный тест с синактеном 1 мкг	61 – 100 % чувствительность, 90 – 96 % специфичность для уровня кортизола 500 нмоль/л [75, 144] 100 % чувствительность, 68 % специфичность для уровня 550 нмоль/л [75, 144]	

## Продолжение таблицы 3

Тест с инсулиновой гипогликемией	Золотой стандарт диагностики. В большинстве исследований используется диагностический уровень 500 нмоль/л [96, 122], некоторые авторы предлагают уровень 550 нмоль/л [43, 156] или 580 нмоль/л [128]	Противопоказан при сердечно-сосудистых заболеваниях, эпилепсии. Тест можно интерпретировать, если был достигнут уровень гликемии менее 2,2 ммоль/л. В редких случаях возможны ложноположительные (ЛП) результаты [71, 155]
Тест с глюкагоном	Критерий диагностики ВНН < 500 нмоль/л [137] Другие авторы отстаивают уровень < 580 нмоль/л [135]	Безопасная и точная альтернатива ТИГ [121], чаще применяется для совместного исследования ГГН оси и исключения дефицита гормона роста [90]
Ночной тест с метирапоном [48]	Кортизол < 138 нмоль/л после последней инъекции метирапона подтверждает адекватную блокаду 11-β-гидроксилазы Уровень 11-дезоксикортизола 210 – 660 нмоль/л или более говорит о достаточном резерве АКТГ АКТГ < 150 пг/мл (2 – 44 пмоль/л) подтверждает ВНН	Рекомендуется как безопасный амбулаторный тест. Показывает работу всей ГГН оси. Метирапон трудно доступен в широкой клинической практике Побочные эффекты встречаются редко, но достаточно серьезны: гипотензия, тошнота, рвота, боль в животе, заторможенность
Тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) [98]	Дифференциальная диагностика вторичной и третичной НН	Ответ на КРГ индивидуален, точки разделения в исследованиях широко варьируются
Кортизол слюны [80,138]	Используется определение на фоне введения 1 или 250 мг АКТГ	Доказанный тест для определения гиперкортицизма [72, 106] Работ, посвященных исследованию нестимулированного кортизола слюны для диагностики ВНН недостаточно [80, 138]

Симптомы ВНН очень неспецифичны. Пациенты жалуются на отсутствие аппетита, потерю в весе, тошноту, усталость, слабость, снижение давления, миалгии и арталгии, плохую переносимость стресса и простудных заболеваний, температуры, снижение либидо у женщин, уменьшение волос в подмышечной

впадине и лобке. При рутинном обследовании может выявляться эозинофилия, низкий уровень глюкозы и натрия [42]. Большинство симптомов встречаются и при других заболеваниях, поэтому диагностировать клинически явную ВНН удаётся не более чем в 3 % случаев [41].

Исследование экскреции кортизола с суточной мочой было одним из первых методов, используемых для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Однако, как показали многочисленные работы, нормальный уровень экскреции кортизола не исключает ВНН [14]. По данным Dullaart RP et al. утренний кортизол приблизительно в 3 раза более информативен (отношение чувствительность/специфичность (Se/Sp) составляет 63 %), чем кортизол в суточной моче (23,5 %) или кортизол в 16.00 (25,9 %) [77]. К тому же сбор суточной мочи является трудоёмким для пациентов, поэтому в последние годы в большинстве рекомендаций данное исследование как метод скрининга ВНН не обсуждается [64, 88].

Уровень кортизола крови в утренние часы- гораздо более простой метод, однако точка разделения для выявления ВНН в исследованиях сильно варьирует. В работе Kokshoorn, et.al, объединившей данные 14 исследований по 931 пациенту, точка разделения для подтверждения ВНН варьировалась от 220 до 440 нмоль/л. [117]. Kazlauskaite et al провели мета-анализ 13 оригинальных работ (679 пациентов) и предложили подтверждать гипокортицизм при уровне базального кортизола менее 139 нмоль/л и назначать заместительную терапию ГКС, а при значении более 360 нмоль/л- исключать, не прибегая к стимуляционным тестам. [113], хотя более часто для исключения ВНН используется точка разделения 500 нмоль/л [42]. Исследований, посвящённых изучению точки разделения оптимальной для пациентов, перенёсших КСО, крайне мало [138].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению первичной НН одним из наиболее перспективных скрининговых исследований названо определение уровня ДГЭА-С [52]. Поскольку секреция ДГЭА-С носит АКГГ-зависимых характер, его можно использовать и в диагностике ВНН. В последнее

время все больше работ посвящается изучению этого параметра в качестве маркера гипокортицизма.

Практически все авторы выявляют достоверное снижение уровня ДГЭА-С в группах с надпочечниковой недостаточностью при сравнении с лицами без гипокортицизма и группой контроля. В ряде исследований ДГЭА-С показывает несколько лучшее соотношение чувствительность/специфичность ( $AUC = 0,984$  ( $0,962 - 1,0$ )), чем кортизол ( $AUC = 0,893$  ( $0,817 - 0,969$ )) [130]. В целом чувствительность и специфичность для ДГЭА-С варьирует от 39 % и 80 % у подростков в пубертате до 100 % и 100 %, у пациентов в возрасте около 30 лет [86, 130, 157].

Зависимость концентрации ДГЭА-С в крови от возраста человека хорошо известна [9]. Использование данного параметра для скрининга ВНН в возрасте 20 – 30 лет представляется наиболее оптимальным, а после 31 года, по данным ROC- анализа, отмечается существенное уменьшение площади под кривой ( $AUC$ ) с 80-90% до 58 % [86].

Ряд работ посвящён изучению не только базального, но и стимулированного уровня ДГЭА-С [112]. Они показывают, что как на фоне стандартного (250 мкг) теста с синактеном (ТС), так и низкодозированного (1 мкг) теста с синактеном (НДТС) уровень стимулированных ДГЭА-С и кортизола хорошо коррелируют между собой [130].

В целом, исследователи рекомендуют использовать ДГЭА-С для скрининга ВНН и при низком его уровне проводить стимуляционные тесты. В то же время, как ни странно, у пациентов с постлучевым гипопитуитаризмом ДГЭА-С в качестве маркера ВНН практически не исследовался. Исключение составляет небольшая работа Oberfield SE et. al, где у 83 % (10/12) пациентов с ВНН ДГЭА-С был ниже, чем ожидалось по полу, возрасту и степени развития, у 4/10 был ниже референсного интервала [133].

Определение кортизола в слюне- метод, хорошо зарекомендовавший себя в качестве теста первой линии при диагностике гиперкортицизма. Однако, для диагностики ВНН он пока не используется, хотя по мнению экспертов, является

перспективным [52]. W.S. Gozansky et al. показали, что исследование кортизола в слюне коррелирует с определением кортизола в крови. Кроме того, метод обладает высокой воспроизводимостью [94]. Deutschbein et al. обследовали 53 пациента и определили у них уровень кортизола в слюне; после проведения ТИГ пациенты были разделены на подгруппы с ВНН и без ВНН; было выявлено, что только у 26 % пациентов с ВНН уровень кортизола в слюне был достоверно ниже, по сравнению со здоровыми добровольцами. Авторы сделали вывод о том, что диагностическая ценность базальных кортизола слюны и кортизола крови сопоставимы между собой [72]. Видимо поэтому, гораздо чаще кортизол в слюне рассматривается как невазивный альтернативный способ оценки состояния ГГН оси на фоне стимуляционных тестов с синактеном (как стандартного, так и низкодозированного) и кортикотропином [67, 118] в тех группах пациентов, где стандартный многократный забор крови может быть затруднен ввиду ряда причин, например, у маленьких детей или ВИЧ-инфицированных пациентов [55, 118, 125].

Золотым стандартом диагностики ВНН, вот уже на протяжении 60 лет, по-прежнему остается тест с инсулиновой гипогликемией. Хотя он и используется в качестве эталонного в большинстве исследований, следует отметить, что его интерпретация различными авторами несколько отличаются и единого мнения по ряду вопросов не разработано.

Во-первых, варьируется точка разделения для уровня кортизола (cut-off), используемая в качестве критерия ВНН, что отражено в таблице 3. Наиболее часто используется значение в 500 нмоль/л. Так N.E. Kokshoorn et al. в обзоре литературы показали, что его применяли в 4-х работах и только в 1-ой приведен уровень в 550 нмоль/л [117]. Ряд исследователей высказывают мнение, что кортизол на фоне ТИГ в пределах 400 – 550 представляет собой несколько сниженный ответ. Поэтому авторы рекомендуют принимать пациентам заместительную терапию ГКС во время стрессов или сильных простудных заболеваний [36, 49]. А. Nasrallah et al. особо подчеркивали, что у пациентов с пограничным значением уровня кортизола (500 – 550 нмоль/л) на фоне

стимуляционных тестов, уровень ДГЭА-С был в пределах поло-возрастных границ [130].

Во-вторых, продолжается дискуссия о целесообразности исследования АКТГ и его оптимальной точке разделения (cut-off) в ТИГ. В российских руководствах АКТГ представлен как наиболее чувствительный маркер ВНН, а диагноз вторичного гипокортицизма рекомендуют устанавливать при выбросе АКТГ менее 150 пг/мл [14]. Н.Tuchelt et al. обследовали 25 здоровых добровольцев и 109 пациентов с подозрением на ВНН. Согласно их данным, критерием диагноза недостаточности АКТГ стал уровень менее 80 пг/мл для АКТГ, а для кортизола менее 499 нмоль/л [156]. К.Worm et. al определили серую зону для АКТГ в интервале 20 – 140 пг/мл и посчитали, что в связи с такой широкой вариабельностью показателя, АКТГ не является достоверным маркером ВНН. Исследователи отметили, что на пике гипогликемии при одних и тех же концентрациях АКТГ уровень кортизола значительно различается (от тяжелой ВНН до нормальных показателей), также, как и при одинаковых уровнях кортизола значительно разнятся уровни АКТГ (воспроизводимость теста оказалась низкой: у одних и тех же пациентов вариабельность уровней составляла от 1,3 – 94,2 %) [51].

Гипогликемия является одним из самых мощных стрессогенных факторов, которые можно вызвать медикаментозно. В ответ на стресс происходит активация ГГН оси и АКТГ-зависимый выброс кортизола [43]. ТИГ противопоказан лицам с патологией сердечно-сосудистой системы, заболеваниями сосудов головного мозга, судорожным синдромом в анамнезе, его с осторожностью используют у лиц младше 18 и старше 65 лет [74, 120, 144]. Эти ограничения актуальны для пациентов, после перенесенного комплексного лечения внегипофизарных опухолей головного мозга, т.к. в этой когорте обследуемых до 50 % пациентов в анамнезе отмечают судороги [35]. Зарубежные авторы прибегают к альтернативным методам диагностики ВНН из-за наличия судорог в анамнезе у пациентов с ОГМ не менее чем в 25 % случаев [57, 144].

Поскольку тетракозактид для внутривенного введения, который необходим для проведения низкодозированного теста, в России в широкой клинической практике не доступен, в качестве альтернативы ТИГ наиболее приемлемо применение теста с глюкагоном (ТГ). Выброс кортизола на фоне ТГ является АКТГ зависимым. Однако, механизмы, через которые реализуется эта стимуляция до конца не выяснены. Предполагают несколько вариантов:

- относительная гипогликемия (колебания уровня глюкозы от высокого на фоне введения глюкагона и последующее его снижению вплоть до гипогликемии);
- выработка пептидного фрагмента, влияющего на рилизинг-гормоны;
- повышение секреции норадреналина, стимулирующего в свою очередь высвобождение ГР и АКТГ через  $\alpha$ -рецепторы [44, 121, 137].

ТГ является перспективной альтернативой ТИГ, в том числе и потому что, как и ТИГ, одновременно стимулирует выброс и АКТГ, и ГР. Он достаточно распространён в зарубежной клинической практике. Так K.S.Leong et al. обобщили данные по 500 результатам ТГ, проведенным в период с 1986 по 1998 гг. у пациентов с патологией гипоталамо-гипофизарной области. По данным авторов выброс кортизола наблюдался в 48,2 %, диагностическим критерием был выбран уровень в 550 нмоль/л. Альтернативного теста не проводилось, поэтому о чувствительности и специфичности по этим данным судить нельзя. Выброс АКТГ наблюдался в большинстве случаев в промежутке 120 – 180 минут, а в точке 240 минут не отмечался вовсе, поэтому авторы предлагают после 180 минуты заборы крови не проводить и кортизол не исследовать. Подъем глюкозы фиксировался на 30 минуте, а далее падал, достигая исходного уровня к 90 минуте. Интересно отметить, что у 21 пациента (4,2 %) базальный кортизол был более 550 нмоль/л, однако в дальнейшем его концентрация не возрастала. Авторы объяснили данный феномен тем, что психо-эмоциональный стресс от ожидания ТГ превосходил медикаментозный стресс, вызванный непосредственно глюкагоном. Побочные эффекты в виде тошноты и рвоты фиксировались у 20 % пациентов [121].

Исследования, посвященные чувствительности и специфичности ТГ для диагностики ВНН дают несколько противоречивые данные. Также ведутся споры



и о точке разделения (cut-off) кортизола для диагностики гипокортицизма. В частности, C.Berg et al. обследовали 49 пациентов после трансназальных аденомэктомий, проводя ТИГ и ТГ с интервалом не более 7 дней. По ТИГ у 18/49 выявлена ВНН. ROC-анализ для пика кортизола в 599 нмоль/л для ТГ выявил 100 % Sp и 32 %, а уровень кортизола в 277 нмоль/л показал 95 % Sp и 72 % Se. Таким образом у 25 (51 %) пациентов уровень кортизола оказался между этими двумя точками, в связи с чем авторы расценили ТГ как слабую альтернативу ТИГ для диагностики ВНН, поскольку для диагностики дефицита ГР ТГ дает 90 % правильных результатов. [47]. В то же время A.Agha et al. провели ТГ 31 здоровому добровольцу, установив диагностический уровень кортизола в 450 нмоль/л, при которых тест дает только 9 % ложноположительных результатов [35]. A. Böttner et al. также рекомендует использовать уровень кортизола 450 нг/мл как диагностический для ВНН, т.к. при нем высокий показатель чувствительности 88,5 %, соответствует хорошему показателю специфичности 86,5 % [118]. R.N. Rao et al. обследовали 42 пациента и 55 добровольца и показали, что у 90 % уровень кортизола на фоне ТГ возрастает не менее чем до 500 нмоль/л. Побочные эффекты в виде тошноты в 30 % случаев. Двенадцати пациентам пробу проводили дважды, таким образом воспроизводимость теста была доказана [137]. В то же время A. Tenenbaum et al. выявили около 30 % ложноположительных результатов при проведении ТГ 190 детям с отставанием в росте по сравнению со стандартным тестом с синактеном [152]. Так же как и J. Segla et al., сравнив ТГ ночной тест с метирапоном у 68 пациентов после черепно-мозговой травмой и органическим поражением гипофиза, отметили большое количество ложноположительных реакций и показали, что по тесту с метирапоном ВНН выявляется только в 39 %, а по данным ТГ у 89 %. Авторы рекомендуют отдавать предпочтение ночному тесту с метирапоном и использовать ТГ с осторожностью в случае, когда ТИГ противопоказан. Также в данной работе отмечено, что уровень кортизола в 350 нмоль/л является диагностическим критерием ВНН с оптимальным соотношением Se (71 %) и Sp (57 %), при точке разделения в

440 нмоль/л, которая применялась в исследовании, Se возрастает до 88 %, однако специфичность падает до 11 % [57].

Таким образом, несмотря на достаточно длительное использование в клинической практике как скрининговых, так и стимуляционных тестов, ряд вопросов до сих пор требует более детального изучения, а большинство диагностических уровней определено для пациентов после прямого вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области. В то время как пациенты после краниоспинального облучения могут иметь свои особенности.

### **1.7 Изменения, возникающие после краниоспинального облучения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники**

Наиболее клинически значимым изменением со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развивающимся вследствие комплексного лечения внегипофизарных опухолей головного мозга, является развитие вторичной надпочечниковой недостаточности. В зависимости от методов, применяемых в конкретном исследовании, и когорты включённых пациентов, частота ВНН может сильно варьировать. Так метаанализ 18 исследований (1975 – 1991, 2 исследования 2008 г), объединивший результаты обследования 608 пациентов, пролеченных по поводу внегипофизарных опухолей у взрослых, показал, что базальный кортизол и/или стимуляционные тесты проводились у 61 % обследованных, а распространённость ВНН составила от 3 % при клинически явной ВНН до 62 % при применении стимуляционных тестов [41].

Если оценивать распространённость ВНН по данным ТИГ, то разброс данных будет достаточно большим, однако ВНН наблюдается не менее, чем у 20 % пациентов. В таблице 4 представлена общая характеристика некоторых исследований, изучавших частоту встречаемости ВНН пациентов с внегипофизарными опухолями.

Таблица 4 – Распространенность ВНН у пациентов с внегипофизарными опухолями

Авторы, год исследования	Метод	Количество пациентов с ВНН/общее кол-во	ВНН		Когорта пациентов/ Ограничения исследования
			Распространенность	95 % ДИ	
L.T. Col et al, 2002 г [66]	ТИГ	48/97	49,5 %:	40,2 – 58,8 %	Смешенная когорта пациентов: астоцитомы (63 %), олигодендрома (17 %), глиома, назофарингеальные опухоли, высокие дозы облучения (50 – 60 Гр)
M. Schmiegelow, 2003 [144]	ТИГ, стандартный тест с синактеном (СТС) при противопоказаниях к ТИГ	19/33	57,6 %	42,1 – 71,9 %	Различные дозы и типы, применяемого облучения, в т.ч. у пациентов с медуллобластомой (МБ) и астроцитомой
R. Shankar, 1998 [145]	ТИГ	5/22	22,7 %	10,7 – 40,3 %	Дети, различные опухоли, назофарингеальные, глиома зрительного перекреста, внегипофизарные
A. Agha et al., 2004 [35]	ТИГ, ТГ, СТС (при противопоказаниях к ТИГ)	12/56	21,4 %	13,0 – 32,4 %	Внегипофизарные опухоли, различные типы облучения
S.E. Oberfield et al, 2004 [132]	КРГ	12/17	70,6 %	50,1 – 85,8 %	Дети от 1,5 до 19 лет, малый объем наблюдений; доза облучения от 18 до 72
A.L. Ogilvy-Stuart, 1992 [134]	ТИГ, БК	3/31	9,6 %	3,6 – 21,4 %	Пациенты после облучения всего тела по поводу трансплантации костного мозга, доза 18 – 20 Гр

Продолжение таблицы 4

J. Heikens, 1998 [104]	ТИГ	1/20	0 %	0 – 16,8 %	Взрослые пациенты, получавшие лечение по поводу МБ в детстве; минимальный уровень на фоне ТИГ- 510 нмоль/л.
C. Follin, 2013 [89]	ТИГ	14/37	37,8 %	24,8 – 52,5 %	Пациенты после перенесённого острого лимфобластного лейкоза, доза облучения 18 – 30 Гр.

Из приведённых в таблице 4 данных видно, что в большинство исследований включались пациенты, имевшие разные гистологические диагнозы и получавшие различные дозы облучения, а иногда и пациенты с опухолями, располагавшимися в непосредственной близости от гипоталамо-гипофизарной области, что не могло не влиять на развитие ВНН.

Работ, посвященных другим аспектам функционирования гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковой оси после облучения, практически нет. Только K. Darzy, and S. Shalet, провели исследование, где помимо распространённости гипокортицизма оценивали суточные колебания АКТГ и кортизола у пациентов без ВНН. Они продемонстрировали, что лица без гипокортицизма имеют достоверно более высокий уровень базального и минимального кортизола в течение дня, и более высокую среднесуточную концентрацию кортизола в крови по сравнению с добровольцами. Также у них увеличена базальная, спонтанная и общая секреция кортизола на 90 %, 15 % и 20 % соответственно, в то время как период полураспада гормона не изменён. Группы не отличались по уровню и секреции АКТГ. Суточный ритм кортизола у пациентов был сохранён. Авторы приходят к выводу, что основным изменениями ГН оси, вследствие облучения, является либо гипокортицизм, либо гиперкортизолизм [69].

Таким образом, в большую часть исследований, посвящённых изучению изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, включаются неоднородные группы пациентов по исходному типу опухоли и протоколам лечения, что может существенно влиять на распространённость ВНН. С другой стороны работ, изучающих особенности клинико-лабораторного проявления ВНН после КСО, крайне мало.

## 1.8 Заключение

Комплексное обследование пациентов, перенесших в детском и молодом возрасте лечение опухолей головного мозга, необходимо для их полноценной медицинской реабилитации и социальной адаптации. Вторичная надпочечниковая недостаточность, являясь потенциально жизнеугрожающим состоянием, требует своевременного выявления и лечения.

В исследования, посвященные вопросам дефицита АКТГ после краниального или краниоспинального облучения, как правило, включаются неоднородные группы пациентов: перенёвшие лечение по поводу различных опухолей головного мозга, как по типу гистологического строения, так и локализации (иногда затрагивающих гипоталамо-гипофизарную область) и получавшие различные дозы лучевой терапии, что может существенно влиять на данные по распространённости ВНН. Клинико-лабораторную характеристику функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси наиболее часто описывают в смешанных по этиологическим факторам гипокортицизма группах пациентов: после лечения аденом гипофиза, краниофарингиом, черепно-мозговых травм, внегипофизарных опухолей головного мозга- хотя каждая из групп безусловно имеет свои особенности.

Надпочечники традиционно считаются органом, устойчивым к лучевой терапии, однако нам не встретилось работ, напрямую изучающих секрецию кортизола у пациентов, перенёвших локальное облучение области надпочечников, с применением стимуляционных тестов.

Тест с инсулиновой гипогликемией является «золотым стандартом» диагностики ВНН, однако имеет ряд противопоказаний. Так у пациентов, перенёвших лечение опухолей задней черепной ямки, чаще всего прибегают к другим функциональным пробам из-за наличия у них судорожного синдрома в анамнезе. В Российской Федерации широко доступным альтернативным методом может стать тест с глюкагоном, который также позволяет оценить и соматотропную функцию гипофиза. Однако возможности его использования у взрослых пациентов после злокачественных новообразований головного мозга не исследовались.

## Глава 2 . Материалы и методы

Работа выполнена на базе кафедры эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (зав. кафедрой – проф., д.м.н., член-корр. РАН В.В. Фадеев).

Проведено одномоментное одноцентровое нерандомизированное неослепленное наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных. В первую группу (группу КСО) включались пациенты, перенесшие в детском и молодом возрасте (3 – 27 года) в период с 1993 по 2010 гг. (75% с 2001 по 2010 гг.) комплексное лечение опухолей задней черепной ямки. Всего был обследован 51 пациент, из них в исследование отобрано 42, соответствующих критериям включения, из которых 37 больных получали терапию в связи с МБ, 3 - с анапластической эпендимомой (АЭ) и 2 пациента с примитивной нейроэктодермальной опухолью. У 36 пациентов опухоль поражала мозжечок и 4 - ый желудочек головного мозга, у 1 пациентки локализовалась в левой теменной области. Поскольку опухоль была внегипофизарной, находилась крайне близко к задней черепной ямке, дозы лучевой терапии и протокол химиотерапии совпадали с протоколом лечения остальных обследованных, пациентка была включена в исследование.

Для определения вклада облучения надпочечников в формирование надпочечниковой недостаточности после КСО была сформирована вторая группа (группа локального облучения (ЛО)), в которую вошли 29 пациентов, получавшие в детском и молодом возрасте (11 – 32 года) в период с 1989 по 2013 гг. лучевую терапию на область парааортальных лимфоузлов по поводу лимфомы Ходжкина.

Для каждой из групп исследования были подобраны группы контроля (здоровых добровольцев), сопоставимые по полу и возрасту, для выявления и оценки изменений со стороны ГГН системы после КСО.

## 2.1 Характеристика пациентов

### 2.1.1 Характеристика пациентов перенесших лечение опухолей задней черепной ямки (группа краниоспинального облучения)

В группу КСО включено 42 пациента (24 мужчины и 18 женщин; м:ж = 1,27:1) от 16 до 27 лет. Медиана (Me) возраста на момент обследования составила 19 лет [17;22]; возраст на момент заболевания от 3 до 24 лет, Me- 11,5 [8,75;14,0] лет, ремиссия продолжалась от 2 до 20 лет, Me 7 [5;11] лет.

Все пациенты получали хирургическое лечение. Тотальное или субтотальное удаление опухоли у 26 пациентов проведено в НИИ НХ им. Н.Н.Бурденко, у 3-х пациентов- в Морозовской ДГКБ, у 13- в стационарах по месту жительства.

Лучевая терапия проводилась по стандартизированной методике в объеме краниоспинального облучения в дозе  $34,6 \pm 2,8$  Гр с бустом на заднюю черепную ямку до  $54,3 \pm 3,9$  Гр. Терапия проходила у 24 пациентов в РНЦ РР на аппарате «Рокус», у 3-х пациентов в НИИ НХ им. Н.Н.Бурденко, у 15 в медицинских учреждениях по месту жительства (у 6-х пациентов на аппарате «Рокус», у 9 пациентов модель аппарата установить не удалось).

37 пациентов получали полихимиотерапию по различными протоколам, приведённым в таблице 5, рекомендованными проф. О.Г. Желудковой (РНЦ РР), у 2-х пациентов ПХТ не назначалась; у 5-х пациентов протокол химиотерапии по данным медицинской документации установить не удалось.



Таблица 5 – Характеристика протоколов лечения, проводимых пациентам группы КСО.

Название протокола лечения	Кол-во пациентов	ЛТ с/без параллельной ПХТ	Схема ПХТ после ЛТ	Суммарные дозы химиопрепаратов	
М-2000 1).Цикловая	7	ЛТ: КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр + Параллельно ПХТ: Винкристин (VCR) 1,5 мг/м <sup>2</sup> еженедельно + ломустин (CCNU) 100 мг/м <sup>2</sup> однокр.	Цикловая ПХТ: 1 цикл: винкристин (VCR) 1,5 мг/м <sup>2</sup> 1, 8 дни	6 мг/м <sup>2</sup>	
			циклофосамид (СРМ) 1500 мг/м <sup>2</sup> 1,2 дни	6000 мг/м <sup>2</sup>	
			2 цикл: цисплатин (CDDP) 90 мг/м <sup>2</sup> 1 день	180 мг/м <sup>2</sup>	
			вепезид (VP-16): 150 мг/м <sup>2</sup> 1 – 3 дни	900 мг/м <sup>2</sup>	
			3 цикл = 1 цикл 4 цикл = 2 цикл		
	2).Поддерживающая		10	Поддерживающая ПХТ VCR 1,5 мг/м <sup>2</sup> 0, 7, 14 дни	36 мг/м <sup>2</sup>
				CDDP 70 мг/м <sup>2</sup> 1 день	560 мг/м <sup>2</sup>
				Ломустин (CCNU) 75 мг/м <sup>2</sup> 1 день	600 мг/м <sup>2</sup>
				Всего 8 циклов	
НПТ-91	1	ЛТ: КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр	Поддерживающая ПХТ		
			VCR 1,5 мг/м <sup>2</sup> 0, 7, 14 дни	36 мг/м <sup>2</sup>	
			CDDP 70 мг/м <sup>2</sup> 1 день	560 мг/м <sup>2</sup>	
			CCNU 75 мг/м <sup>2</sup> 1 день	600 мг/м <sup>2</sup>	
			Всего 8 циклов		
НПТ-2000	15	ЛТ: КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр + Параллельно ПХТ: (VCR 1,5 мг/м <sup>2</sup> еженедельно)	Поддерживающая ПХТ		
			CCNU 75 мг/м <sup>2</sup> 1 день;	600 мг/м <sup>2</sup>	
			CDDP 70 мг/м <sup>2</sup> 1 день;	560 мг/м <sup>2</sup>	
			VCR 1,5 мг/м <sup>2</sup> 1, 8 и 15 дни.	36 мг/м <sup>2</sup>	
			Всего 8 циклов		
РО-CNS-03	3	ЛТ: КСО 35 Гр + ЗЧЯ 55 Гр	Цикловая ПХТ: 1, 3, 5, 7 цикл: VCR 1,5 мг/м <sup>2</sup> 1, 8 дни	12 мг/м <sup>2</sup>	
			СРМ 1500 мг/м <sup>2</sup> 1,2 дни;	12000 мг/м <sup>2</sup>	
			2, 4, 6, 8 цикл: VP-16: 150 мг/м <sup>2</sup> 1 – 3 дни	1800 мг/м <sup>2</sup>	
			карбоплатин (CBDCA) 450 мг/м <sup>2</sup> 21 день	1800 мг/м <sup>2</sup>	

### 2.1.2 Характеристика пациентов, перенесших лечение лимфомы Ходжкина (группа локального облучения)

В группу лиц, перенесших локальное облучение области надпочечников, вошли 29 пациентов (12 мужчин и 17 женщин; муж: жен = 0,68:1). Возраст обследованных составил от 25 до 45 лет (Me 34 [30;39]). Возраст на момент лечения был от 11 до 32 лет (Me 23 [18;26]). Все включенные получали облучение парааортальной группы лимфоузлов, СОД составляли от 26 до 44 Гр (Me 30 [30;36]) по поводу лимфомы Ходжкина Лучевая терапия проводилась в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Перед лучевой терапией всем больным проводилась ПХТ по различным схемам, указанным в таблице 6. Длительность ремиссии в группе ЛО составила от 2 до 27 лет (Me 12 [7;16] лет).

Таблица 6 – Схемы полихимиотерапии, которые получали пациенты при терапии лимфомы Ходжкина

Схема терапии	Количество пациентов	Название препарата	Суммарные дозы химиопрепаратов
ABVD	9	Адриамицин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 и 15	300 мг/м <sup>2</sup>
		Блеомицин 10 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 и 15	120 мг/м <sup>2</sup>
		Винбластин 6 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 и 15	72 мг/м <sup>2</sup>
		Дакарбазин 375 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 и 15	4500 мг/м <sup>2</sup>
		6 циклов	
BEACOPP	10	Этопозид 200 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 1 – 3	3600 мг/м <sup>2</sup>
		Адриамицин 35 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 1	210 мг/м <sup>2</sup>
		Циклофосфамид 1250 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 1	7500 мг/м <sup>2</sup>
		Блеомицин 10 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 8	60 мг/м <sup>2</sup>
		Винкристин 1,4 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 8	8,4 мг/м <sup>2</sup>
		Прокарбазин 100 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 1 – 7	4200 мг/м <sup>2</sup>
		Преднизолон 40 мг/м <sup>2</sup> 2 per os День 1 – 14	3360 мг/м <sup>2</sup>
6 циклов			

## Продолжение таблицы 6

DAL-HD 90 2 цикла OPRA+ 2 – 4 цикла COPP	8	Адриаамидин 1-й, 15-й 40 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, 30 мин	160 мг/м <sup>2</sup>
		Винкристин 1-й, 8-й, 15-й 1,5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно струйно (не более 2 мг)	9 мг/м <sup>2</sup>
		Прокарбазин С 1-го по 15-й 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь, в 3 приема	300 мг/м <sup>2</sup>
		Преднизолон С 1-го по 15-й 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 2 цикла	1800 мг/м <sup>2</sup>
		циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 1,8 день	2400 мг/м <sup>2</sup>
		онковин 1,4 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 1,8 день	5,6 мг/м <sup>2</sup>
		прокарбазин 100 мг/м <sup>2</sup> сут внутрь ежедневно	1600 мг/м <sup>2</sup>
		преднизолон 40 внутрь ежедневно 2 курса	640 мг/м <sup>2</sup>
Протокол неизвестен	2		

### 2.1.3 Характеристика пациентов группы контроля

Поскольку пик заболеваемости при лимфоме Ходжкина (ЛХ) приходится на более старший возраст по сравнению с опухолями головного мозга, а тактика облучения парааортальной области в дозе свыше 30 Гр наиболее широко применялась до 2005 – 2010 года<sup>1</sup>, пациенты группы ЛО были статистически значимо старше и дольше находились в ремиссии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с обследованными группы КСО. В свою очередь возраст может влиять на уровень ДГЭА-С [9]. В связи с этим для каждой из групп исследования подобраны группы контроля, сопоставимые по полу и возрасту

В 1-ую группу контроля вошли 26 здоровых добровольцев (12 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 18 до 30 лет (Me 20 [18;24]).

Вторую группу контроля составили 8 мужчин и 10 женщин в возрасте от 25 до 40 лет (Me 31 [28;38] лет)

<sup>1</sup> В настоящее время, количество пациентов, требующих подобного лечения, значительно снизилось, поскольку ЛТ применяется только на области остаточных лимфоузлов с подтвержденной метаболической активностью по данным позитронно-эмиссионной томографии

Сравнительная характеристика всех групп исследования представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика групп исследования по половозрастному составу

		Группа 1 - КСО	Здоровые 1	p1	Группа 2 ЛО	Здоровые2	p2
Диагноз		Опухоль ЗЧЯ			ЛХ	-	
Лечение		Хирургическое ПХТ, КСО			ПХТ, облучение парааортальной области	-	
пол	мужчины	24	12	0,446	12	8	0,542
	женщины	18	14		16	10	
Возраст, лет		19 [17;22]	22 [18; 24]	0,124	34 [30;39]	31 [28;38]	0,108
Возраст на момент лечения, лет		11,5 [8,75;14,0]			21 [18;25]	-	-
Продолжительность ремиссии, лет		7 [5;11]			13 [6;17]	-	-

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

#### 2.1.4 Критерии включения и невключения в исследование

Критериями включения в исследование служили:

1. Возраст старше 16 лет;
2. Предшествующее комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки или лимфомы Ходжкина с облучением парааортальной области в дозе более 30 Гр;
3. Период наблюдения после окончания лечения более 2 лет;
4. Подписанное информированное согласие пациентом или его законным представителем (одобрены на заседании Межвузовского Комитета по этике от 17.11.2011 протокол №10 – 11 и на заседании Локального Комитета по Этике от 14.05.2014 протокол № 06 – 14).

Критерии не включения:

1. Возраст на момент постановки диагноза опухолей задней черепной ямки или лимфомы Ходжкина более 35 лет;
2. Отсутствие ремиссии;
3. Беременность;
4. Лактация.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинические методы исследования**

Всем пациентам и здоровым добровольцам проводились:

1. Сбор анамнеза;
2. Измерение артериального давления;
3. Измерение роста с помощью ростомера (seca vogel and halke hamburg);
4. Измерение веса было проведено при помощи весов (SECA Vogel and Halke Hamburg), с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес} / \text{рост}^2 \quad (1)$$

где: вес – вес пациента (кг);

рост – рост пациента (м).

### **2.2.2 Лабораторные методы исследования**

Всем включенным в исследование натошак после 8 часового голодания проводился забор крови из кубитальной вены для определения АКТГ, кортизола и ДГЭА-С, также исследовались ТТГ, Т4 свободный, пролактин, СТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), ЛГ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол/тестостерон, биохимический анализ крови с определением уровней калия, натрия, кальция, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов

высокой плотности (ЛПВП). Общеклинический анализ крови исследовался в группе КСО.

Тест с инсулиновой гипогликемией проведен 34 пациентам группы КСО и 11 здоровым добровольцам, сопоставимым по полу и возрасту. После ночного голодания в течение не менее, чем 8 часов, участникам устанавливался внутривенный катетер, проводился забор крови для определения глюкозы, АКТГ, кортизола (-15 минута). После 15 минут отдыха в катетер вводился инсулин короткого действия (Хумулин Регуляр, Эли Лилли) из расчёта 0,15-0,2 ЕД на кг массы тела (0 минута). Заборы крови для определения кортизола и АКТГ проводились на 15, 30, 45, 60, 90, 120 минутах. Контроль глюкозы осуществлялся по глюкометру (Ime DC, Германия) каждые 15 минут до достижения уровня 3 ммоль/л, далее каждые 3-5 минут. После снижения уровня глюкозы (по глюкометру) менее 2,2 ммоль/л проводился забор крови для лабораторного подтверждения гипогликемии, которая затем купировалась внутривенным введением 60-80 мл 40% раствора глюкозы. Если к 45 минуте гипогликемия не развивалась, вводился дополнительный болюс, из расчета 0,1-0,15 ЕД/кг массы тела [13]. После проведения ТИГ пациенты основной группы были дополнительно разделены на подгруппы с ВНН и без ВНН.

У 45 человек (35 пациентов из группы КСО и 10 добровольцев) был проведен ТГ. Проба начиналась в 9.00-9.30 утра. После 8-14 часового голодания всем участникам исследования устанавливался внутривенный катетер и проводился забор крови для определения уровня АКТГ, кортизола, глюкозы. Затем внутримышечно вводился глюкагон в дозе 1 мг (ГлюкаГен ГипоКит, НовоНордиск). Заборы крови на АКТГ, кортизол и глюкозу проводились на 90, 120, 150, 180, 210, 240 минутах.

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

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

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

Для определения АКТГ кровь бралась в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), сыворотка отделялась 15-минутным центрифугированием с охлаждением и затем немедленно замораживалась.

Все лабораторные исследования были проведены в лаборатории клинической биохимии с группой радиоиммунных методов исследования НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (зав. лабораторией – к.м.н. Мошкин А.В). Гормоны крови определялись твердофазным иммунометрическим методом с хемилюминесцентной детекцией на приборах Immulite 2000i (АКТГ, ИФР-1, СТГ) и CentaurXP (кортизол, ДГЭА-С, ТТГ, Т4 свободный, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон), Siemens. Параметры биохимического анализа крови на приборе Siemens Dimension EXL (Германия) с использованием соответствующих реагентов.

Изначально планировалась оценка суточной экскреции кортизола с мочой, однако из всех пациентов нашу рекомендацию по сбору материала выполнили только 10 пациентов. Сбор суточной мочи, как ни странно, оказался крайне трудоемким для пациентов данной возрастной группы. Ввиду малого количества наблюдений дальнейшей обработки этих данных не проводилось.

### **2.2.3 Статистические методы исследования**

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistica 18 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA).

Учитывая небольшое количество наблюдений в подгруппах, описание данных проводилось с помощью медианы и межквартильного диапазона. Данные

представлены в виде Me [25;75](min-max), где Me- медиана, [25;75]- 25 и 75 квартили, min- минимальное значение в группе, max- максимальное значение в группе; для доз краниоспинального облучения приведены средние значения и среднеквадратичное отклонение, поскольку распределение было компактным близким к нормальному. Различия средних в 2-х независимых группах определялись с помощью критерия Манна-Уитни, в трех и более группах с помощью критерия Крускала- Уоллиса, проблема множественных сравнений решалась применением критерия Данна. Достоверность различий в зависимых группах (динамика гормонов на фоне проб, сравнение результатов ТИГ и ТГ) рассчитывались с помощью критерия Уилксосона. Доверительные границы (доверительные интервалы (ДИ)) к частоте рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различия частот в группах рассчитывались при помощи критерия «хи-квадрат» (для таблиц 2 на 2– в точном решении Фишера). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Связь между истинно числовыми показателями анализировали при помощи расчета коэффициента корреляции ( $r$ ) и построения рисунка совместного распределения.

Для оценки чувствительности (Se) и специфичности (Sp), расчета оптимального диагностического уровня кортизола для ВНН по ТГ использовался ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Прогностическая ценность считалась очень хорошей при значении AUC более 90, хорошей при AUC 70 – 90, слабой при AUC менее 70, тест признавался не обладающим различающей способностью при AUC менее 50.

Результаты ТГ оценивались по ТИГ. Термин «ложноположительный» использовался в качестве синонима термина «ошибка первого рода» (ТГ показывает наличие ВНН, в то время как она исключена по ТИГ), термин «ложноотрицательный» как синоним «ошибки второго рода» (ТГ показывает отсутствие заболевания, однако на фоне ТИГ стимуляции не произошло). В соответствии с этим истинноположительным (ИП) считались результаты, когда по



данным 2-х тестов уровень кортизола у пациента был ниже диагностического (cut-off), а истинноотрицательными (ИО) при превышении этих уровней.

Распределение времени наблюдения до развития ВНН исследовалось при помощи методики анализа выживаемости по Каплан-Майер, факторы риска ВНН определялись при помощи регрессии Кокса.

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

## Глава 3 Результаты

### **3.1 Суммарная очаговая доза, приходящаяся на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему при краниоспинальном облучении и на область надпочечников при облучении парааортальной области**

Краниальное облучение в дозе свыше 30 Гр является известным фактором риска развития гипопитуитаризма. М. Schmiegelow et al. продемонстрировали, что ВНН развивается при облучении гипоталамо-гипофизарной оси в СОД 40 Гр [144], однако нам не удалось найти работ, оценивающих СОД, приходящиеся на область надпочечников ни при КСО по поводу внегипофизарных опухолей, ни при облучении парааортальной области по поводу лимфомы Ходжкина.

Лучевая терапия проходит в несколько этапов. Стадия предлучевой подготовки включает рентгеновскую топографию с проведением разметки, составления плана лучевой терапии, оценкой дозы, получаемой здоровыми тканями, критическими органами, риска лучевых осложнений. При составлении плана лучевой терапии врач-радиотерапевт совместно с медицинским физиком анализируют различные варианты лучевой терапии, выбирая наиболее щадящий для нормальных органов и тканей [31].

Все наши пациенты из группы краниоспинального облучения получали лечение до 2010 г., поэтому у них при планировании краниоспинального облучения использовались двухплоскостные методики (на уровне центра полей) «Тонкий луч» и «Поле». Примеры методик представлены на рисунках 5 и 6. Облучение у большинства пациентов проведено на аппарате «Рокус».

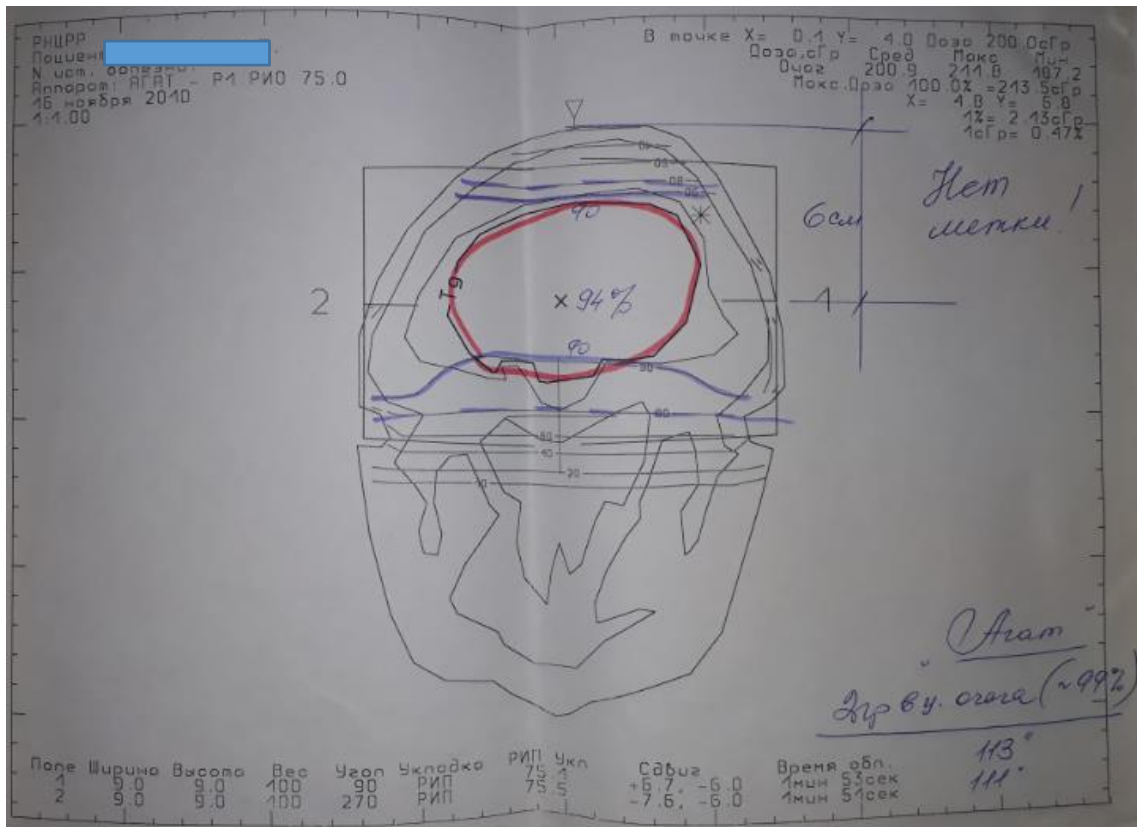


Рисунок 5 – Пример планирования облучения задней черепной ямки на гамма-терапевтическом аппарате с помощью системы «Тонкий луч»

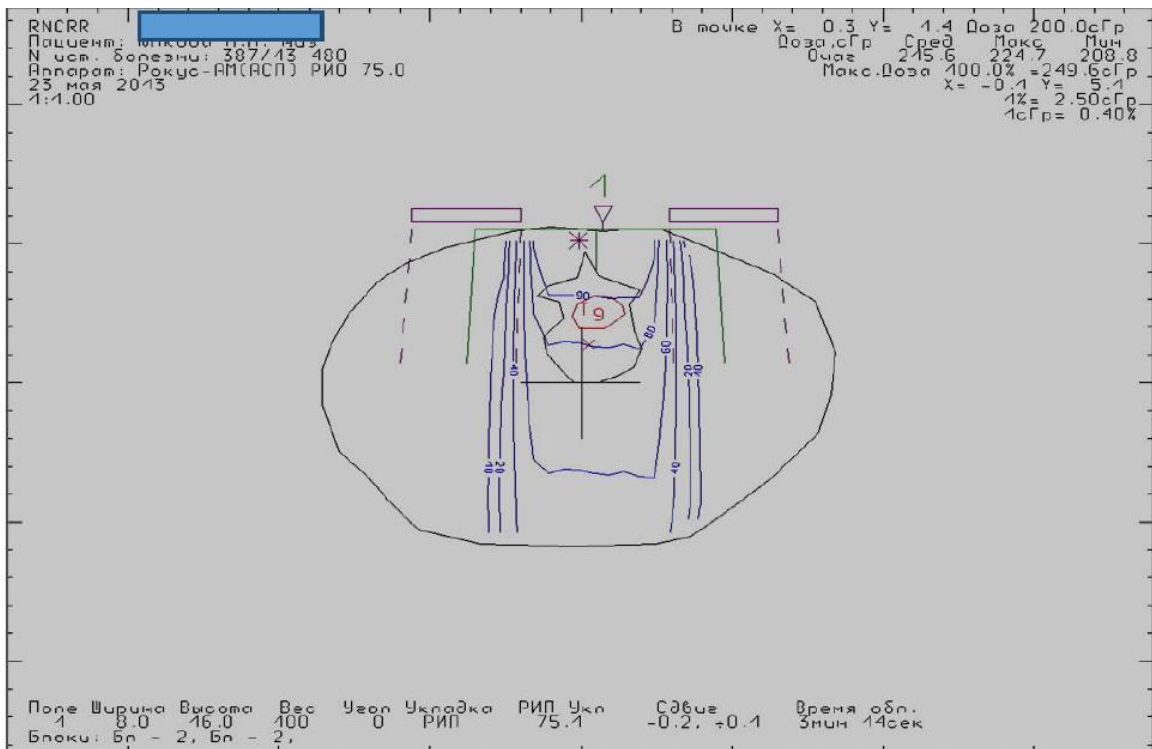


Рисунок 6 – Пример планирования облучений оболочек спинного мозга на гамма-терапевтическом аппарате, осуществляемое с помощью системы «Тонкий луч»

С 2010 – 2012 гг. в РНЦРР, где проходила лучевая терапия у большинства наших пациентов, при облучении головного мозга стали использоваться системы «Varian Eclipse» и «Onsetra Master Plan» с возможностью трехмерного объемного планирования на 5 – 30 уровнях в пределах поля облучения (рисунок 7) [31]. На примере этих методик мы провели оценку СОД, приходящихся на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

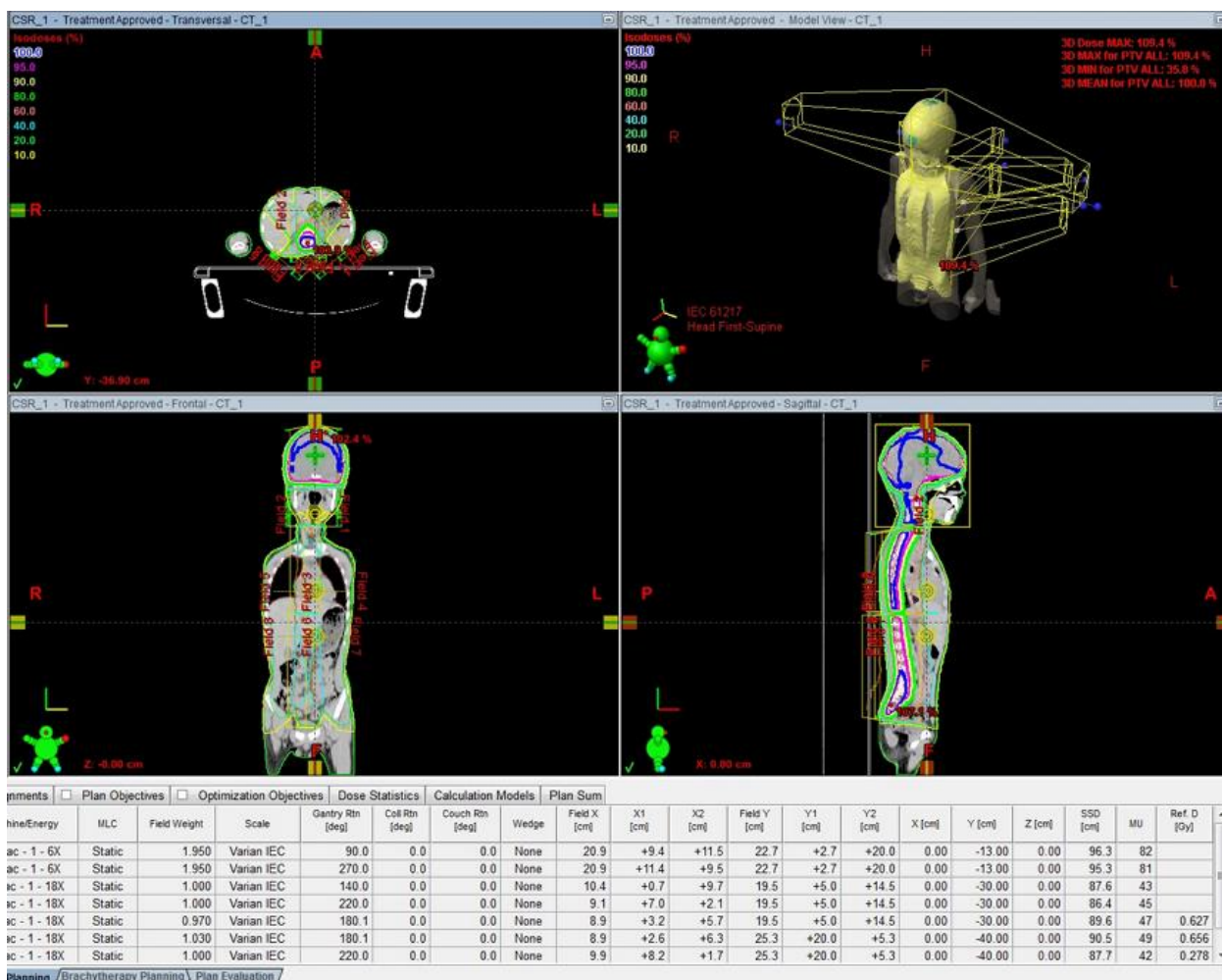


Рисунок 7 – Программа трехмерного объемного планирования облучения

Выполнение КСО при опухолях ЗЧЯ можно подразделить на 3 этапа. Вначале проводится облучение всего объема головного мозга в дозе 30-35 Гр, затем выполняется буст на ложе опухоли 20 Гр до СОД 55 Гр и третьим этапом проводится облучение оболочек спинного мозга (спинальное облучение).

При облучении как всего объема головного мозга, так и задней черепной ямки в РНЦРР использовалась методика двух боковых встречных фигурных

полей. Наиболее радиочувствительными структурами, попадающими в поле лучевого воздействия, являются хрусталик глаза, глазное яблоко, хиазма, внутреннее и среднее ухо, поэтому при составлении плана лечения особое внимание уделялось именно этим органам [31]. Нас же прежде всего интересовала изодоза, приходящаяся на гипоталамо-гипофизарную область и область надпочечников. При анализе было выявлено, что при облучении всего головного мозга на гипоталамо-гипофизарную область приходилось 100 % изодозы (30 – 35 Гр) (рисунок 8).

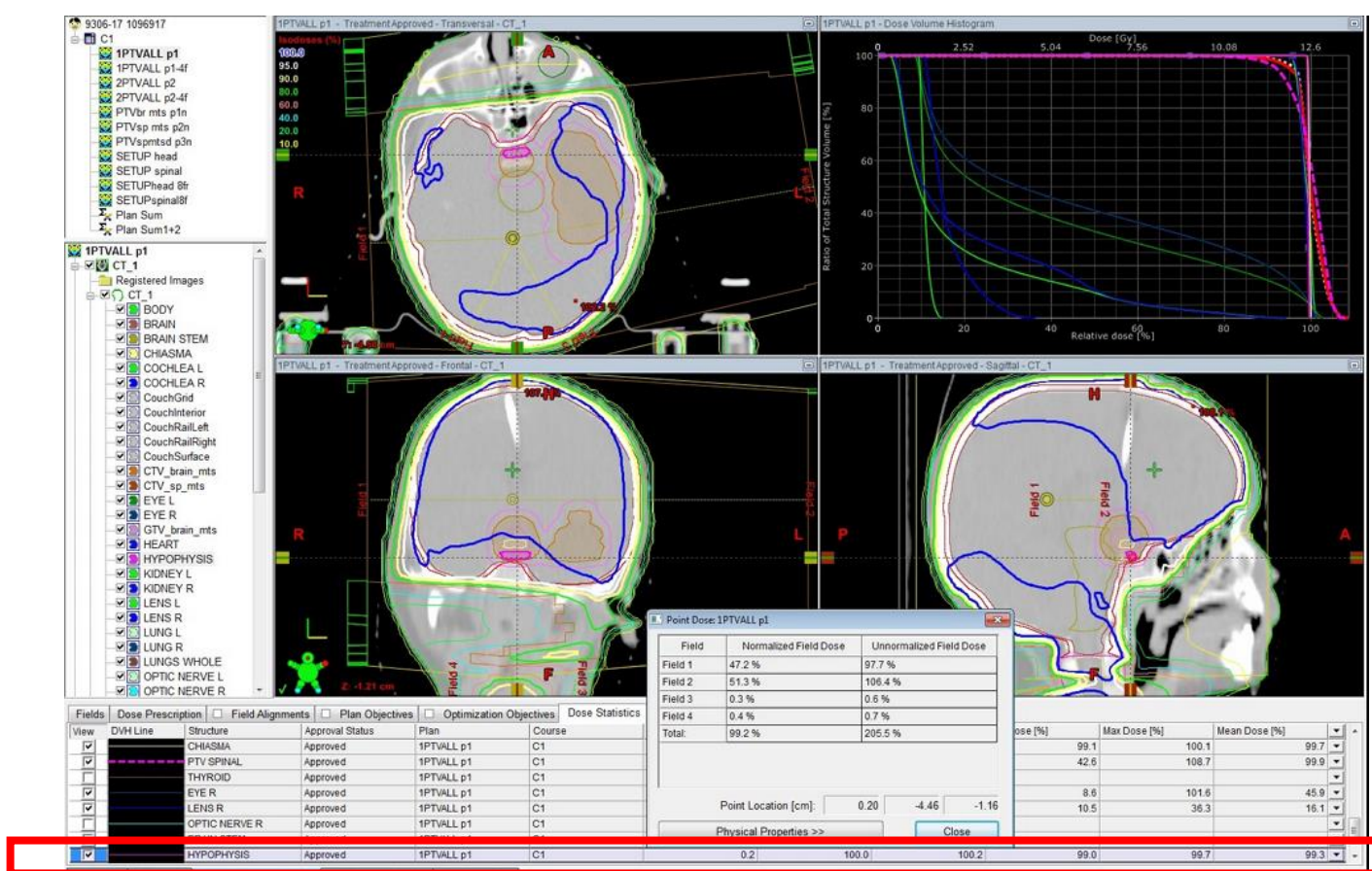


Рисунок 8 – Распределение изодоз при проведении краниального облучения. В последней строке указана лучевая нагрузка на гипоталамо-гипофизарную область, которая составляет 99 – 100 % изодозы от дозы на объем головного мозга



Ложе опухоли (задняя черепная ямка) дополнительно облучается в дозе 20 Гр до суммарной очаговой дозы 55 Гр. Гипоталамо-гипофизарная область дополнительно получает 30 – 50 % изодозы, т.е. 6 – 10 Гр. (рисунок 9).

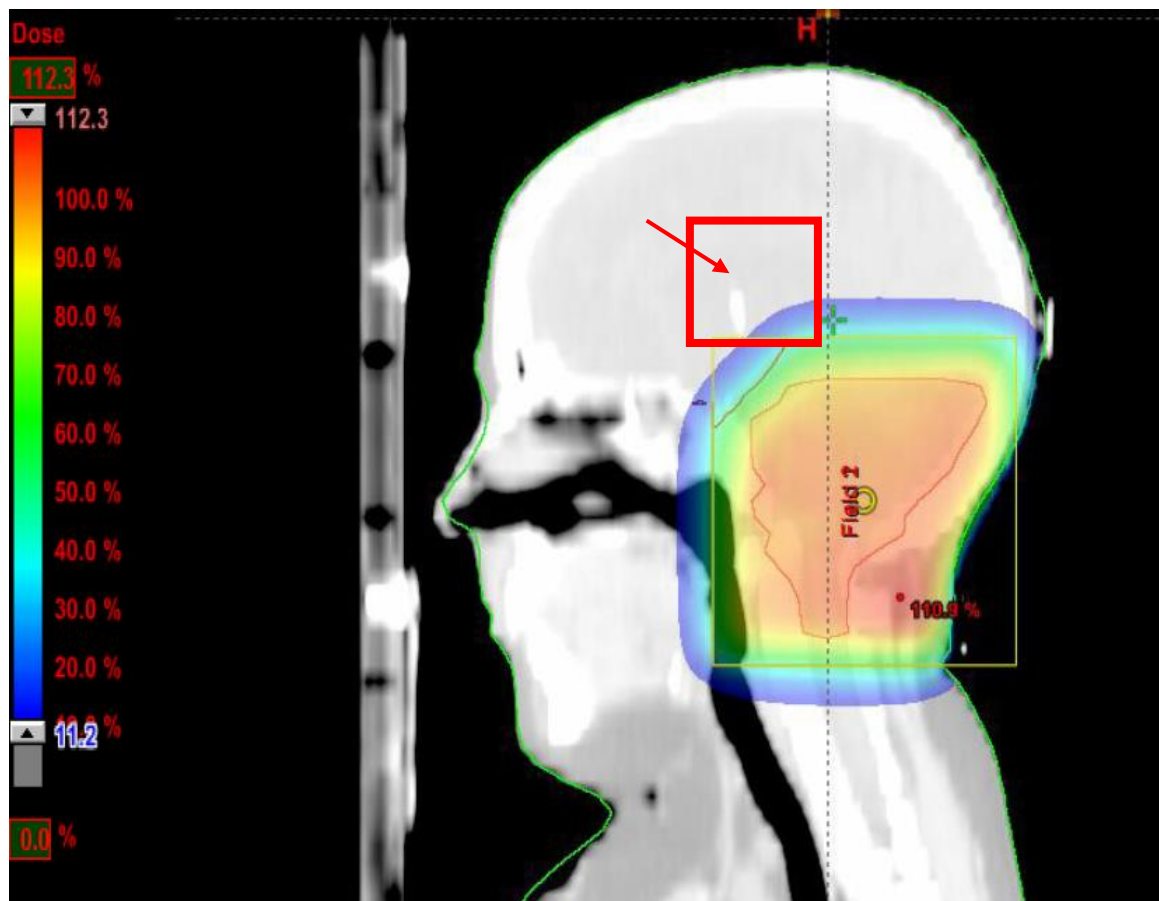


Рисунок 9 – При облучении ложа опухоли на гипоталамо-гипофизарную область дополнительно попадало 30 – 50 % изодозы

При облучении спинного мозга с прямых задних полей в положении пациента лёжа на животе на область надпочечников приходилось 30 – 50 % изодозы, т.е. 10 – 17 Гр (рисунок 10).

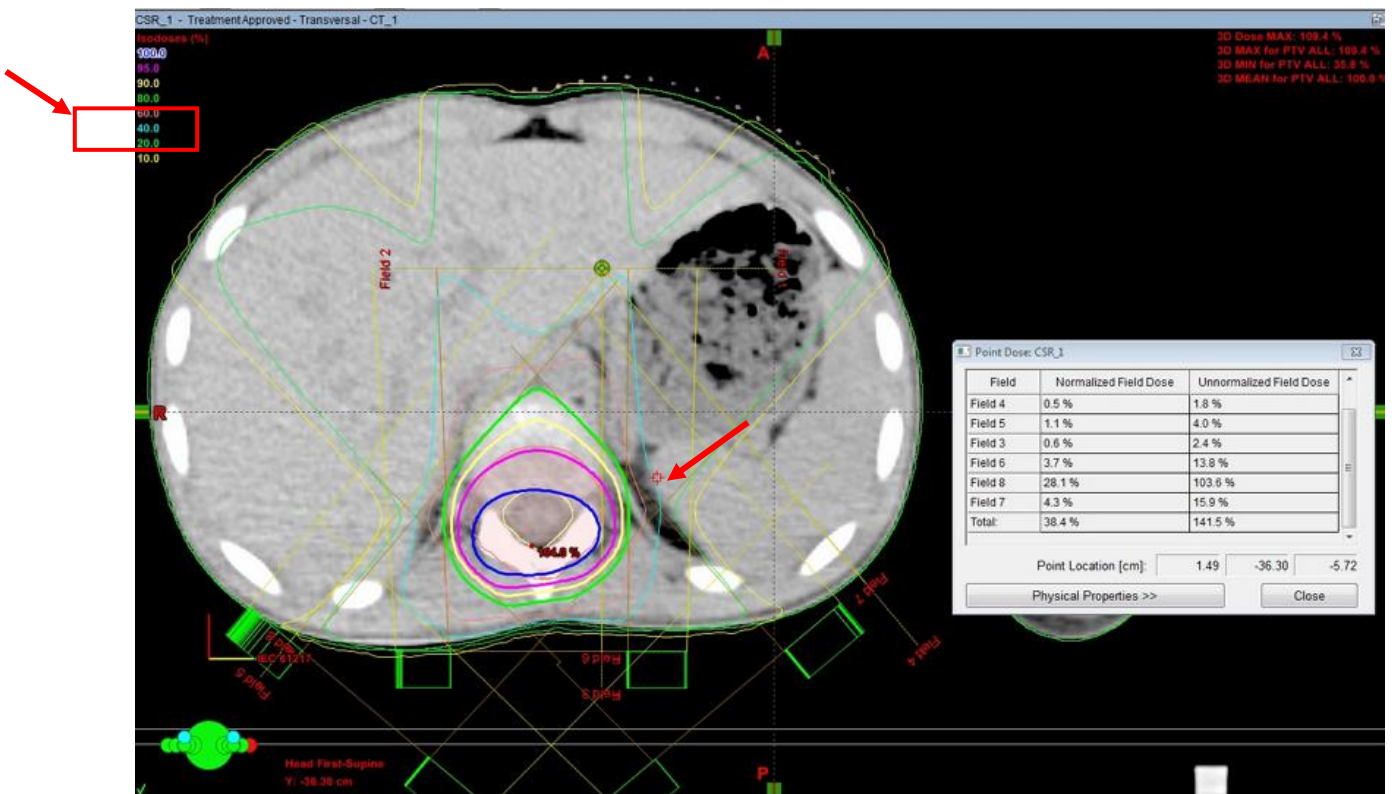
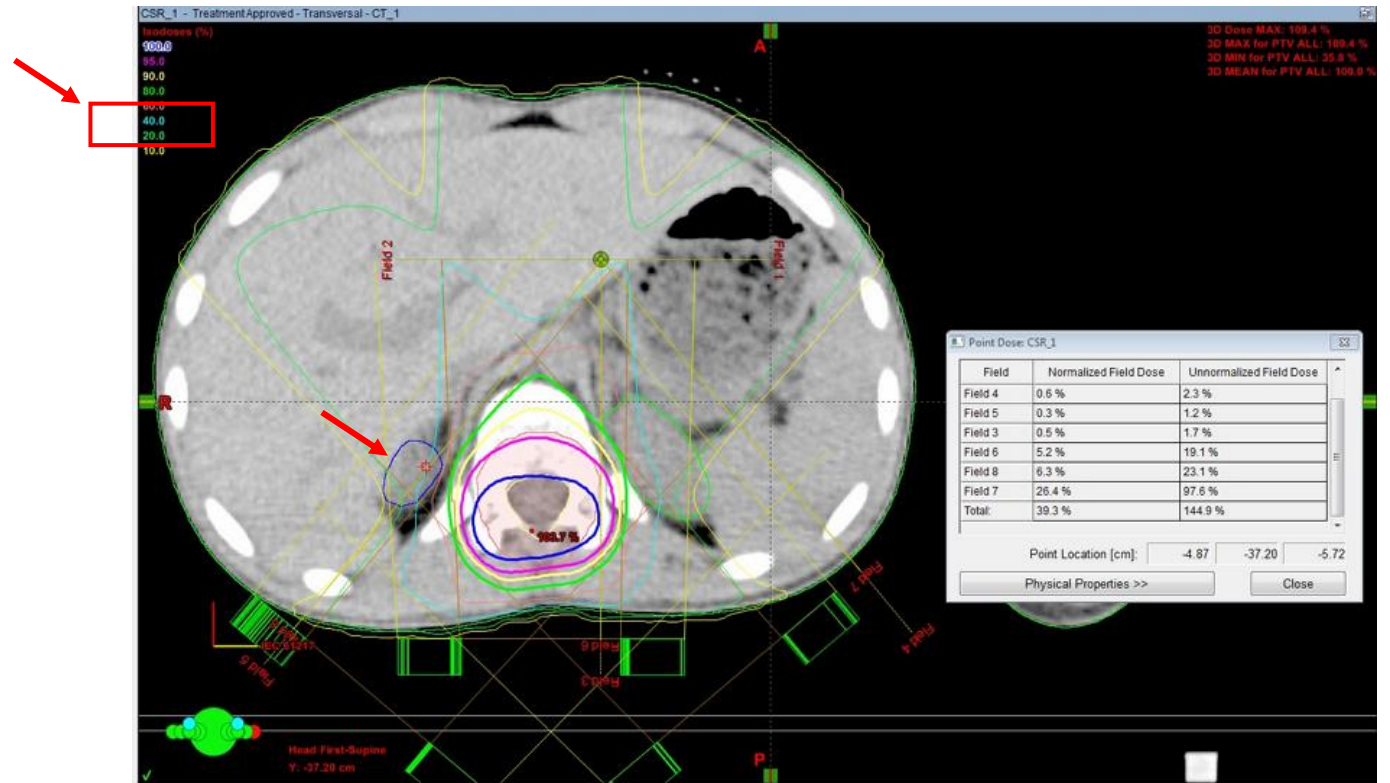
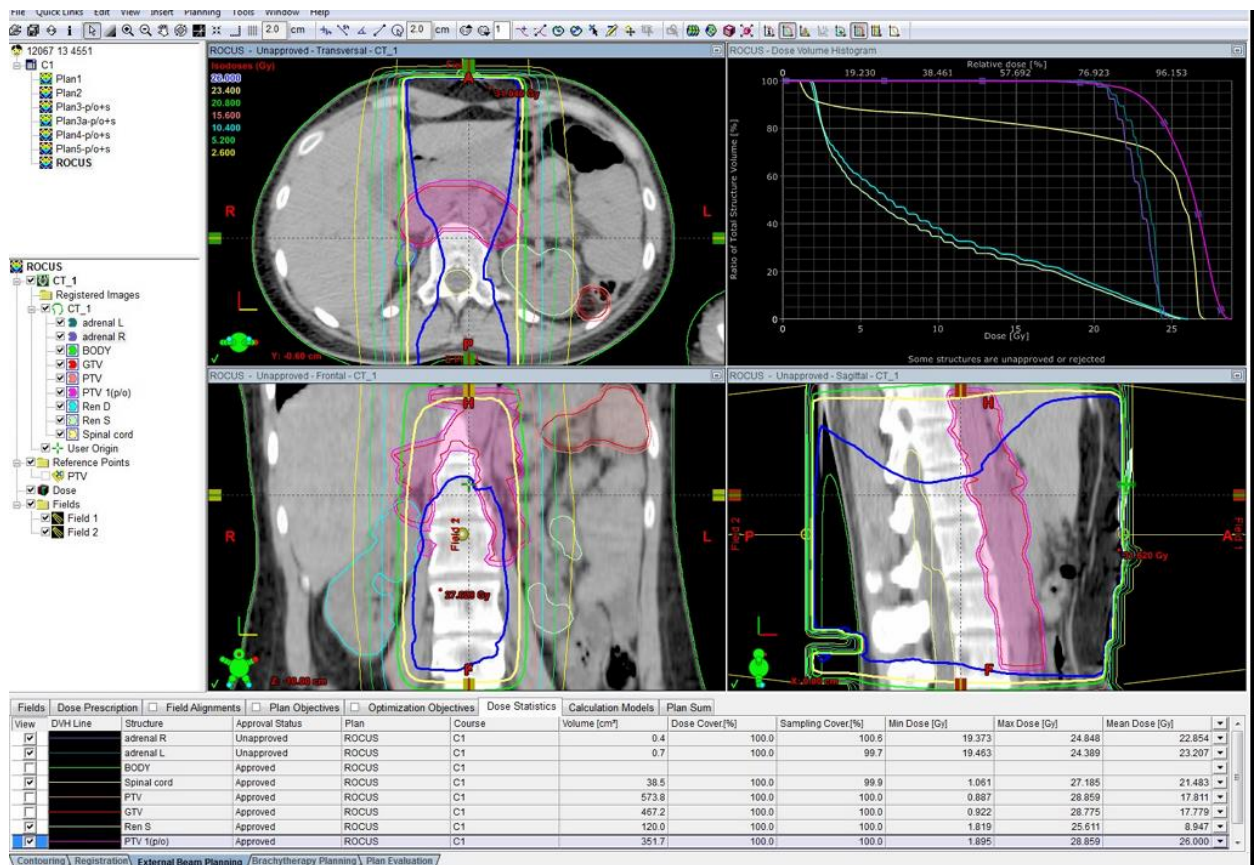


Рисунок 10 – Распределение изодоз в области правого (верхний рисунок) и левого (нижний рисунок) надпочечников при проведении спинального облучения

Таким образом при краниоспинальном облучении в дозе 35 Гр с бустом на ЗЧЯ до 55 Гр на гипоталамо-гипофизарную область приходилось 45 Гр, на область надпочечников 10 – 17 Гр.

У пациентов с лимфомой Ходжкина лучевая терапия на парааортальную область и селезёнку проводилась на гамма-терапевтическом аппарате с 2-х противоположных фигурных полей. При облучении селезёнки левый надпочечник подвергается несколько большей лучевой нагрузке (82 – 93 % изодозы, в отдельных случаях до 100 %), чем правый (79 – 87 %, до 90 % изодозы). Т.е. при облучении парааортальной области в СОД от 26 до 44 Гр СОД непосредственно на область надпочечников составляет от 20 до 40 Гр (рисунки 11 и 12).





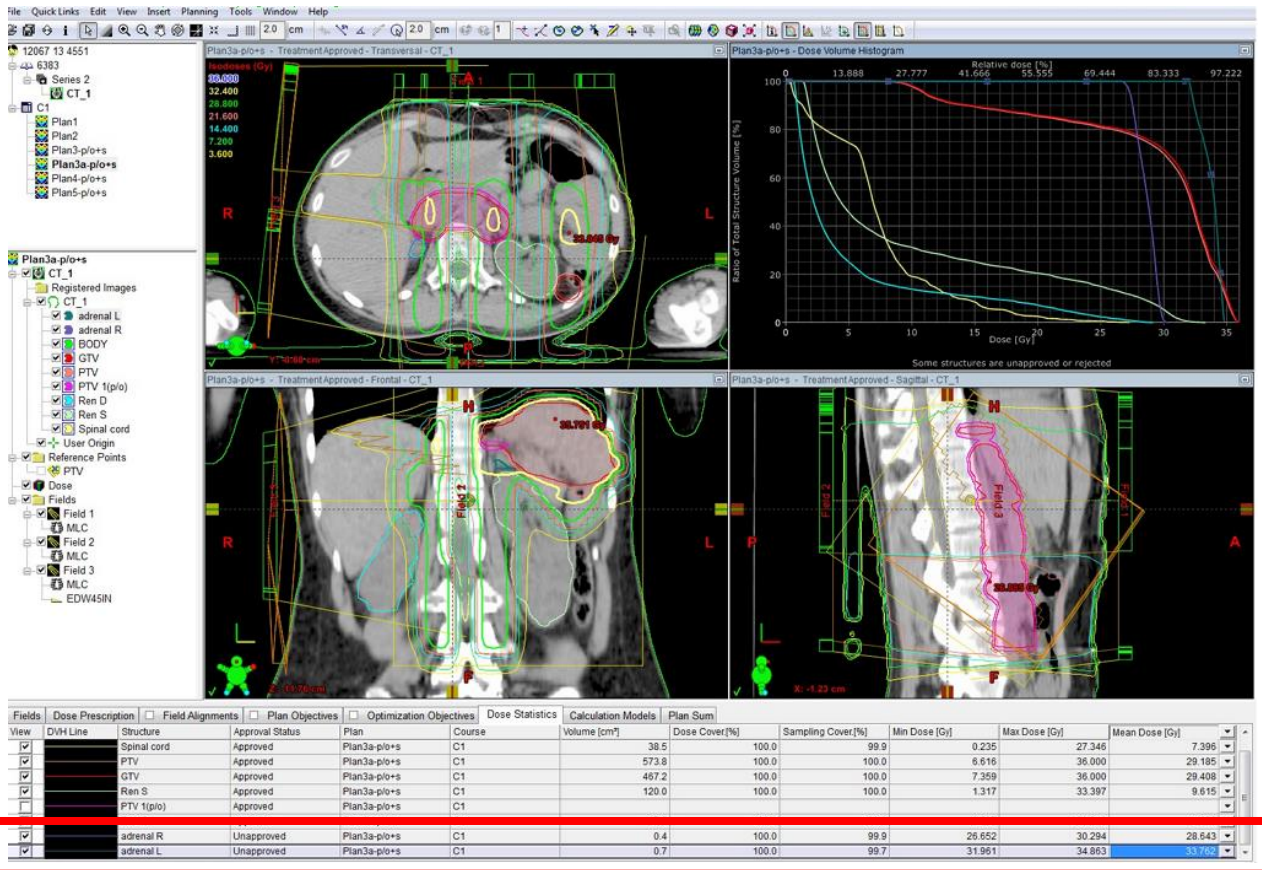


Рисунок 11 – Пациентка И., 20 лет, декабрь 2012 г. Дистанционная гамма терапия на парааортальную область с 2-х противоположащих полей 7x18 см, расстояние источник – поверхность – 25 см, разовая очаговая доза – 2 Гр, СОД 26 Гр. Ритм облучения ежедневно, 5 дней в неделю. СОД на область надпочечников: левый (верхний рисунок) 23 Гр (89,2 % изодозы), правый (нижний рисунок) – 22 Гр (87,2 % изодозы)

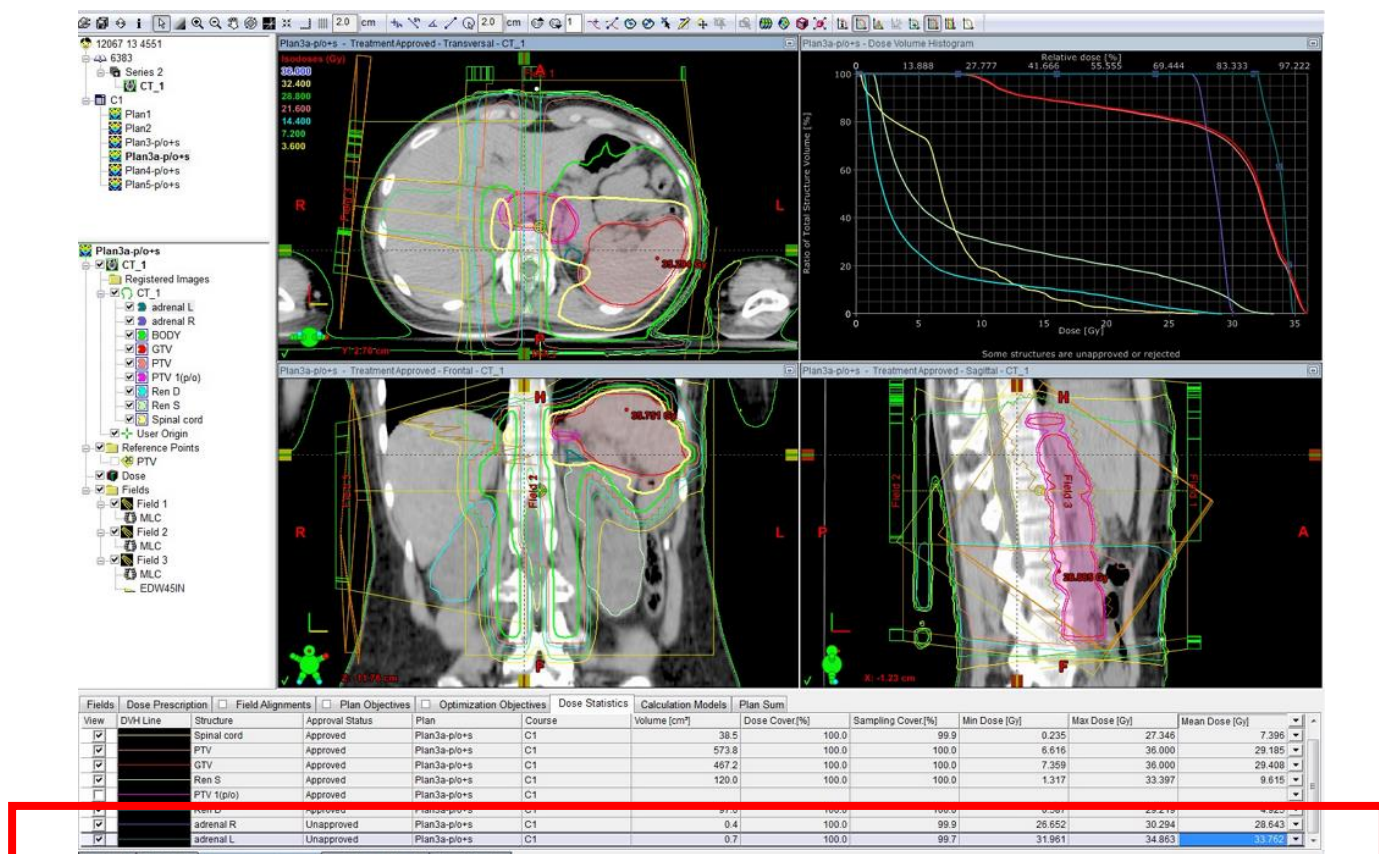


Рисунок 12 – Пациентка К., 25 лет, 2012 г. Облучение парааортальной области в СОД 36 Гр. СОД на правый надпочечник (верхний рисунок) – 28,6 Гр (79,4 % изодозы), на левой- 33,7 Гр (93,6 % изодозы)

### 3.2 Результаты обследования группы локального облучения

#### 3.2.1 Клинико-лабораторная характеристика результатов обследования пациентов группы локального облучения

Больше половины пациентов (15 человек) группы локального облучения не предъявляли жалоб. 5 человек беспокоили слабость и утомляемость, 5 женщин отмечали нарушение менструальной функции, у 2-х мужчин в анамнезе было бесплодие (азооспермия), а у 3-х пациентов беспокоило снижение артериального давления до 90/60 мм рт. ст., 2-х беспокоили частые простудные заболевания.

На момент включения в исследование у 5 (17,2 % ДИ: 8,6 – 33,7 %) пациентов был диагностирован узловой коллоидный зоб, у 5 (18,5 % ДИ: 8,6 – 33,7 %)- первичный гипотиреоз, у 5 (17,2 % ДИ: 8,6 – 33,7 %) пациенток отмечалось нарушение менструального цикла (у 2-х аменорея наблюдалась с

момента окончания терапии лимфомы Ходжкина), 3 (10,3 % ДИ: 4,2 – 24,3 %) пациента наблюдались по поводу пневмосклероза, 1 (3,4 % ДИ: 0,9 – 12,8 %) пациентка по поводу кальциноза митрального клапана, 1 (3,4 % ДИ: 0,9 – 12,8 %) пациент 3-мя годами ранее получал лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы. При обследовании у 1 (3,4 % ДИ: 0,9 – 12,8 %) пациентки выявлен узловой коллоидный зоб, у 1-го (3,4 % ДИ: 0,9 – 12,8 %) пациента субклинический гипотироз, у 1 пациентки первичный гиперпаратиреоз, у 3-их (10,3 % ДИ: 4,2 – 24,3 %) дислипидемия. Структура заболеваний, выявленных у пациентов группы ЛХ, представлена на рисунке 13.

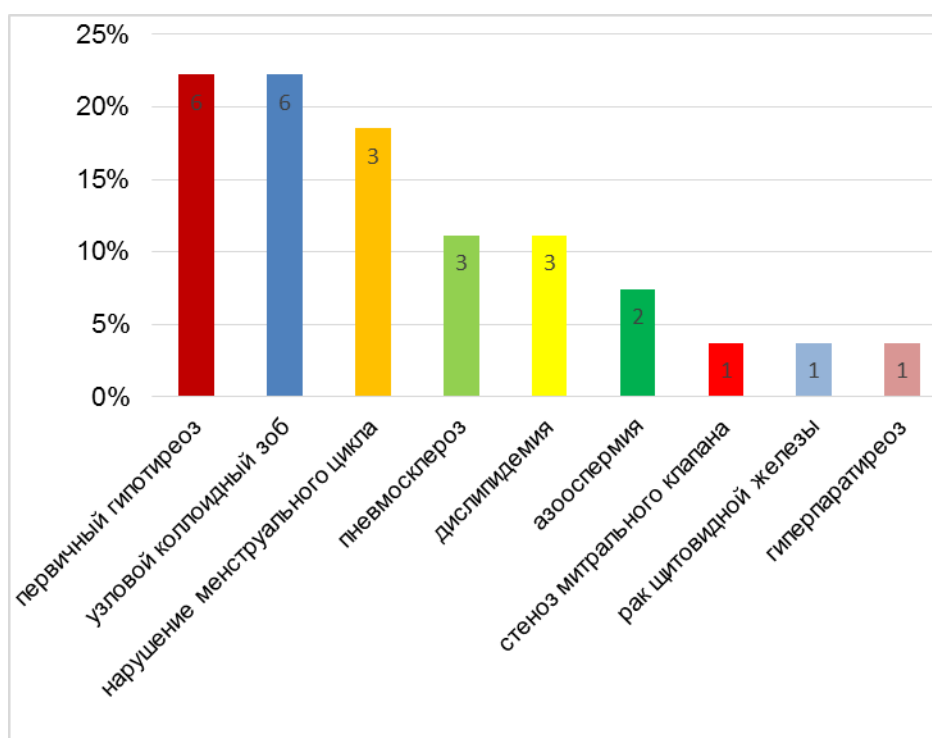


Рисунок 13 – Структура заболеваний, выявленных у пациентов группы ЛХ (частоты указаны по оси ординат, абсолютное количество пациентов- внутри столбца)

Пациенты и здоровые добровольцы не отличались по антропометрическим параметрам, показателям артериального давления, уровню базального кортизола, ДГЭА-С, АКТГ (таблица 8). В то же время в группе ЛХ выявлено статистически значимое повышение уровня общего кальция по сравнению со здоровыми добровольцам (данные представлены в таблице 9), однако он не превышал

верхнюю границу референсного диапазона; остальные показатели биохимического анализа крови достоверно между группами не отличались.

Таблица 8 – Результаты общего осмотра и анализа гормонов ГГН оси у пациентов группы ЛХ и здоровых добровольцев

	ЛХ	добровольцы	р
Рост, см	167,5 [157;188] (157-188)	172,0 [165,0; 175,0] (162- 192)	0,232
Вес, кг	68,5 [65,2; 75,7] (56-86)	68,00 [61,0; 76,0] (50-87)	0,867
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 [21,7; 26,6] (21,1-28,8)	22,80 [21,0;24,39] (21,0-26,3)	0,788
систолическое артериальное давление (САД), мм рт.ст.	110,5 [105;127,5] (95-140)	112,50 [103,75; 121,25] (100-135)	0,797
диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт.ст.	75 [70;80] (70-80)	77,50 [70,0;80,0] (65-100)	1,0
Кортизол, нмоль/л	400 [285; 453] (208-593)	370,0 [224,75;462,0] (212,0-647,0)	0,895
ДГЭА-С, мкмоль/л	4,7 [2,9;8,4] (0,6-4,7)	6,33 [4,22; 11,29] (0,80-14,6)	0,798
АКТГ, пг/мл	14,5 [8,8; 26,0] (1,7-155,0)	15,15 [10,40;28,40] (6,07-90,20)	1,0

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

Таблица 9 – Показатели биохимического анализа крови в группе ЛХ и добровольцев

	ЛХ	Добровольцы	р
Натрий, ммоль/л	142,00 [141,0; 147,25] (140,0 – 155,0)	141,00 [137,9; 142,0] (136,0 – 143,0)	0,091
Калий, ммоль/л	4,86 [4,69; 4,93] (4,19 – 5,70)	4,57[4,15; 4,78] (3,99 – 5,01)	0,070
ТАГ, ммоль/л	1,12 [0,96; 1,62] (0,62 – 2,48)	0,99 [0,79; 1,26] (0,23 – 1,84)	0,157
общий холестерин, ммоль/л	5,44 [3,91; 6,0] (3,41 – 7,08)	4,85 [3,78; 6,00] (3,16 – 6,19)	0,396
ЛПНП, ммоль/л	3,25 [2,15; 3,92] (1,60 – 4,60)	2,72 [2,06; 4,03] (1,30 – 4,50)	0,537
ЛПВП, ммоль/л	1,42 [1,35; 1,58], (07 – 1,84)	1,43 [1,23; 1,57] (1,02 – 2,16)	0,758
АЛТ, ед/л	20,00 [13,25; 23,0] (11,00 – 24,00)	16,0 [13,0; 25,0] (10,00 – 36,00)	0,923

## Продолжение таблицы 9

АСТ, ед/л	31,50 [28,25; 41,75] (24,00 – 45,00)	27,00[19,00; 29,50] (17,00 – 34,00)	0,130
Глюкоза, ммоль/л	5,05 [4,50; 5,60] (4,27 – 6,20)	5,70 [5,15; 5,85] (4,70 – 5,90)	0,135
Креатинин, мг/дл	1,04 [0,84; 1,26] (0,78 – 1,84)	1,01 [0,94; 1,17] (0,00 – 1,23)	0,657
Кальций, ммоль/л	2,35 [2,27; 2,41] (2,24 – 2,6)	2,20 [2,18; 2,28] (2,12 – 2,31)	0,002

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

### 3.2.2 Влияние локального облучения на функциональное состояние надпочечников

Поскольку при краниоспинальном облучении в зону лучевого поражения попадает как гипоталамо-гипофизарная область, так и область надпочечников, то надпочечниковая недостаточность, развивающаяся в отдаленном периоде лечения, может носить как первичный, так и вторичный характер. У пациентов, получавших облучение парааортальной области по поводу лимфомы Ходжкина, зона лучевого воздействия приходится только на надпочечники, а гипоталамо-гипофизарная область интактна. На модели группы ЛО проводилось уточнение этиологии надпочечниковой недостаточности в группе КСО и определялся вклад спинального облучения надпочечников в её развитие. Для этого пациентам группы лимфомы Ходжкина был проведен стимуляционный тест с 1 – 24 АКТГ.

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

Зависимости величины подъема уровня кортизола на пиках стимуляции от пола, возраста, длительности ремиссии, дозы облучения на парааортальную область не выявлено ( $r$  от -0,36 до 0,33;  $p$  от 0,21 до 0,91).

Таким образом, облучение парааортальной области СОД 20 до 40 Гр не приводит к изменению функционального состояния надпочечников. Поскольку изодоза, приходившаяся на надпочечники у пациентов с ЛО была выше, чем у

пациентов при КСО (20 – 40 Гр vs 10 – 17 Гр; см. раздел 3.1), можно заключить, что ведущую роль в развитии надпочечниковой недостаточности играет краниальное облучение, ведущее к повреждению гипоталамо-гипофизарной области, а облучение со спинальных полей не влияет на функциональное состояние надпочечников и не является дополнительным фактором риска развития гипокортицизма.

### **3.3 Результаты обследования группы краниоспинального облучения**

#### **3.3.1 Распространенность недостаточности надпочечников и других эндокринных заболеваний после КСО. Факторы риска развития ВНН**

До включения в исследование ни у одного пациента диагностика ВНН с помощью стимуляционных тестов не проводилась. Одна пациентка получала заместительную терапию гидрокортизоном, которая была назначена в связи с выявленным низким уровнем утреннего кортизола (109 нмоль/л) (терапия была отменена на 72 часа, проведенный ТИГ подтвердил ВНН). Когда-либо до включения в исследование уровень утреннего кортизола исследовался у 24 пациентов (57,1 %, 95 % ДИ: 43,3 % - 70,2 %). На момент включения в исследование 10 пациентов принимали препараты левотироксина в дозе 50 [50;75] мкг по поводу диагностированного первичного гипотиреоза.

У пациентов группы КСО при обследовании выявлены следующие отдаленные последствия комплексного лечения опухолей ЗЧЯ: СТГ-дефицит у 31 из 42 пациентов (75,6 %, 95 % ДИ: 62,4 – 85,8 %); гипогонадизм у 25 пациентов (59,5 %, 95 % ДИ: 45,6 – 72,3 %); гипотиреоз верифицирован у 22 обследованных (52,4 %, 95 % ДИ: 38,7 – 65,8 %): у 11 пациентов выявлен первичный (манифестный или субклинический)<sup>2</sup>, у 2-х- вторичный гипотиреоз, у 9-

---

<sup>2</sup> Согласно критериям оценки функции щитовидной железы, предложенным Бобовой Е.И., для пациентов, перенёсших КСО, первичный манифестный гипотиреоз диагностировался, если уровень ТТГ был выше 10 мМЕд/л при нормальном или сниженном уровне Т4 св.; изолированное повышение ТТГ до 10 мМЕд/л при нормальных показателях Т4 св. расценивалось как субклинический первичный гипотиреоз. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливался на основании снижения уровня Т4 св. при нормальных или сниженных



смешанный; остеопороз у 8 пациентов (19,0 %, 95 % ДИ: 10,3 – 31,4 %); остеопения у 8 обследованных (19,0 %, 95 % ДИ: 10,3 – 31,4 %); узловой коллоидный зоб у 4 пациентов (11,9 %, 95 % ДИ: 5,4 – 22,6 %); дефицит массы тела у 4 обследованных (11,9 %, 95 % ДИ: 5,4 – 22,6 %); нарушение толерантности к глюкозе у 2 пациентов (4,8 %, 95 % ДИ: 1,5 – 12,6 %).

Известно, что ожирение, гипогонадизм и гипотиреоз снижают выброс СТГ в стимуляционных тестах, поэтому данные состояния должны быть скомпенсированы до начала проб или же для диагностики дефицита гормона роста могут применяться более низкие точки разделения [174]. В то же время для АКТГ данные закономерности не описываются и возможность появления ложноположительных результатов при проведении тестов у пациентов, получающих заместительную терапию по поводу гипопитуитаризма не обсуждается, более того подчёркивается необходимость исключения ВНН до начала заместительной терапии левотироксином и увеличение дозы ГКС после инициации терапии гормоном роста, в связи с риском развития надпочечникового криза [96]. Десять пациентов в нашем исследовании на момент включения уже получали левотироксин по поводу первичного гипотиреоза, учитывая вышесказанное, терапия им не отменялась.

Распространенность ВНН оценивалась по ТИГ, который был проведен 34 пациентам и 10 здоровым добровольцам.

Клинические рекомендации европейского общества эндокринологов определяют точку разделения (cut-off) кортизола для исключения ВНН в диапазоне от 500 до 550 нмоль/л, в зависимости от конкретного метода, применяемого в лаборатории для детекции кортизола [88].

В нашем исследовании у 3-х пациентов максимальный уровень кортизола (МК) на фоне ТИГ определялся в промежутке 500 – 550 нмоль/л (502, 503 и 546 нмоль/л). Учитывая, что у 3-х здоровых добровольцев МК на фоне ТИГ составили 546, 546 и 549 нмоль/л, уровень в 540 нмоль/л был определён как

---

показателях ТТГ. Смешанный гипотиреоз диагностировался при сниженных показателях Т4 св. (в пределах нижней трети референсного диапазона), при одновременном незначительном (до 10 МЕд/мл) повышении уровня ТТГ и отсутствии ритма секреции ТТГ [2].

диагностический (cut-off) для исключения ВНН (у 1 добровольца МК составил 444 нмоль/л- результат расценен как ложноположительный) (рисунок 14). Таким образом результаты обследования пациента с МК 546 нмоль/л рассматривались в группе без ВНН. У 2-х оставшихся (МК 502 и 504 нмоль/л) состояние было расценено как парциальная ВНН, заместительная терапия рекомендована на время стрессовых ситуаций и значительных физических нагрузок, а данные рассматривались в группе с ВНН. Таким образом 17 из 34 пациентов уровень кортизола на фоне ТИГ превысил 540 нмоль/л.

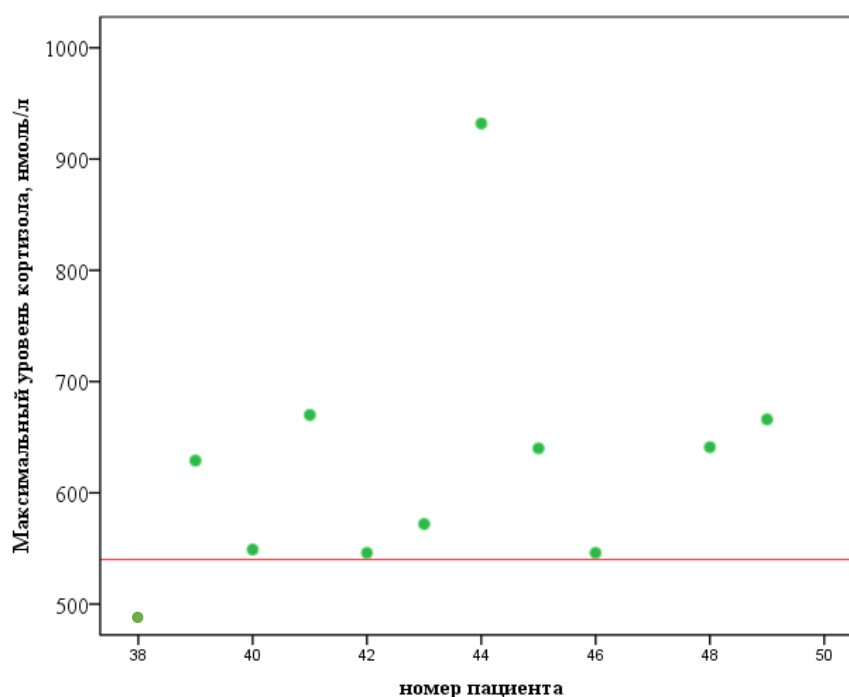


Рисунок 14 – Распределение максимальных уровней кортизола на фоне ТИГ у здоровых добровольцев. Красной линией отмечен уровень в 540 нмоль/л, принятый за точку разделения (у 1-го пациента максимальный уровень кортизола составил 444 нмоль/л)

У 3-х пациентов группы КСО уровень кортизола на фоне ТИГ был в промежутке 400 – 500 нмоль/л (421, 471, 472 нмоль/л), однако при проведении ТГ уровень кортизола составил 574, 551 и 660 нмоль/л соответственно. Известно, что у 10 – 20 % здоровых добровольцев уровень кортизола на фоне ТИГ наблюдается в диапазоне 450 – 500 нмоль/л [136, 162]. Y. Simsek et al. продемонстрировали,



что отсутствие выброса кортизола в ТИГ подтверждалось одновременно и в ТГ, и в низкодозированном тесте с синактеном только у 25% пациентов [147]. Вероятнее всего у наших пациентов ТИГ дал ложноположительные ответ, однако ввиду невозможности сделать однозначный вывод о наличии или отсутствие ВНН, результаты обследования данных пациентов исключены из общего статистического анализа.

Таким образом ВНН по данным ТИГ была выявлена у 14 из 31 пациента, распространенность ВНН составила 45,2 % (ДИ: 30,2 – 60,9 %), что соответствует 4-ому месту в структуре эндокринных последствий КСО (рисунок 15).

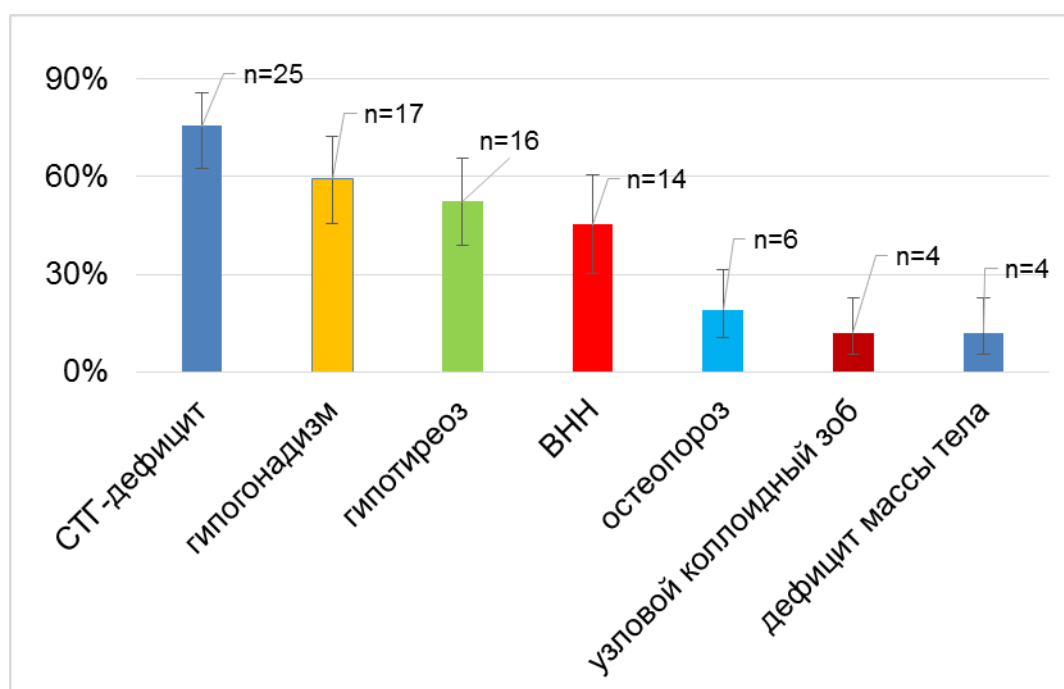


Рисунок 15 – Структура эндокринных заболеваний, выявленных в группе КСО (в скобках указано абсолютное количество пациентов)

В нашем исследовании не удалось выявить корреляцию ВНН с полом, возрастом, возрастом на момент заболевания, длительностью ремиссии, протоколом полихимиотерапии, количеством курсов ПХТ ( $r$  от -0,74 до 0,93;  $p$  от 0,61 до 0,92) или наличием сопутствующих эндокринных заболеваний (дефицита гормона роста ( $p = 0,714$ ), гипогонадизма ( $p = 0,525$ ), гипотиреоза ( $p = 0,624$ ), остеопороза ( $p = 0,812$ ), узлового коллоидного зоба ( $p = 0,199$ ), дефицита массы тела ( $p = 0,679$ )).

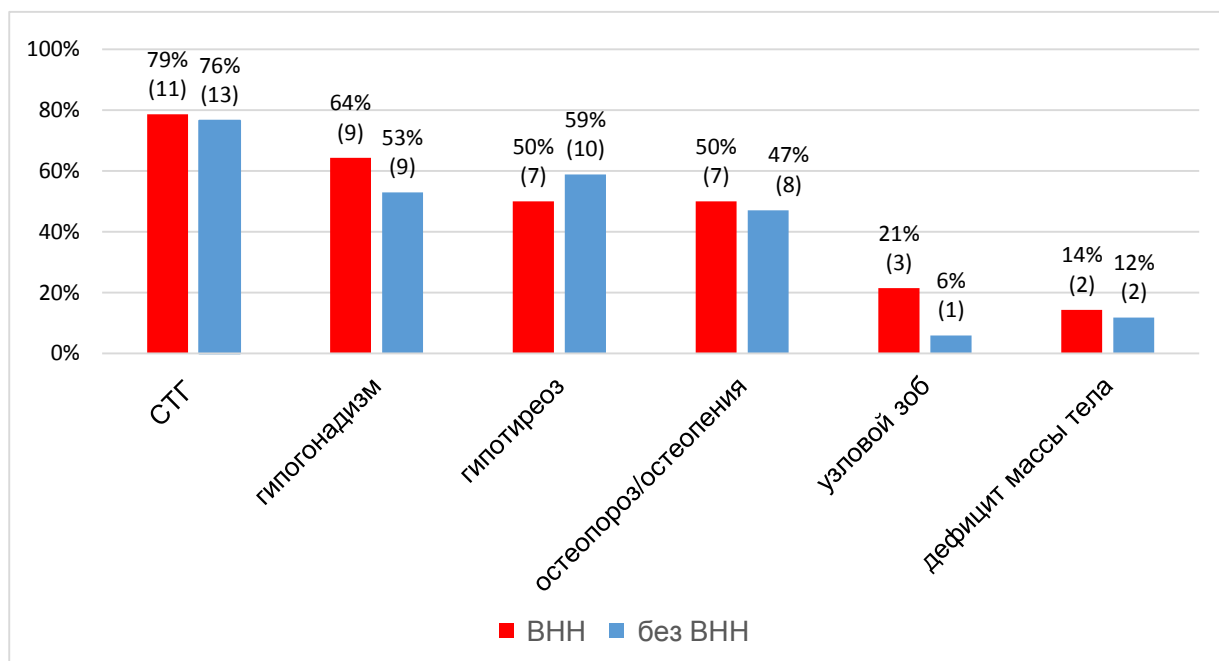


Рисунок 16 – Структура отдалённых эндокринных последствий комплексного лечения опухолей задней черепной ямки у пациентов с ВНН и без ВНН

Сочетание основных эндокринных заболеваний и их распространённость в группах ВНН и без ВНН статистически достоверно не различались (данные приведены в таблице 10). Пангипопитуитаризм был выявлен у 6 из 31 пациента после КСО.

Таблица 10 – Сочетание основных эндокринных заболеваний в группах ВНН и без ВНН

	ВНН		Всего	p
	ВНН	нет ВНН		
Нет дефицита	0	1	1	0,357
СТГ-дефицит	4	3	7	0,470
Гипотиреоз	0	1	1	0,357
СТГ-дефицит, гипотиреоз	1	3	4	0,281
СТГ-дефицит, гипогонадизм	3	1	4	0,199
Гипогонадизм, гипотиреоз	0	2	2	0,185
СТГ-дефицит, гипотиреоз, гипогонадизм	6	6	12	0,668
Всего	14	17	31	

*p* – достоверность различий, критерий  $\chi^2$

Развитие ВНН было отмечено на сроках от 3-х до 20 лет после окончания терапии. У 75 % пациентов ВНН наступала не менее через 5 лет пребывания в ремиссии (7,5 [4,75;12]).

Факторами риска более быстрого развития ВНН являлся более старший возраст на момент лечения ( $\beta = 1,64$ ,  $p = 0,001$ ) (рисунок 17) и более младший возраст на момент обследования ( $\beta = -1,57$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 18).

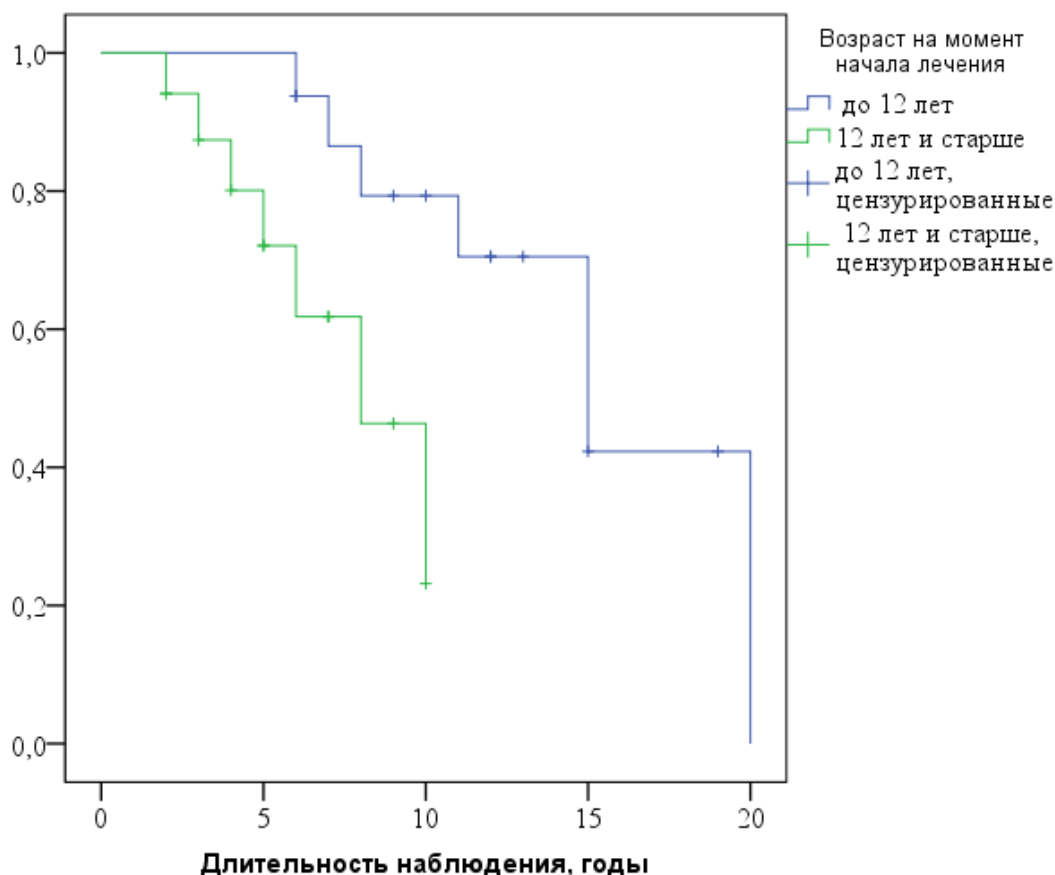


Рисунок 17 – Время развития ВНН в зависимости от возраста на момент лечения (анализ по Каплан-Майер). Через 7,5 лет от окончания терапии у 50 % пациентов, заболевших в возрасте 12 лет и старше, развивается ВНН, а у пациентов, получавших лечение до этого возраста, в 20 % случаев

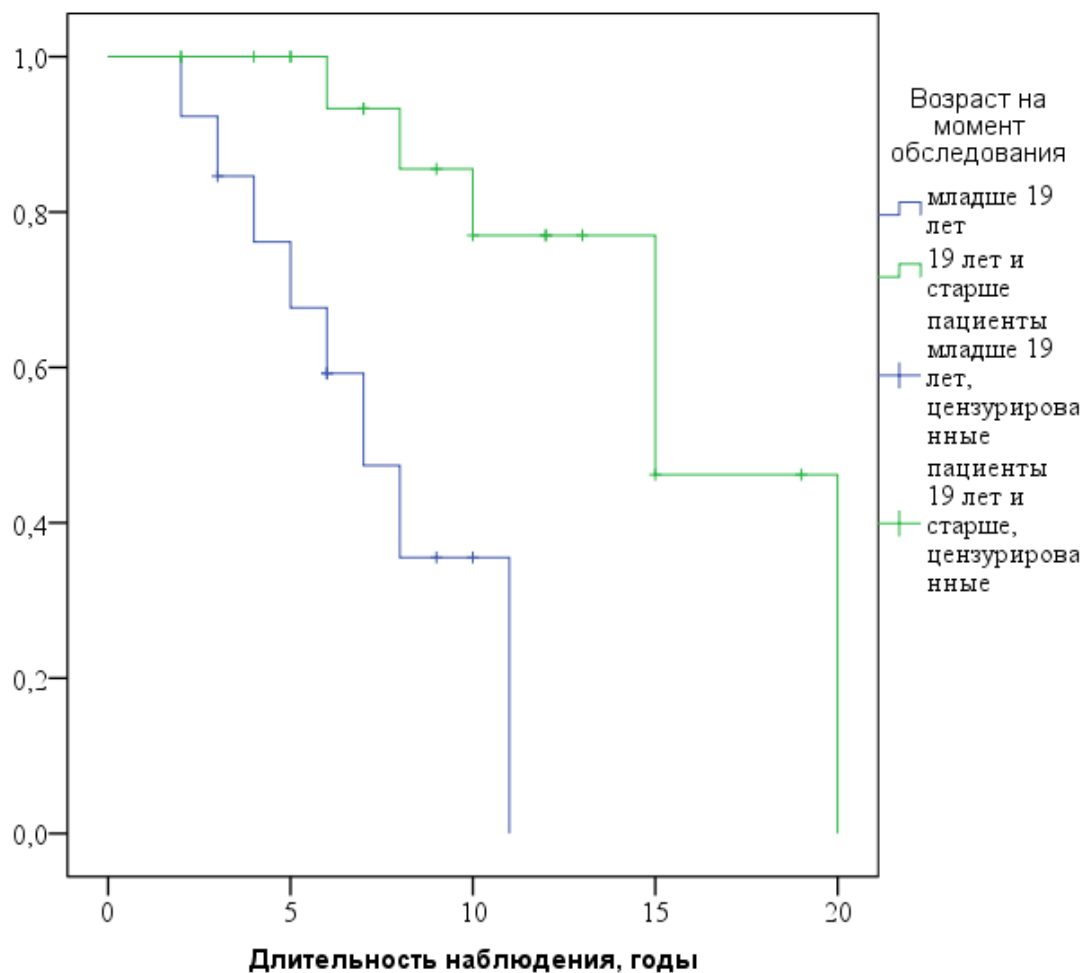


Рисунок 18 – Время развития ВНН в зависимости от возраста на момент обследования (анализ по Каплан-Майер). Через 7,5 лет от окончания лечения ВНН развилась у 50 % пациентов, возраст которых составлял менее 19 лет на момент обследования, и только в 10 % случаев у более старших пациентов

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

#### 3.3.2.1 Жалобы

Клинические проявления ВНН не специфичны, однако сочетание общей слабости, повышенной утомляемости и снижение артериального давления позволяет заподозрить гипокортицизм [164].

Жалобы, предъявляемые пациентами группы КСО, представлены в таблице 11. Подгруппы с ВНН и без ВНН не различались по количеству и структуре предъявляемых жалоб. До 90 % пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия гипокортицизма отмечали наличие слабости и утомляемости. Большинство пациентов (52,9 %) как с ВНН так и без ВНН предъявляли от 3-х до 6 жалоб, 35,3 % пациентов предъявляло 1 – 2 жалобы, более 6 жалоб зафиксировано у 11,8 % пациентов.

Таблица 11 – Жалобы, предъявляемые пациентами группы КСО

Жалобы	Количество пациентов с ВНН	Количество пациентов без ВНН	p
Нет жалоб	0	1	0,548
Слабость	12	16	0,421
Утомляемость	12	13	0,429
Головная боль	3	5	0,698
Головокружение	2	0	0,179
Снижение артериального давления (АД)	4	2	0,138
Нарушение походки	3	6	0,329
Болевой синдром (различной локализации)	3	1	0,228
Выпадение волос	2	2	1
Тошнота	2	1	0,565
Снижение аппетита	1	0	0,452
Снижение настроения	1	0	0,452
Снижение памяти	1	2	0,708
Судороги	0	1	0,548
Снижение слуха	0	2	0,292
Нарушение менструального цикла	5	6	0,732
Низкий рост	1	2	0,708

*p*- достоверность различий, критерий  $\chi^2$

### 3.3.2.2 Качество жизни и психо-эмоциональное состояние пациентов после перенесённого комплексного лечения опухолей задней черепной ямки по данным опросника SF-36 и шкалы Бека для оценки депрессии

По литературным данным, качество жизни пациентов с ВНН значительно страдает, зачастую оно хуже, чем у пациентов с первичным гипокортицизмом [101].

Пациенты с ВНН и без ВНН не отличались по параметрам психического и физического здоровья, определяемых по данным опросника SF-36 ( $p$  от 0,106 до 1,0) (рисунок 19).

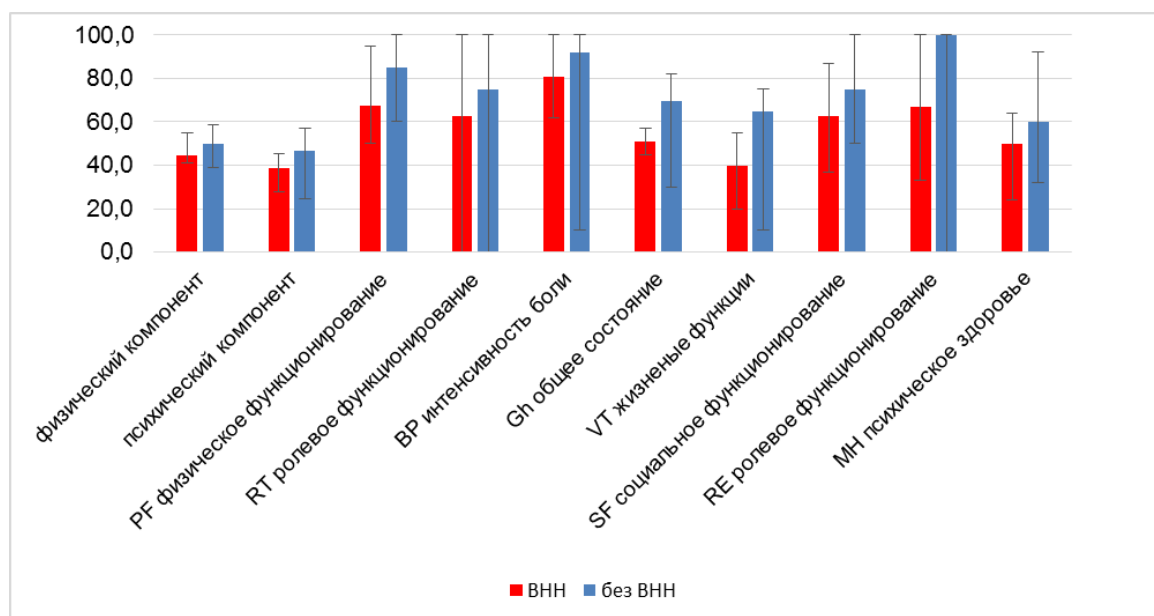


Рисунок 19 – Показатели физического и психического здоровья по данным опросника SF-36 в группе ВНН и без ВНН

Показатели физического и психического здоровья в баллах по данным опросника SF-36 в группе КСО представлены в таблице 12.

Также пациенты не отличались по баллам, набранным по шкале Бека ( $p = 0,432$ ) (представлены в таблице 12). Из 32 пациентов, заполнивших опросник у 22 (68,8 % ДИ: 53,3 – 81,4 %) депрессии выявлено не было (сумма баллов от 0 до 13); у 4-х (12,5 % ДИ: 5,3 – 25,0 %) отмечена лёгкая депрессия (сумма баллов 14 – 19), а у 6 (18,8 % ДИ: 9,3 – 32,8 %)- умеренная (сумма баллов 20 – 28).

Таблица 12 – Показатели физического и психического здоровья по данным опросника SF-26 и уровня депрессии по шкале Бека у пациентов группы краниоспинального облучения

	Медиана	Перцентили		Минимум	Максимум
		25	75		
<b>SF-36</b>					
физическое функционирование (PF)	82,5	63,8	96,3	50,0	100,0
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	75,0	50,0	100,0	0,0	100,0
интенсивность боли (BP)	92,0	62,0	100,0	10,0	100,0
общее состояние (GH)	59,5	46,5	72,0	30,0	82,0
жизнеспособность (VT)	55,0	42,5	70,0	10,0	75,0
социальные функции (SF)	75,0	59,4	87,5	37,0	100,0
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	83,4	33,3	100,0	0,0	100,0
психическое здоровье (MH)	60,0	55,0	66,0	24,0	92,0
<b>Шкала Бека</b>					
Депрессия, баллы	11,0	3,5	17,8	0,0	25,0

Таким образом, пациенты с наличием и отсутствием ВНН после перенесённого комплексного лечения опухолей задней черепной ямки не различаются по характеру и выраженности клинических проявлений.

### 3.3.2.3 Результаты общего осмотра и общеклинических лабораторных методов исследования

Пациенты группы КСО в целом были статистически значимо ниже по росту ( $p = 0,001$ ), имели более низкий вес ( $p < 0,001$ ) и ИМТ ( $p = 0,006$ ), но не отличались по уровню систолического или диастолического артериального давления ( $p = 0,3$ ) по сравнению с группой контроля. Результаты сравнения группы КСО в зависимости от наличия или отсутствия ВНН и добровольцев представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Данные общего осмотра пациентов группы КСО

	ВНН	Без ВНН	Здоровые	p	p ВНН- без ВНН	p ВНН- здоровые	p без ВНН- здоровые
Рост, см	162 [153; 169] (148 – 178)	161 [152; 172] (142 – 185)	172 [163; 175] (154 – 205)	0,015	1	0,045	0,035

Продолжение таблицы 13

Вес, кг	52 [43,5; 61,15] (38 – 74)	49 [43,1; 60,75] (31 – 81)	65,0 [57,0; 73,0] (45 – 110)	0,001	1,0	0,012	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,7 [17,8; 23,2] (15 – 26)	19,4 [16,8;23] (15,3 – 26)	22,7 [21,0;24,4] (17,7 – 29,3)	0,18	1,0	0,049	0,024
САД, мм рт.ст.	102 [97,5; 112] (90 – 130)	100 [90; 110] (80 – 120)	112,5 [108; 122,5] (105 – 130)	0,181			
ДАД, мм рт.ст.	70 [60;80] (55 – 80)	60 [60;70] (50 – 80)	70,0 [67,5; 82,5] (60 – 90)	0,143			

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

Поскольку наличие или отсутствие ВНН не влияло на различия антропометрических параметров, то, вероятнее всего, они обусловлены другими факторами, а изменения ГГН системы не вносят дополнительного вклада в их развитие.

Группа ВНН и без ВНН не отличались по показателям общеклинического анализа крови, что продемонстрировано в таблице 14.

Таблица 14 – Параметры общеклинического анализа крови у пациентов с ВНН и без ВНН.

	ВНН	Без ВНН	<i>p</i>
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3[4,14,9] (4,0 – 5,5)	4,5 [4,1; 4,9] (3,4 – 6,3)	0,8
Гемоглобин, г/л	129,3[127,4; 140,5] (120,3 – 160,0)	132,3 [123,1; 143,1] (103,0 – 156,2)	0,9
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,0[5,5;7,1] (5,0 – 7,4)	5,3 [4,9;6,9] (3,9;8,3)	0,3
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,3[1,8;2,7] (1,6 – 3,2)	1,9 [1,3;2,4] (1,1 – 3,4)	0,2
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,4[0,4;0,5] (0,3 – 0,7)	0,4 [0,4;0,6] (0,3 – 0,8)	1,0
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,2 [0,1;0,3] (0,1 – 0,5)	0,1 [0,1;0,3] (0,0 – 0,5)	0,3
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,0 [0,0;0,0] (0,0 – 0,1)	0,0 [0,0;0,0] (0,0 – 0,1)	0,3
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,0 [2,7;3,4] (1,7 – 4,2)	2,9 [2,5;3,8] (1,8 – 4,7)	0,8
Лимфоциты, %	36,9 [32,6; 42,1] (28,5 – 55,6)	34,9 [26,3; 39,6] 22,248,6	0,3
Моноциты, %	7,9[7,0;8,5] (5,4 – 11,2)	7,8 [6,9;10,2] (4,6 – 14,1)	0,6
Эозинофилы, %	3,3[2,0;4,4] (1,5 – 7,2)	2,4 [1,2;4,9] (0,9 – 8,5)	0,5
Базофилы, %	0,5 [0,4;0,8] (0,2 – 1,5)	0,5 [0,3;0,8] (0,1 – 0,9)	0,7
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	242,8 [213,0;279,0] (185,0 – 340,0)	206,8[178,6; 262,9] (132 – 301,0)	0,1
СОЭ, мм/ч	8,0 [6,3;11,5] (5,0 – 30,0)	10,0 [5,5;21,5] (4,0 – 30,0)	0,6

*p*- достоверность различий, критерий Манна-Уитни; добровольцам общеклинический анализ крови не выполнялся.



При анализе параметров биохимического спектра, представленных в таблице 15, выявлено, что у пациентов без ВНН отмечалось достоверное повышение уровня общего холестерина и ЛПНП по сравнению с добровольцами и снижение уровня глюкозы. Уровень триглицеридов и кальция у пациентов группы КСО был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами вне зависимости от наличия или отсутствия ВНН. Различий в остальных показателях биохимического анализа крови не выявлено.

Таблица 15 – Показатели биохимического анализа крови в подгруппах исследования

	ВНН	Без ВНН	Здоровые	p	p ВНН- без ВНН	p ВНН- здоровые	p без ВНН- здоровые
Натрий, ммоль/л	140,0 [136,9;142,3] (136 – 143)	142,40 [140;144] (135 – 145)	140,0 [138,9;140,9] (135 – 149)	0,18			
калий, ммоль/л	4,8 [4,3;5,2] (4,1 – 6,3)	4,53 [4,43;4,9] (4,1 – 6,1)	4,3 [3,99; 4,6] (2,15 – 5,1)	0,56			
АЛТ, ед/л	17,0[10;26] (9,0 – 47,0)	14,50 [12,25;19,0] (10,0 – 64,0)	16,0 [14,5;27,5] (13 – 35)	0,98			
АСТ, ед/л	21,0 [14;28] (12 – 42)	21,50 [20,0;30,75] (16,0 – 41,0)	23,0 [18;29] (14 – 117)	0,36			
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,6;5,3] (3,9 – 5,6)	4,60 [4,15;5,02] (3,0 – 5,7)	5,2 [4,6; 5,5] (4,3 – 5,9)	0,033	0,559	0,876	0,027
Креатинин, мг/дл	0,8 [0,7;1,0] (0,6 – 1,1)	0,90 [0,79;1,1] (0,59 – 1,2)	0,86 [0,75;0,95] (0,52 – 1,07)	0,237			
<b>Кальций, ммоль/л</b>	2,4 [2,3;2,5] (2,0 – 2,6)	2,38 [2,25 – 2,53] (2,0 – 2,7)	2,2[2,15; 2,24] (2,12 – 2,38)	<b>0,03</b>	1,0	0,034	0,005
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>	<b>4,6</b> [4,2;5,1] (3,7 – 6,0)	<b>5,44</b> [4,82;6,14] (2,83 – 7,14)	<b>3,9</b> [3,5; 4,9] (3,15 – 6,25)	<b>0,01</b>	0,185 (0,033)	0,385	<b>0,001</b>
триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8;1,5] (0,7 – 2,3)	1,19 [0,71;1,62] (0,53 – 2,08)	0,6 [0,47; 1,03] (0,23 – 2,01)	0,006	1,0	0,034	0,017
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	<b>2,9</b> [2,5;3,3] (1,9 – 4,0)	<b>3,71</b> [3,07;4,33] (1,4 – 5,1)	<b>2,0</b> [1,9; 2,8] (1,3 – 4,3)	<b>0,03</b>	0,425 (0,012)	0,271	<b>0,002</b>

## Продолжение таблицы 15

ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,2;1,3] (1,0 – 1,7)	1,30 [1,13;1,46] (0,99 – 1,85)	1,4 [14,5;27,5] (13 – 35)	0,173			
---------------	------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	-------	--	--	--

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

Согласно клиническим рекомендациям American Association of Clinical Endocrinologists 2017 г. дислипидемии у молодых взрослых может быть диагностирована при уровне общего холестерина более 5,2 ммоль/л, уровне ЛПНП более 3,2 ммоль/л (130 мг/мл) или триглицеридов более 2,25 ммоль/л (200 мг/дл) [110].

Согласно этим критериям, клинически значимое повышение уровня общего холестерина отмечено у 76,5 % пациентов без ВНН против 21,4 % у пациентов ВНН и 20 % добровольцев; уровень ЛПНП был высоким у 70,6 % пациентов без ВНН по сравнению с 28,6 % пациентов ВНН и 16,0 % здоровых. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Доля пациентов с дислипидемией в подгруппах исследования

	Кол-во пациентов с ГХ/ общее кол-во пациентов без ВНН (1)	Кол-во пациентов с ГХ/ общее кол-во пациентов с ВНН (2)	Кол-во пациентов с ГХ/ общее кол-во добровольцев (3)	<i>p</i> <i>ВНН-без</i> <i>ВНН</i>	<i>p</i> <i>без</i> <i>ВНН-здоровые</i>	<i>p</i> <i>ВНН-здоровые</i>
Общий холестерин более 5,2 ммоль/л	13/17 (76,5 % ДИ: 56,6 – 89,7 %)	3/14 (21,4 % ДИ: 8,4 – 42,8 %)	5/25 (20,0 % ДИ: 9,4 – 36,1 %)	0,003	< 0,001	0,626
ЛПНП более 3,2 ммоль/л	12/17 (70,6 % ДИ: 50,1 – 85,8 %)	4/14 (28,6 % ДИ: 12,8 – 50,8 %)	4/25 (16,0 % ДИ: 6,8 – 31,2 %)	0,020	0,001	0,517

*p* *ВНН-без* *ВНН*- достоверность различий, критерий  $\chi^2$

Абсолютный риск дислипидемии у пациентов без ВНН составляет около 70 %. Абсолютный и относительный риск развития дислипидемии при отсутствии ВНН после перенесённого комплексного лечения опухолей по сравнению с группой ВНН и здоровыми добровольцами представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17 – Риск наличия дислипидемии у пациентов без ВНН по сравнению с группой ВНН после комплексного лечения опухолей головного мозга.

	ОХ	ЛПНП
Абсолютный риск в группе без ВНН (EER)	0,765	0,706
Абсолютный риск в группе ВНН (CER)	0,214	0,286
Относительный риск (RR)	3,569	2,471
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,529	0,451
Нижняя граница 95 % ДИ	1,265	1,021
Верхняя граница 95 % ДИ	10,068	5,976
Снижение относительного риска (RRR)	2,569	1,471
Разность рисков (RD)	0,550	0,420
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,817	2,380
Чувствительность (Se)	0,813	0,750
Специфичность (Sp)	0,733	0,667

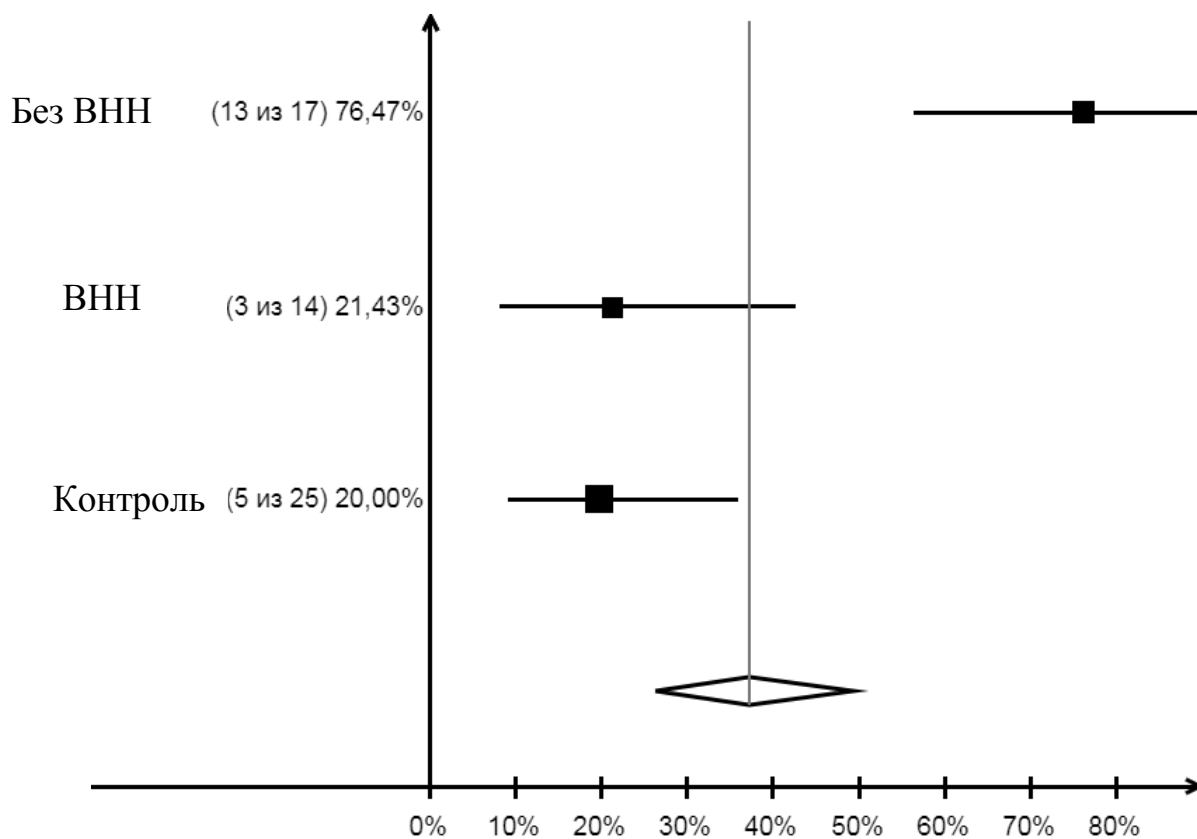


Рисунок 20 – Частота гиперхолестеринемии у пациентов без ВНН по сравнению с остальными группами исследования

Таблица 18 – Риск дислипидемии у пациентов без ВНН по сравнению с группой

	ОХ	ЛПНП
Абсолютный риск в группе без ВНН	0,765	0,706
Абсолютный риск в контрольной группе	0,200	0,160
Относительный риск	3,824	4,412
Стандартная ошибка относительного риска	0,422	0,484
Нижняя граница 95 % ДИ	1,672	1,708
Верхняя граница 95 % ДИ	8,744	11,398
Снижение относительного риска	2,824	3,412
Разность рисков	0,565	0,546
Число больных, которых необходимо лечить	1,771	1,832
Чувствительность	0,722	0,750
Специфичность	0,833	0,808

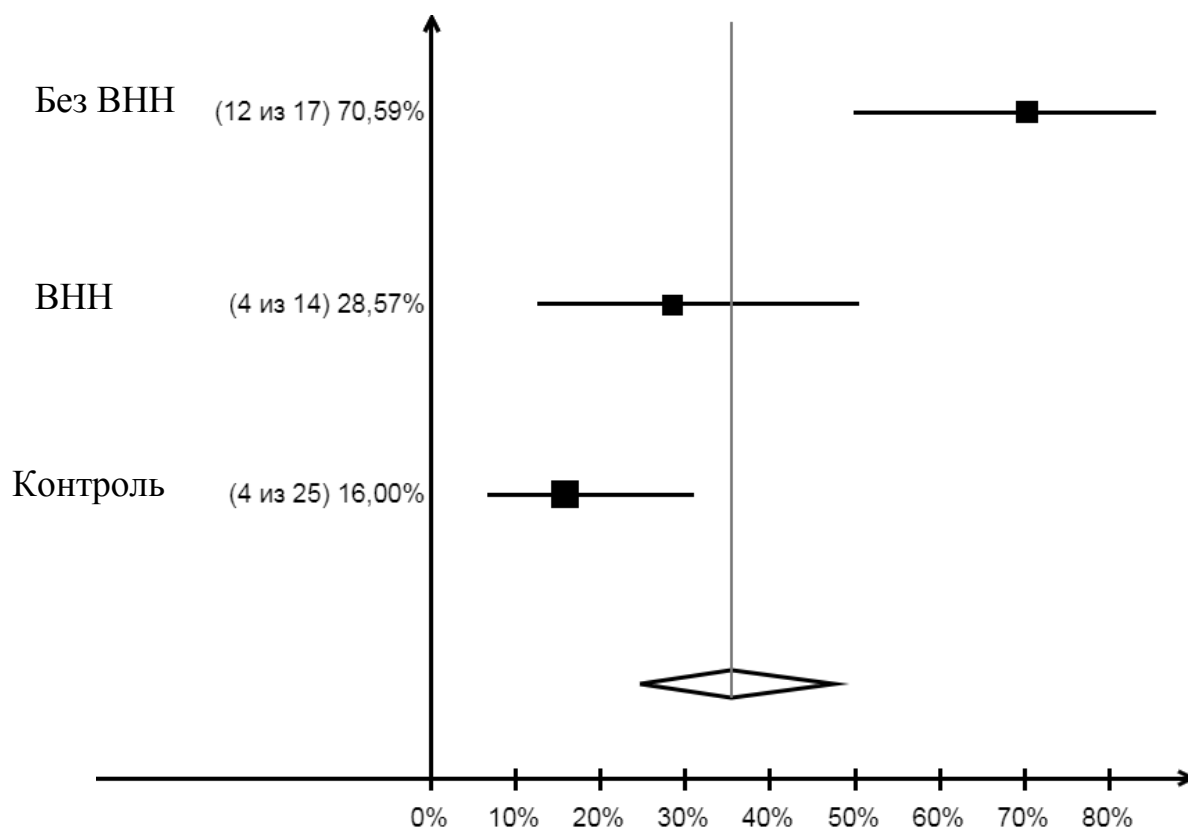


Рисунок 21 – Абсолютный риск повышения уровня ЛПНП у пациентов с ВНН по сравнению с другими группами обследования

При проведении многофакторного анализа была подтверждена связь повышения уровня общего холестерина как с ВНН ( $p=0,003$ ), так и с гипотиреозом ( $p=0,033$ ) и чуть менее достоверная с СТГ-дефицитом ( $p=0,084$ ) ( $p_{\text{модели}}=0,001$ ). Для ЛПНП в многофакторной модели ( $p=0,096$ ) отмечена наиболее достоверная связь с наличием ВНН ( $p=0,034$ ), СТГ-дефицитом с гипотиреозом связь не достигла уровня значимости ( $p=0,183$  и  $p=0,316$  соответственно).

Корреляции уровня утреннего кортизола с уровнем общего холестерина или ЛПНП выявлено не было ( $r_{\text{холестерин}}=0,004$ ,  $p_{\text{холестерин}}=0,981$ .  $r_{\text{лпнп}}=-0,074$ ,  $p_{\text{лпнп}}=0,698$ ).

### **3.3.3 Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, у пациентов после КСО в зависимости от наличия или отсутствия ВНН**

#### **3.3.3.1 Характеристика показателей уровней базальных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов после КСО в зависимости от наличия или отсутствия ВНН**

У группы без ВНН уровень утреннего кортизола был статистически значимо выше не только по сравнению с пациентами с ВНН, но и со здоровыми добровольцами; также у них достоверно чаще выявлялся высоконормальный<sup>3</sup> уровень базального кортизола (52,9% (ДИ 32,9%-72,2%) пациентов vs 21,4% (10,7%-36,9) добровольцев,  $\chi^2=4,72$ ,  $p=0,033$ )

У пациентов с ВНН уровень ДГЭА С был статистически значимо ниже, чем у пациентов без ВНН и добровольцев. Уровень базального АКТГ в группах достоверно не отличался. Результаты сравнения уровня утренних гормонов представлены в таблице 19.

<sup>3</sup> Высоконормальным уровнем считалось значение, находящееся в верхней четверти референсного интервала, указанного для кортизола на бланке лаборатории, в которой проводилось определение параметров

Таблица 19 – Уровень базальных гормонов у пациентов с ВНН и без ВНН

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

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

### 3.3.3.2 Соотношение уровней базальных гормонов.

Некоторые исследования показывают, что соотношение уровней кортизола и ДГЭА-С может давать более достоверные корреляции с патологическими состояниями, нежели кортизол и ДГЭА-С, которые оцениваются по отдельности [107, 124]. Н.П. Гончаров подчёркивал важность изменения соотношение кортизол/ДГЭА-С с возрастом в том числе в формировании сердечно-сосудистой патологии [9]. Поэтому мы оценили не только абсолютные уровни гормонов ГГН оси, но и их соотношение.

Результаты расчёта представлены в таблице 20. Соотношение АКТГ/кортизол между группами не отличалось; соотношения ДГЭА-С к АКТГ и кортизолу были значимо ниже у добровольцев по отношению к группе краниоспинального облучения, внутри группы КСО достоверно не отличались.

Таблица 20 – Соотношение уровня базальных гормонов.

	ВНН	Без ВНН	здоровые	Р	р ВНН- без ВНН	р ВНН- здоровые	р без ВНН- здоровые
Кортизол/ДГЭА-С	112,9 [66,8; 217,9] (65,8 – 217,3)	98,0 [55,8;174,1] (32,8 – 335,23)	58,5 [35,4; 95,8] (17,23 – 224,63)	0,006	1	0,061	0,017
АКТГ/ДГЭА-С	5,12[4,4; 11,4] (3,7 – 93,4)	4,3 [2,2; 11,6] (1,38 – 59,2)	2,4 [1,59; 4,7] (0,89 – 43,16)	0,02	1	0,066	0,056
кортизол/АКТГ	3,7 [2,3;6,35] (0,96 – 7,83)	4,4 [3,39;6,57] (1,08 – 10,15)	5,66 [3,0 – 7,33] (0,96 – 14,96)	0,529			

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

Таким образом расчёт соотношения гормонов не даёт дополнительной информации при диагностике ВНН в группе пациентов, после перенесённого КСО

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

На фоне ТИГ в группе без ВНН уровень максимальный кортизола варьировался от 546 до 952 нмоль/л, что было статистически значимо выше максимального уровня кортизола в группе ВНН (от 164 до 508 нмоль/л,  $p < 0,001$ ) и не отличалось от уровня добровольцев (от 546 до 932 нмоль/л,  $p = 1,0$ ). Данные закономерности прослеживались и для максимального уровня АКТГ, что отражено в таблице 21.

Таблица 21 – Максимальные уровни кортизола и АКТГ на фоне ТИГ в группах исследования.

	ВНН (1)	Без ВНН (2)	Здоровые (3)	Р	р ВНН-без ВНН	р ВНН- здоровые	р без ВНН- здоровые
Максимальный кортизол, нмоль/л	369 [323 – 479]	656 [608 – 686]	634 [548 – 677]	$< 0,001$	$< 0,001^*$	$0,001^*$	1,0

Продолжение таблицы 21.

Максимальный АКТГ, пг/мл	22,5[12,3; 63,8]	48,8 [38,9; 74,5]	44,8 [27,9; 118,2]	0,018	<b>0,031</b>	<b>0,049</b>	1,0
--------------------------	------------------	-------------------------	-----------------------	-------	--------------	--------------	-----

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

Следует отметить, что только у 2 пациентов без ВНН и 1 здорового добровольца максимальный уровень АКТГ на фоне ТИГ превысил 150 пг/мл- точку разделения, которая обсуждается в ряде российских руководств как наиболее чувствительный маркер ВНН [14, 15]. В целом, в группе контроля у 5 пациентов максимальный АКТГ варьировался от 12,7 до 52,7 пг/мл, у 6 составил от 107 до 302 пг/мл (рисунок 22).

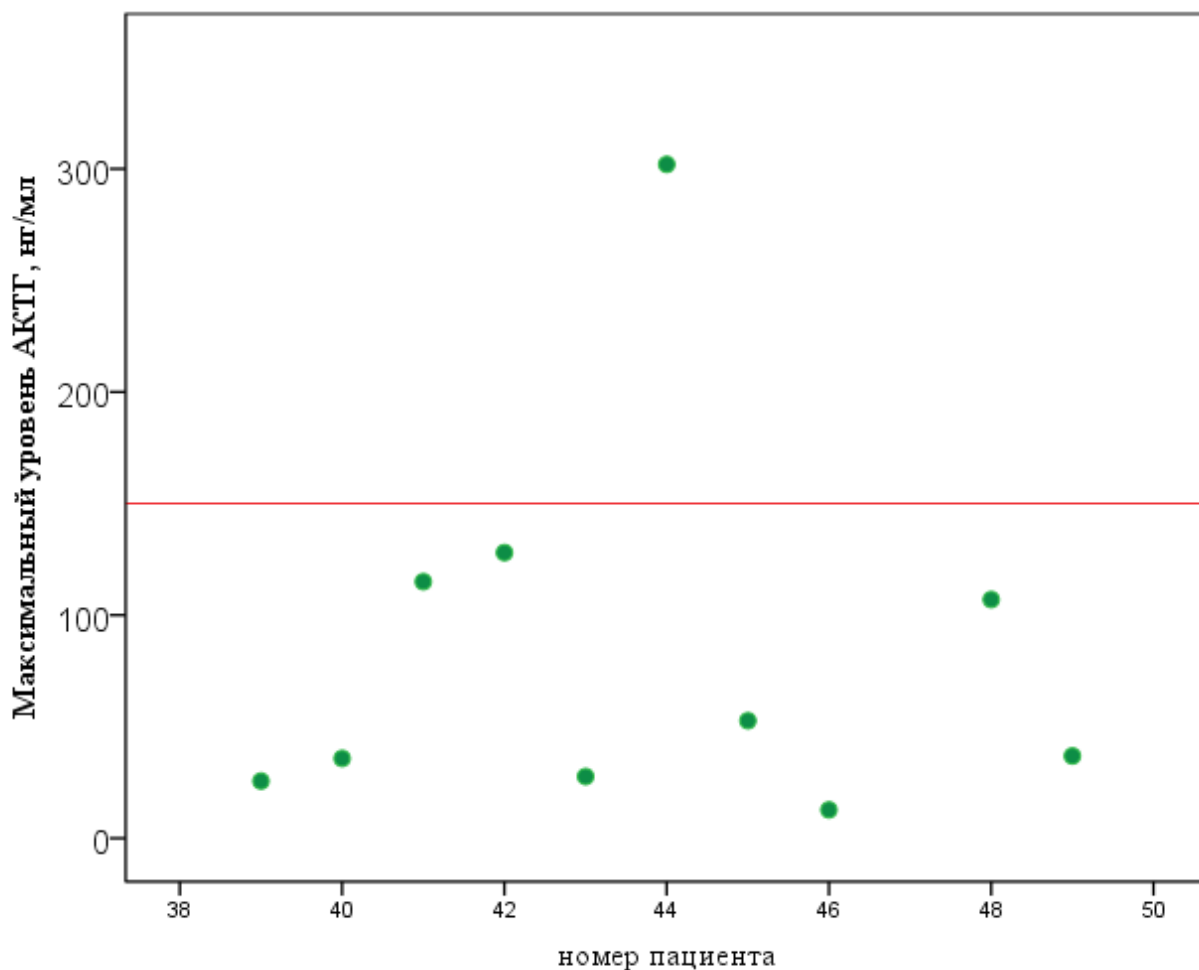


Рисунок 22 – Максимальные уровни АКТГ на фоне ТИГ в группе добровольцев



В ходе проведения ТИГ во всех группах исследования к 30 минуте после введения инсулина отмечалось снижение уровня глюкозы до 2,2 ммоль/л.

В группе без ВНН статистически значимое изменение уровня кортизола по сравнению с исходным в 1,2 [0,9;1,3] и 1,26 [1,03; 1,6] раза (на 117 [-45; 173] и 74[24; 243] нмоль/л соответственно) наблюдалось на 45 и 60 минутах теста ( $p_{45} = 0,042$   $p_{60} = 0,014$ ), т.е. через 15 и 30 минут от момента гипогликемии. С 90 минуты теста происходило постепенное возвращение уровня кортизола к исходному значению. В группе добровольцев значимое увеличение кортизола также наблюдалось на 45 и 60 минутах (в 1,4 и 1,6 раза и на 164 [-58; 437] и 181 [44; 480] нмоль/л,  $p_{45} = 0,040$  и  $p_{60} = 0,024$  соответственно).

У пациентов с ВНН достоверного возрастания уровня кортизола в течение ТИГ относительно исходного не происходило, а его показатели на 45, 60 и 90 минутах были достоверно ниже ( $p = 0,03 - 0,05$ ), чем у пациентов без ВНН.

Динамика уровней кортизола в группах исследования показана на рисунке 23.

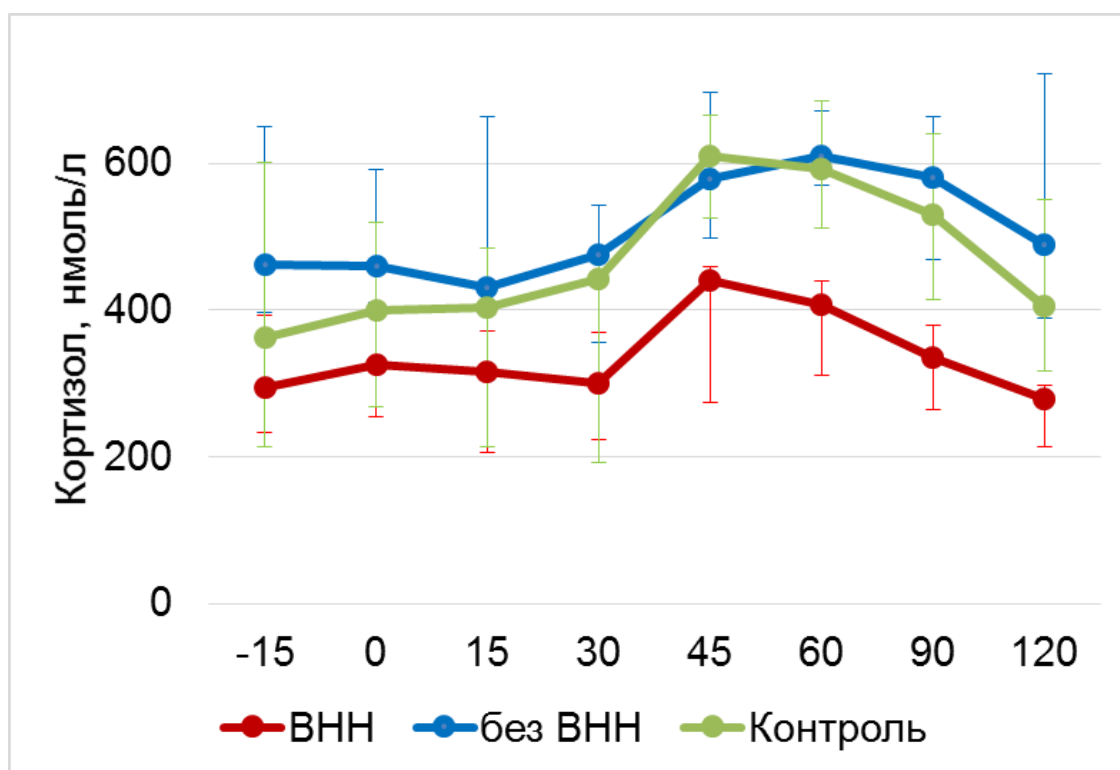


Рисунок 23 – Медианные значения и интерквартильный интервал для уровня кортизола на фоне ТИГ в группах исследования

Статистически значимой разницы между базальным и максимальным уровнем АКТГ на фоне ТИГ в группе КСО вне зависимости от наличия или отсутствия ВНН не наблюдалось ( $p$  от 0,094 до 0,635). У добровольцев достоверный подъем АКТГ происходил на 45 и 60 минутах ( $p_{45} = 0,010$ ,  $p_{60} = 0,032$ ) (рисунок 24).

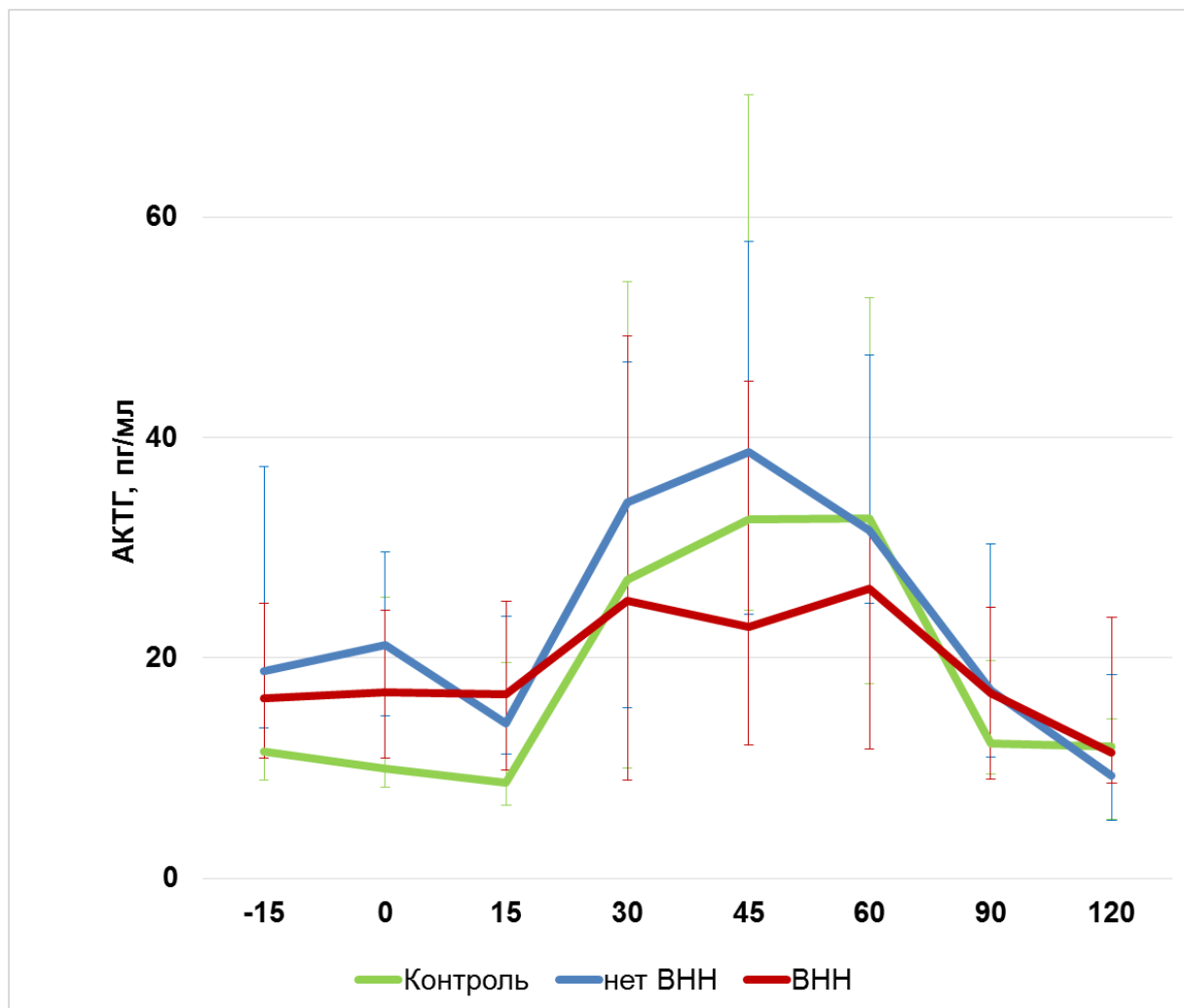


Рисунок 24 – Медианные значения и интерквартильный интервал для уровня АКТГ на фоне ТИГ в группах исследования

У 6 из 17 (35,3 %; 95 % ДИ: 18,4 – 56,0 %) пациентов без ВНН уровень кортизола на пике гипогликемии (глюкоза менее 2,2 ммоль/л и наличие клинической симптоматики) был менее 500 нмоль/л, выброс кортизола выше точки разделения произошел через 15 – 30 минут от гипогликемии.

### **3.3.3.4 Клинический опыт внутривенного введения инсулина при проведении ТИГ у пациентов после КСО**

Первым 10 обследованным, согласно классическому протоколу проведения пробы с инсулиновой гипогликемией [136], в катетер сначала вводился инсулин короткого действия, а в след за ним 2 – 3 мл физиологического раствора. Снижение уровня глюкозы ниже 2,2 ммоль/л и появление клинической картины гипогликемии развивались медленно и наступали в диапазоне от 30 минутой и до 120 минуты. При введении расчётной дозы инсулина в 0,1- 0,15 ЕД/кг массы тела 5-м пациентам, у которых впоследствии ВНН была исключена, к 30 – 45 минуте наблюдалось сначала снижение уровня глюкозы до 2,5 – 2,7 ммоль/л, а затем повышение ее до 3 ммоль/л. Поэтому этим пациентам для достижения гипогликемии потребовалось дополнительное введение инсулина на 45 минуте, которое рекомендовано в ряде протоколов ТИГ [13, 109].

Далее мы решили следовать протоколу внутривенного введения инсулина для лиц с сахарным диабетом при выведении их из острых состояний [12] и стали разводить инсулин короткого действия в 3 – 4 мл раствора NaCl 0,09 %, при этом увеличив расчётную дозу до 0,2 – 0,25 ЕД/кг/массы тела. Катетер также промывался раствором гепарина во избежание тромбирования, после введения раствора инсулина. У большинства обследуемых данной группы снижение гликемии наблюдалось между 15 и 30 минутой, у 2-х человек наступило в интервале 0 – 15, и еще у 2-х к 45 минуте, повторной инъекции инсулина не потребовалось.

Введение чуть большей дозы (0,2 – 0,25 Ед/кг/ массы тела) по сравнению со стандартной и разведение инсулина в физиологическом растворе способствовали более быстрому наступлению гипогликемии после КСО и позволяли избежать необходимости повторного введения инсулина.

### **3.4 Определение оптимального лабораторного метода диагностики ВНН у пациентов после КСО**

Пациенты после КСО нуждаются в пожизненном динамическом наблюдении с целью своевременного выявления ВНН [110, 148]. Тест с инсулиновой гипогликемией, бесспорно, является «золотым стандартом» диагностики ВНН, в то же время, он субъективно не приятен и имеет ряд противопоказаний (например, эпилепсия или судороги в анамнезе, которые нередко встречаются у пациентов, перенесших лечение опухолей головного мозга), что делает его регулярное проведение проблематичным. Требуется поиск простых и доступных методов, которые помогали бы своевременно выделять пациентов с высоким риском развития ВНН, нуждающихся в проведении ТИГ, и пациентов с низким риском за которыми можно продолжать динамическое наблюдение.

#### **3.4.1 Диагностическая информативность уровня базальных гормонов при скрининге вторичной надпочечниковой недостаточности, после перенесённого краниоспинального облучения**

##### **3.4.1.1 Кортизол**

Мы выявили, что у пациентов с ВНН уровень утреннего кортизола был статистически значимо ниже, чем в группе без ВНН, а также наблюдалась достоверная сильная корреляционная связь данного показателя как с уровнем максимального кортизола на фоне ТИГ ( $r = 0,616$ ;  $p < 0,001$ ), так и с наличием ВНН ( $r = 0,616$ ;  $p < 0,001$ ).

При проведении ROC-анализа уровень базального кортизола продемонстрировал хорошую диагностическую значимость, площадь под кривой (AUC) составила 87,3 %. (рисунок 25)

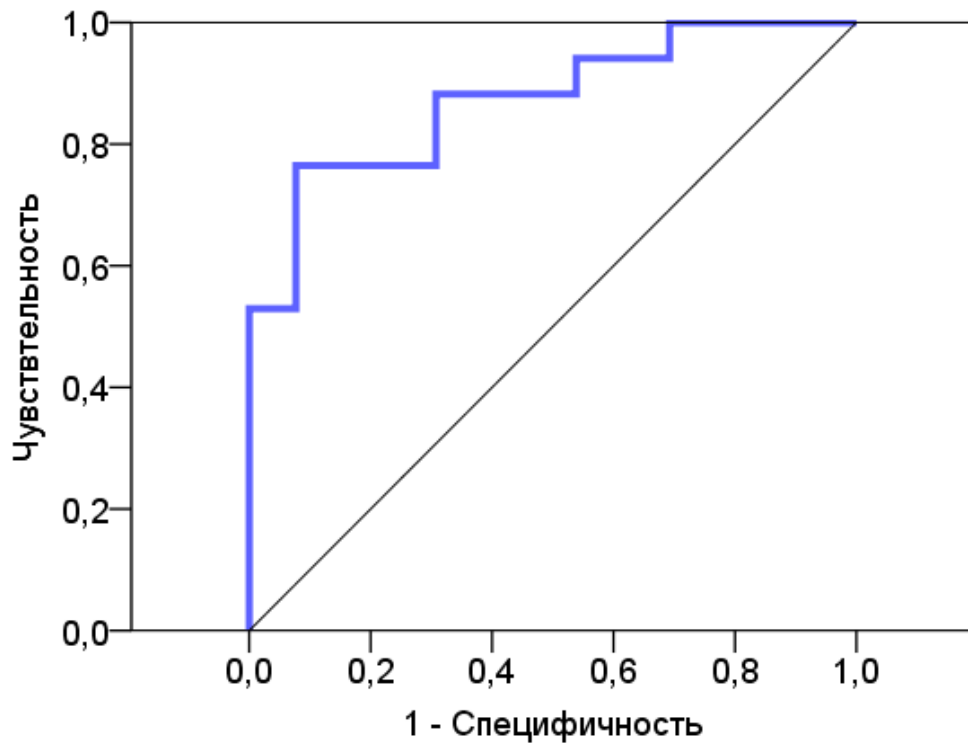


Рисунок 25 – ROC-кривая прогностической ценности уровня базального кортизола для диагностики ВНН

У 1-го пациента уровень базального кортизола составил в 557 нмоль/л, в дальнейшем на фоне ТИГ отмечалось постепенное снижение уровня кортизола с 508 на 15 минуте до 285 на 120 минуте. Состояние было расценено как парциальная надпочечниковая недостаточность, данные этого пациента расценены как выскакивающая варианта и исключены из дальнейших расчётов.

При проведении ROC-анализа уровень кортизола 250 нмоль/л обладал 100 % уровнем специфичности (Sp) (выявлен у 5 пациентов (16,1 %; ДИ: 7,5 – 29,8 %) с ВНН), чувствительность (Se) при этом была 40,0%. Уровень кортизола в 500 нмоль/л соответствовал 100 % Se (выявлен у 10 пациентов (32,3 %; ДИ: 19,2 – 48,0 %) без ВНН), Sp составила 53,8%.

У оставшихся 16 пациентов (51,6 %, ДИ: 36,0 – 66,9 %) уровень кортизола находился в диапазоне от 251 до 494 нмоль/л, у 8 из них ВНН подтвердилась..

### 3.4.1.2 ДГЭА-С

Уровень ДГЭА С был исследован у 24 пациентов, он также был ниже у пациентов с ВНН и коррелировал с наличием ВНН ( $r=0,479$ ,  $p=0,018$ ), но не с уровнем максимального кортизола на фоне ТИГ ( $r=0,373$ ,  $p=0,053$ ). При ROC-анализе он продемонстрировал хорошую диагностическую значимость ( $AUC = 82,0\%$ ) (рисунок 26), хотя и несколько меньшую, чем у базального кортизола. 100% уровень специфичности соответствовал значению 2,0 мкмоль/л (выявлен у 4 (16,7% ДИ: 7,1% - 32,4%) пациентов) ( $Se=30\%$ ), 100 % уровень чувствительности – 5,4 мкмоль/л (определялся у 7 больных (29,2% ДИ: 15,6% - 46,7%)) ( $Sp=46,2\%$ ). У 13 пациентов (54,2 % ДИ: 36,6 – 70,9 %) уровень кортизола находился в «серой зоне».

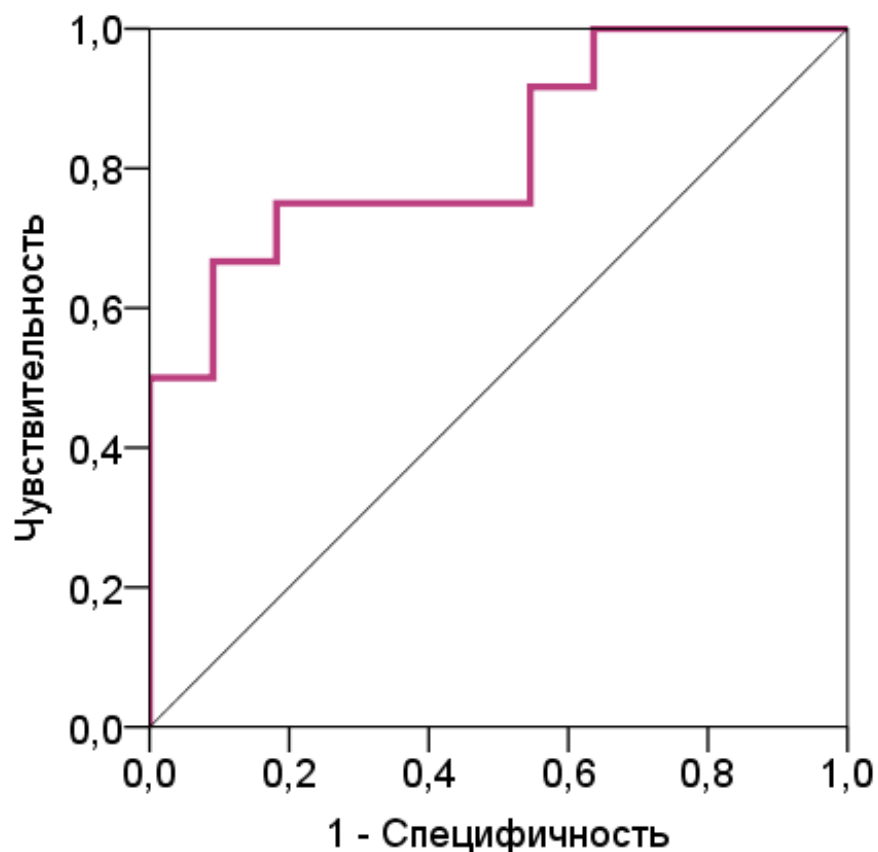


Рисунок 26 – ROC-кривая для диагностики ВНН по уровню ДГЭА-С

Таким образом уровни базальных гормонов обладают хорошей диагностической информативностью для скрининга ВНН в группе КСО. У всех пациентов с уровнем базального кортизола менее 250 нмоль/л или уровнем ДГЭА-С менее 2,0 мкмоль/л была подтверждена ВНН, а при показателях более 499 нмоль/л или 5,3 мкмоль/л- опровергнута. У 50% пациентов уровень базальных гормонов находился в «серой зоне».

#### **3.4.1.3 Базальный и максимальный уровни АКТГ на фоне ТИГ**

Базальные уровни АКТГ по группам не отличались, что не позволило использовать их для диагностики ВНН.

Максимальный уровень АКТГ на фоне ТИГ был статистически значимо выше у пациентов без ВНН по сравнению с группой ВНН. При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 77,3 %, что говорит о средней диагностической информативности теста. Специфичности 100 % соответствовал уровень 25,8 пг/мл, чувствительность составила 72,3 % (выявлен у 9 пациентов). Всего у 2-х пациентов выявлен уровень АКТГ более 127 пг/мл, соответствовавший 100 % специфичности.

#### **3.4.2 Прогностическая модель расчета риска ВНН после КСО**

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

Прогностическая модель – это формула, полученная с помощью метода линейной регрессии и позволяющая рассчитать риск развития заболевания у конкретного пациента [7].

При создании прогностической модели на первом этапе был проведен корреляционный анализ для выявления факторов наиболее достоверно связанных с наличием ВНН. Среди анамнестических данных, параметров объективного

осмотра, биохимического, гормонального и общего анализов крови ими оказались уровень кортизола, ДГЭА-С.

При создании прогностической модели использовался метод последовательного включения переменных

Сначала с помощью линейной регрессии, была составлена модель для расчета прогноза развития ВНН сначала по уровню утреннего кортизола ( $p=0,01$ ;  $R^2=0,582$ ).

Добавление в модель ДГЭА-С улучшило ее качество ( $p_{\text{модели}}=0,01$ ;  $R^2=0,69$ ;  $p_{\text{кортизол}}=0,008$ ;  $p_{\text{ДГЭА-С}}=0,042$ ).

Итоговая формула для расчета прогноза ВНН по уровню базальных гормонов (прогноз (П)) имела вид:

$$П = 0,582 + (0,001 \times \text{БК}) + (0,104 \times \text{ДГЭА С}) \quad (2)$$

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

ДГЭА-С – уровень ДГЭА-С (мкмоль/л);

После этого был проведён анализ совместного распределения, значения прогноза сопоставлены с вероятностью развития ВНН и разделены по группам риска, результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Соотношение величины прогноза, вероятности и группы риска ВНН.

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

По данным ROC-анализа площадь под кривой для прогноза составила 93,1 % ( $p < 0,001$ ), (рисунок 27) что говорит об очень хорошей диагностической информативности модели. При применении прогностической модели у 6 из 23 пациента (26,1 %, ДИ: 13,2 – 43,7 %) была диагностирована ВНН, у 9 (39,1 %, ДИ: 23,2 – 57,3 %) исключена, 8 пациентов (34,8 %, ДИ: 19,7 – 52,9 %) оказались в «серой зоне».



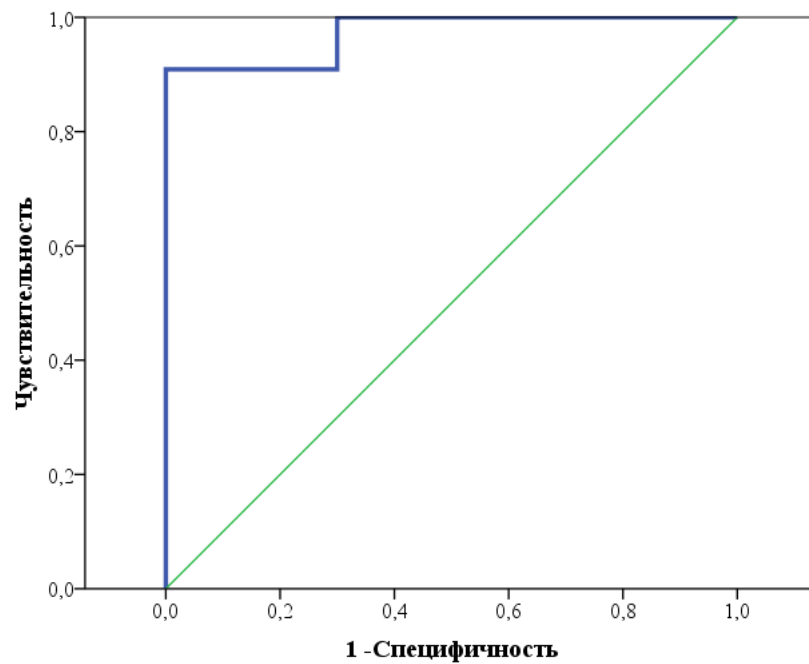


Рисунок 27 – ROC-кривая для прогностической модели

### 3.4.2.1 Примеры использования прогностической модели

Приведем примеры использования прогностических моделей.

Пример1.

У пациентки Н, 22 лет, перенесшей комплексное лечение медуллобластомы 10 лет назад, уровень кортизола составил 340 нмоль/л, ДГЭА-С- 2,5 мкмоль/л,

Формула для прогноза имеет вид:

$$0,582 + 0,001 \times 340 + 0,104 \times 2,5 = 1,182$$

$\Pi = 1,201$ . Соотносим значение с таблицей 22. Поскольку значение меньше 1,214, у пациентки высокая вероятность ВНН, ей требуется проведение ТИГ.

Обсуждение. У пациентки значение уровня кортизола находится в «серой зоне», а уровень ДГЭА-С достаточно низкий, применение прогностической модели указывает, что этот фактор достаточно весом, и необходимо проведение стимуляционных тестов.

Пример2.

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

Формула для прогноза имеет вид

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

$\Pi = 1,684$ , риск ВНН минимальный, можно продолжить динамическое наблюдение.

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

Таким образом применение прогностической модели улучшает диагностическую информативность базальных уровней гормонов при скрининге ВНН, развившейся вследствие КСО, и помогает определить группу риска развития ВНН в случаях, когда были получены дискордантные значения кортизола и ДГЭА-С.

### **3.5 Тест с глюкагоном в диагностике ВНН после КСО**

Тест с глюкагоном- это стимуляционный тест, который в настоящее время в отечественной практике может рассматриваться как наиболее доступная альтернатива ТИГ.

ТГ был проведен 35 пациентам группы КСО, у 28 из 35 пациентов его результаты сравнивались с ТИГ. 10 здоровым добровольцам одновременно проведены ТИГ и ТГ.

ТГ переносился обследуемыми в целом хорошо, однако, через 30 – 60 минут после введения глюкагона 5 пациентов (10,9 %; 95 % ДИ: 4,9 – 20,8 %) и 4 здоровых добровольца (40,0 %; 95 ДИ: 18,7 – 65,2 %) отмечали тошноту, а 10 (21,7 %; 95 % ДИ: 12,6 – 33,9 %) пациентов и 2 (20,0 %; 95 % ДИ: 6,7 – 44,5 %) здоровых добровольца жаловались на слабость, головокружение между 150 и 180 минутами. Появление жалоб (в том числе тошноты) не зависело от уровня глюкозы, кортизола и АД, измеренного в период проведения теста ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,4$ ).

### 3.5.1 Возможность использования теста с глюкагоном для диагностики ВНН после КСО

По данным ROC-анализа ТГ показал очень хорошую диагностическую информативность (AUC = 93,6 %,  $p < 0,001$ ). (рисунок 28)

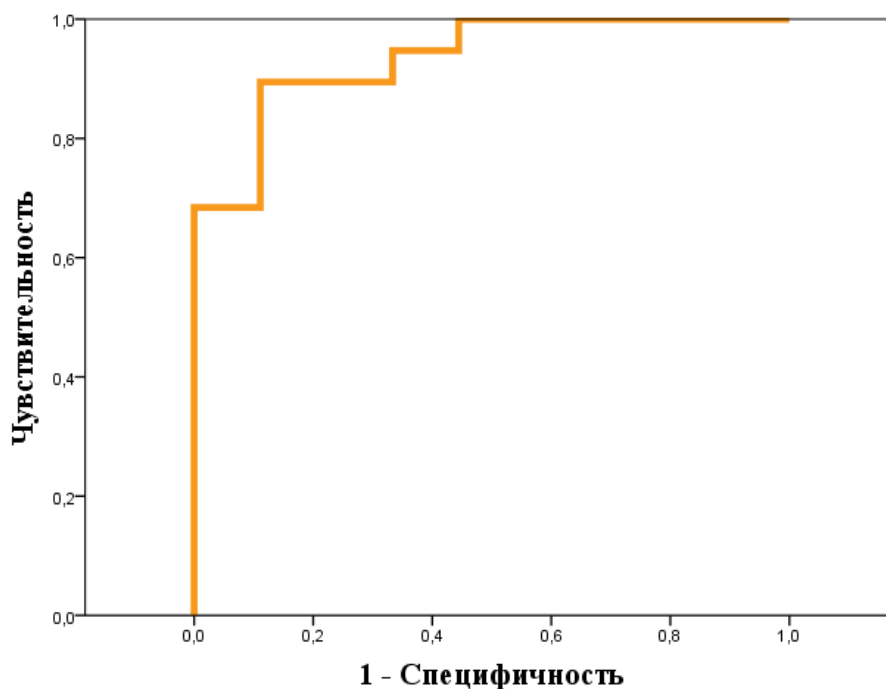


Рисунок 28 – ROC-кривая для максимального уровня кортизола на фоне ТГ при диагностике ВНН

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

У 19/28 пациентов результаты были конкордантны: у 9 ВНН подтверждена по данным 2-х тестов (истинноположительные результаты), у 10 опровергнута (истинноотрицательные результаты).

У 9/28 отмечены дискордантные результаты. В 6 случаях, несмотря на достаточные уровни кортизола в ТИГ (более 540 нмоль/л), стимуляции на фоне ТГ не произошло. У 3-х пациентов уровень кортизола на фоне ТИГ находился в

«серой зоне» 400 – 500 нмоль/л (421, 471, 472 нмоль/л), однако при проведении ТГ выброс кортизола был достаточным и составил 574, 551 и 660 нмоль/л соответственно. Поэтому результаты были расценены не как ложноотрицательные ТГ, а как ложноположительные ТИГ и исключены из расчёта чувствительности и специфичности для ТГ.

Результаты сравнения ТИГ и ТГ и расчёт операционных характеристик для точки разделения кортизола 500 нмоль/л приведены в таблицах 23 и 24.

Таблица 23 – Сравнение результатов ТГ и ТИГ при точке разделения кортизола 500 нмоль/л.

диагноз по ТГ	ВНН по данным ТИГ		всего
	есть	нет	
положительный (кортизол менее 500)	9 (ИП)	6 (ЛП)	15
отрицательный (кортизол 500 и более)	0 (ЛОТ)	10 (ИО)	10
Всего	9	16	25

Таблица 24 – Расчет операционных характеристик ТГ для точки разделения кортизола 500 нмоль/л.

% больных	36,00
% здоровых	64,00
% положительных диагнозов	60,00
% отрицательных диагнозов	40,00
% правильных диагнозов	76,00
% неправильных диагнозов	24,00
<b>чувствительность</b>	<b>100,00</b>
<b>специфичность</b>	<b>62,50</b>
вероятность заболевания при положительном результате, %	60,00
вероятность заболевания при отрицательном результате, %	0,00
относительный риск заболевания при положительном диагнозе по отношению к отрицательному отрицательном диагнозе	-
отношение правдоподобия +	2,66
отношение правдоподобия -	0

У всех пациентов с максимальным уровнем кортизола на фоне ТГ не превышающем 340 нмоль/л ВНН была подтверждена и по ТИГ ( $Sp = 100\%$ ), поэтому данный уровень можно выбрать как нижнюю границу диагностического интервала. Результаты сравнения ТГ и ТИГ и операционные характеристика теста для уровня 340 нмоль/л представлены в таблицах 25 и 26.

Таблица 25 – Сравнение результатов ТГ и ТИГ для точки разделения кортизола 340 нмоль/л.

Диагноз	ВНН по данным ТИГ		всего
	есть	нет	
Положительный (кортизол 340 нмоль/ и менее)	5 (ИП)	0 (ЛП)	5
Отрицательный (кортизол более 340 нмоль/л)	7 (ЛОТ)	13 (ИО)	20
Всего	12	13	25

Таблица 26 – Расчет операционных характеристик ТГ для точки разделения кортизола 340 нмоль/л.

% больных	48,00
% здоровых	52,00
% положительных диагнозов	20,00
% отрицательных диагнозов	80,00
% правильных диагнозов	72,00
% неправильных диагнозов	28,00
<b>чувствительность</b>	<b>41,67</b>
<b>специфичность</b>	<b>100,00</b>
вероятность заболевания при положительном результате, %	100,00
вероятность заболевания при отрицательном результате, %	35,00
относительный риск заболевания при положительном диагнозе по отношению к отрицательному отрицательном диагнозе	2,8
отношение правдоподобия +	-
отношение правдоподобия -	0,58

Уровни максимального кортизола на фоне ТИГ и ТГ у пациентов с конкордантными результатами и у здоровых добровольцев достоверно не отличались, что отражают рисунок 29 и таблица 27. Между результатами 2-х

тестов наблюдалась высокодостоверная сильная связь по данным корреляционного анализа ( $r = 0,792$ ;  $p < 0,001$ ).

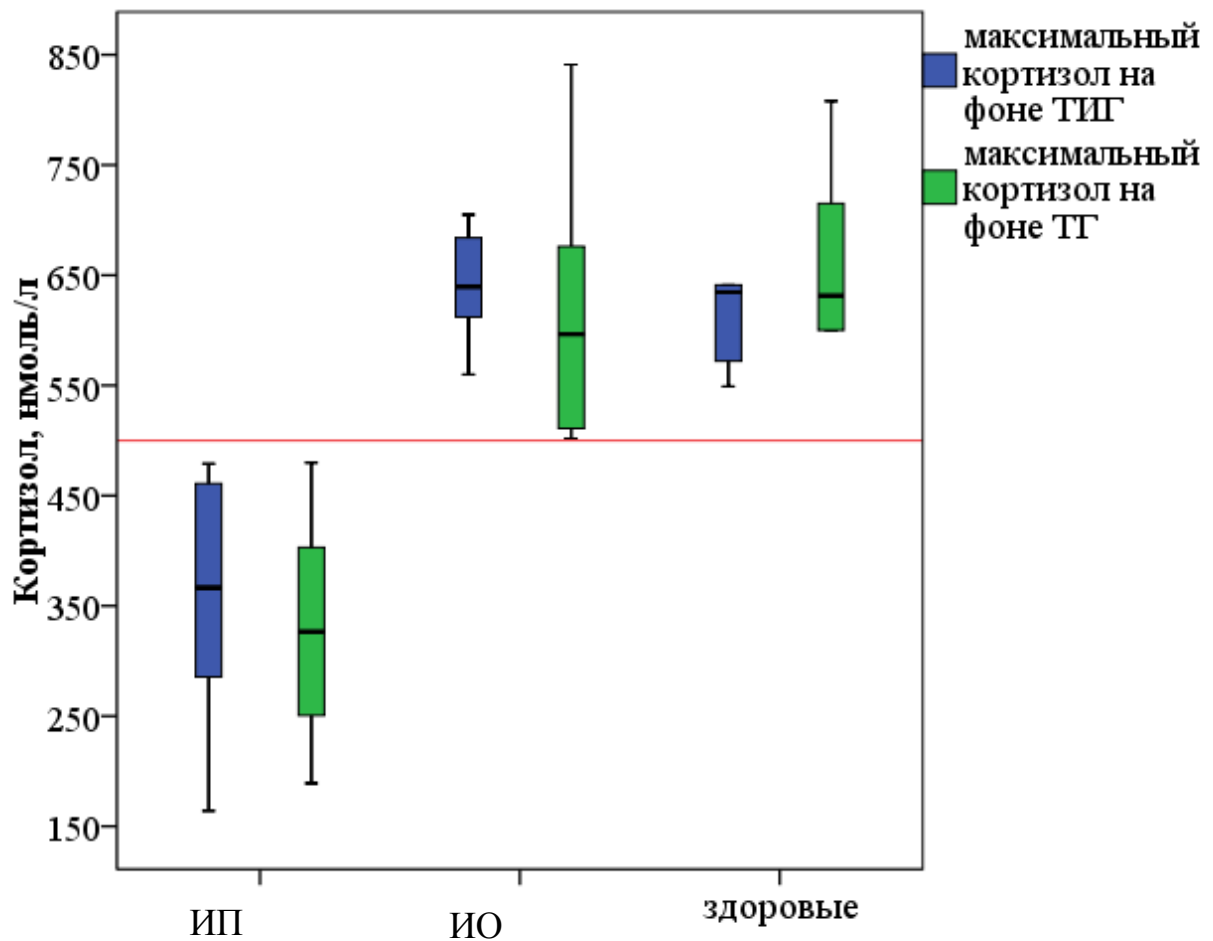


Рисунок 29 – Максимальный кортизол на фоне ТИГ и ТГ по группам исследования (конкордантные результаты)

Таблица 27 – Максимальные уровни кортизола на фоне ТИГ и ТГ в группах пациентов с конкордантными результатами.

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

$p_1$  - достоверность различий, критерий Манна-Уитни;  $p_2$  – достоверность различий, критерий Крускала-Уоллиса, \*у пациентов с

*истинноположительными результатами уровни кортизола на фоне ТИГ и ТГ достоверно ниже по сравнению с остальными группами исследования*

Максимальный уровень АКТГ в группах ИО и ИП на фоне ТГ достоверно не отличался (38,1 [19,6;50] vs 26,6 [19,8;43,7];  $p = 0,75$ ).

Площадь под кривой по данным ROC-анализа для максимального уровня АКТГ на фоне ТГ составила 54,2 % (ДИ 31,3 – 77,0 %,  $p < 0,734$ ), что свидетельствует о плохой диагностической информативности данного параметра (рисунок 30)

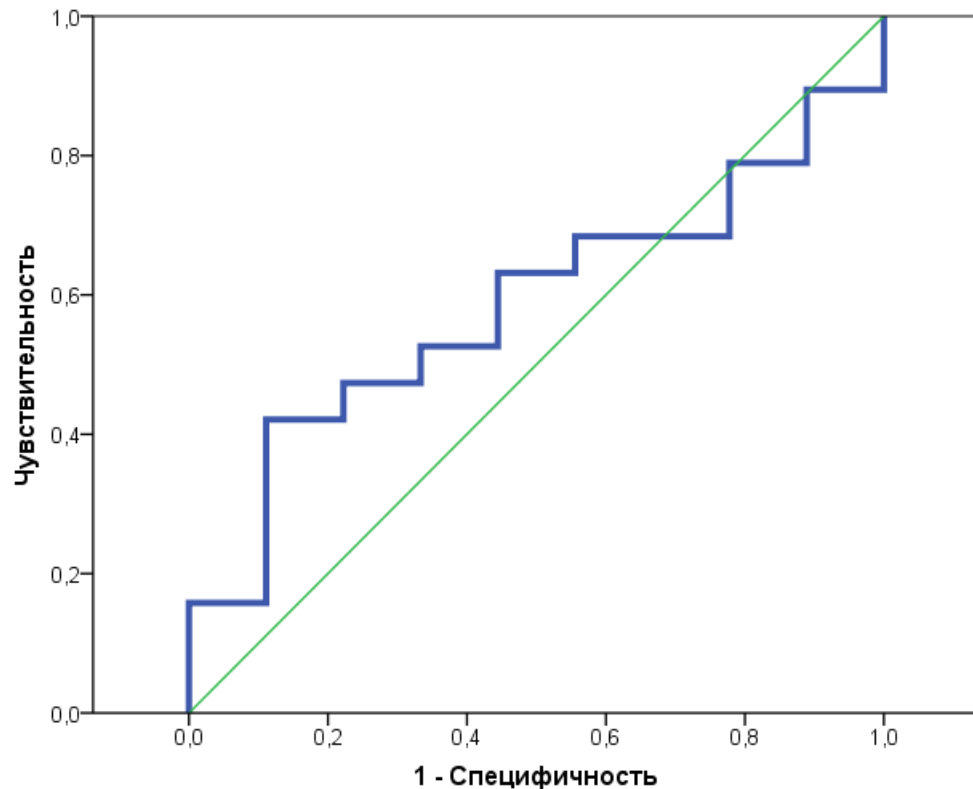


Рисунок 30 – ROC-анализ прогностической ценности максимального уровня АКТГ на фоне ТГ в диагностике ВНН

Достоверной корреляции между пиками АКТГ на фоне ТИГ и ТГ не выявлено ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,7$ ).

### 3.5.2 Динамика изменения уровней АКТГ, кортизола, глюкозы на фоне ТГ у пациентов после КСО и добровольцев

При проведении ТГ во всех группах наблюдались следующие закономерности изменения значений кортизола: на 90 и 120 минутах теста происходило статистически значимое снижение уровня кортизола по сравнению с исходным ( $p < 0,001$ ), затем следовал его подъем и достижение максимума к 180 минуте. Выявленные изменения были статистически значимы по сравнению с уровнем кортизола на 90 минуте (минимальный уровень на фоне ТГ), в группе истинноотрицательных результатов ( $p = 0,012$ ), а у добровольцев достоверный подъем начался чуть раньше- на 150 и продолжился на 180 минутах ( $p_{150 \text{ мин}} = 0,042$  и  $p_{180 \text{ мин}} = 0,029$ ). На 210 и 240 минутах происходило постепенное снижение кортизола до исходного уровня. (рисунок 31)

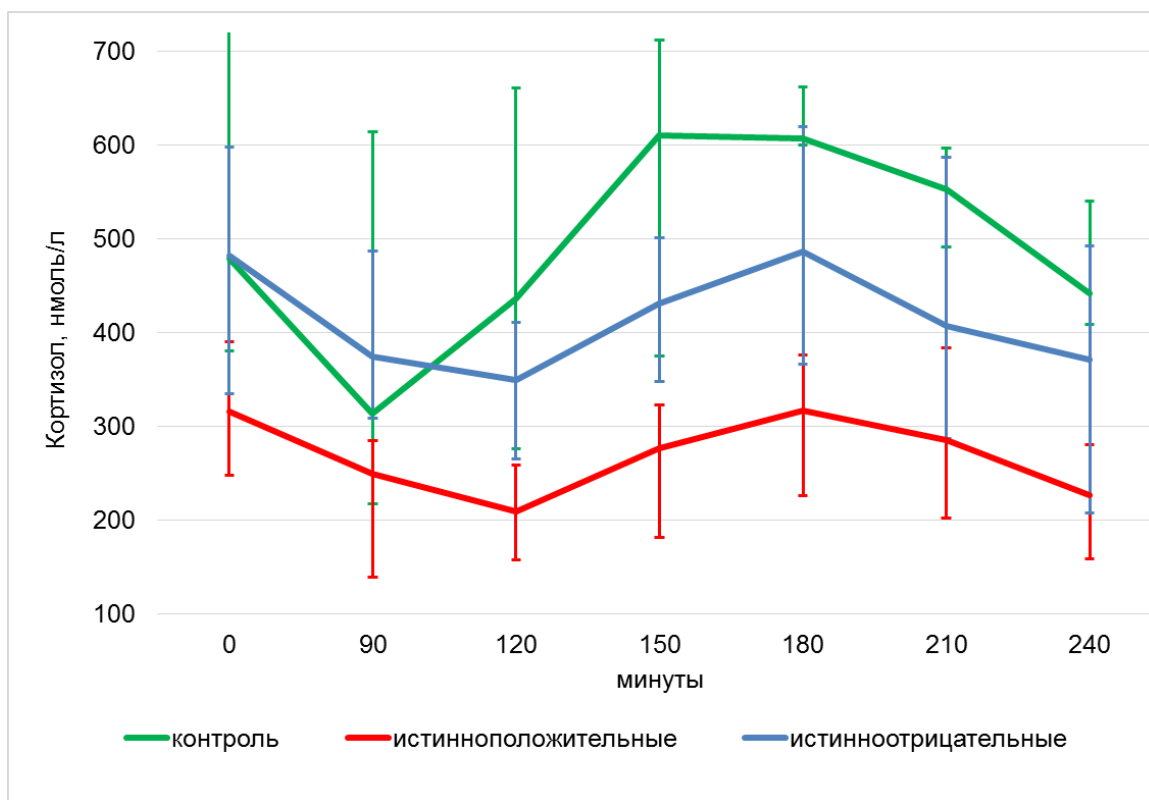


Рисунок 31 – Динамика уровня кортизола на фоне ТИГ в группах исследования (медиана и интерквартильный интервал)



Уровень АКТГ также статистически значимо снижался на 90 минуте, затем следовал его небольшой подъем, не достигающий уровня статистической значимости ни в одной из групп наблюдения ( $p$  от 0,116 до 0,792). (рисунок 32)

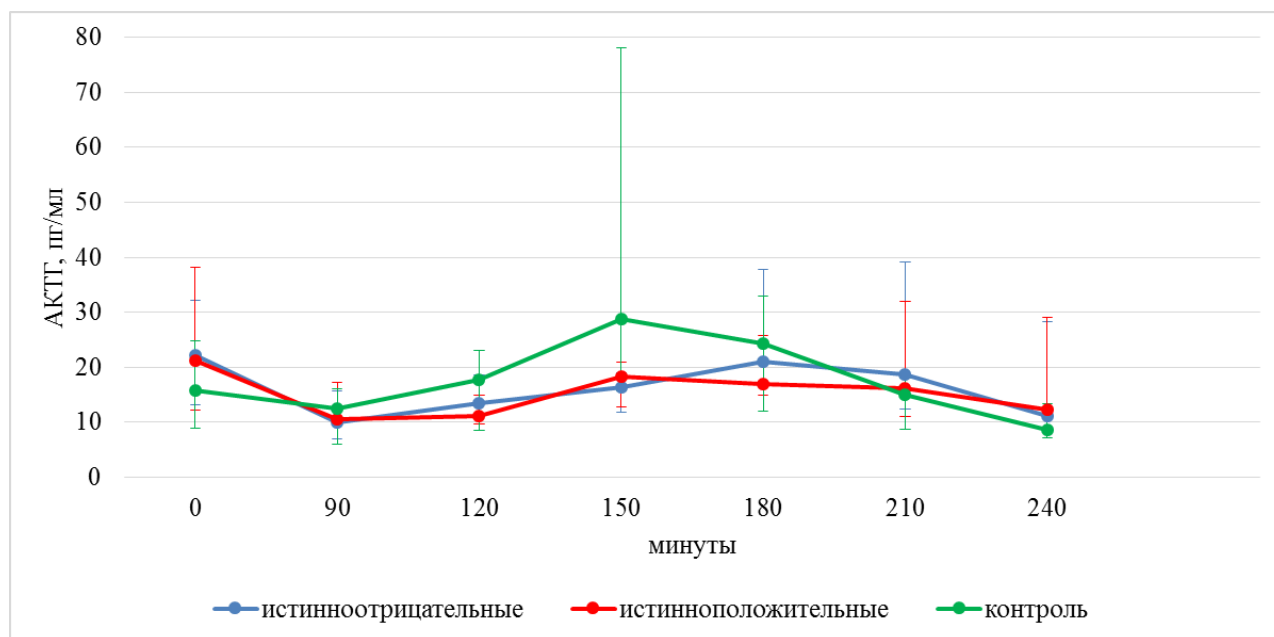


Рисунок 32 – Динамика уровня АКТГ на фоне ТГ (медианные значения и интерквартильный интервал)

У большинства пациентов и здоровых добровольцев уровень более 500 нмоль/л наблюдался на 180 минуте, также по одному максимальному уровню у пациентов зафиксировано на 90 минуте, 120 мин, 210 мин и на 240 мин, а добровольца на 150 минуте.

У 2-х (5,1 % ДИ: 1,6 – 13,5 %) пациентов исходно кортизол был более 500 нмоль/л, однако в ходе теста выброса не произошло. У 1 пациента исходно уровень кортизола был выше, чем максимальный в ходе стимуляции (568 vs 505 нмоль/л).

Максимальные значения глюкозы (5,2 [4,8; 5,7] (4,6 – 8,3) ммоль/л) у большинства участников отмечены на 90 минуте, далее её уровень достоверно снижался по сравнению с исходным к 180 минуте ( $p = 0,01$ ) и оставался таковым до 240 минуты. Только у 1 пациента была зафиксирована гипогликемия - 1,8 ммоль/л, у остальных минимальный уровень глюкозы колебался от 3,0 до 4,9 ммоль/л. Минимальный уровень глюкозы в группах истинноположительных и

истинноотрицательных результатов достоверно не отличался (3,9 [3,5;4,4] vs 3,7 [3,3;4,5],  $p = 0,6$ ) (рисунок 33).

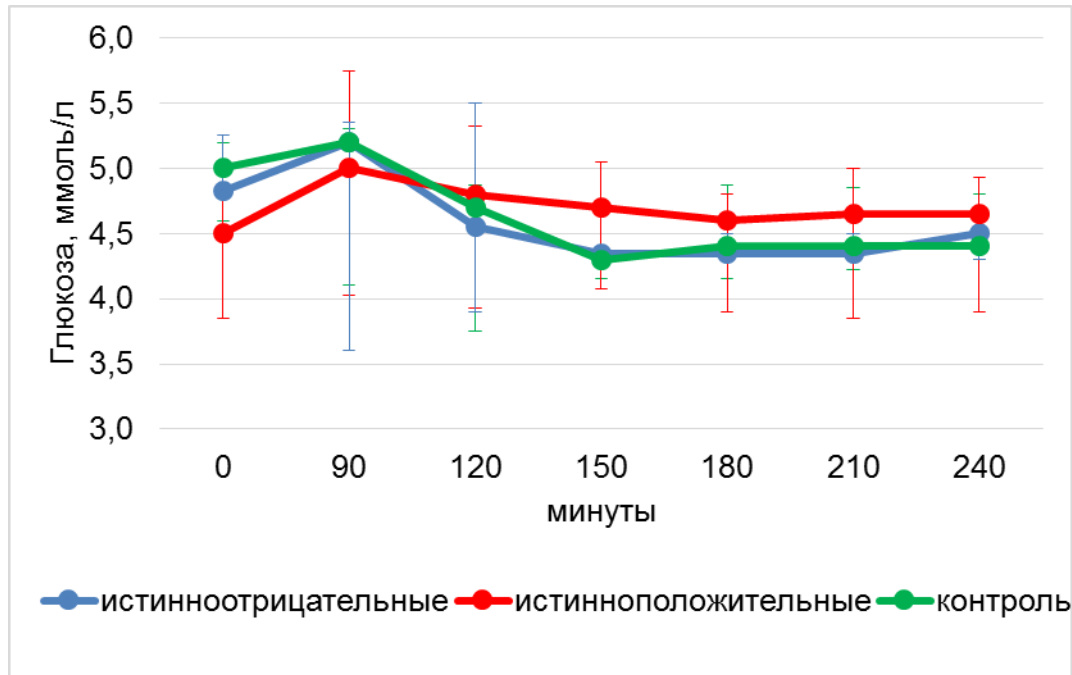


Рисунок 33 – Динамика уровня глюкозы на фоне ТГ в группах исследования (медиана и интерквартильный интервал)

Таким образом, тест с глюкагоном может использоваться в диагностике ВНН у пациентов, перенёвших краниоспинальное облучение. Определение уровня АКТГ на фоне ТГ не дает дополнительной диагностической информации и нецелесообразно.

## **Глава 4 Обсуждение результатов**

Проведенное исследование посвящено особенностям функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у лиц, перенесших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки и лимфомы Ходжкина. Мы подтвердили резистентность ткани надпочечников к облучению и отсутствие нарушений секреции гормонов ГГН системы у пациентов после химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. У лиц после краниоспинального облучения выявлена достаточно высокая распространённость вторичного гипокортицизма, при котором снижается секреция ДГЭА-С, а у пациентов без ВНН чаще определяются высоконормальные уровни утреннего кортизола. Также была предложена прогностическая модель для динамического наблюдения ВНН у пациентов, перенёвших КСО и продемонстрированы возможности использования теста с глюкозагоном в диагностике ВНН у данной группы.

### **4.1 Дозы, приходящиеся на гипоталамо-гипофизарную область и область надпочечников при краниоспинальном или локальном облучении**

Мы оценили дозы, которые получает гипоталамо-гипофизарная область и надпочечники как при краниоспинальном, так и при локальном облучении. Пациенты группы КСО получили облучение гипоталамо-гипофизарной области в суммарной очаговой дозе 40 Гр, что является известным фактором риска ВНН [92, 114, 144], однако найти исследования, где определялись бы дозы, приходящиеся непосредственно на надпочечники нам найти не удалось. При краниоспинальном облучении в дозе 30 – 35 Гр СОД она составляет 15 – 17 Гр. При локальном облучении по поводу ЛХ дозы несколько выше, зависят прежде всего от СОД, которая назначалась для терапевтического облучения парааортальных лимфоузлов. В нашем исследовании она составила не менее 20 Гр.

## 4.2 Результаты обследования группы лимфомы Ходжкина

В группе пациентов, перенесших химиолучевую терапию лимфомы Ходжкина был проведён тест с 1 – 24 АКТГ. Мы не выявили нарушения выброса кортизола в ответ на стимуляцию. Это подтверждается косвенными данными М. Schmiegelow, который не получил различий в частоте развития ВНН после краниального и краниоспинального облучения [144]. Уровни базальных гормонов ГГН оси также не отличались от результатов здоровых добровольцев. В литературе нам встретилось 2 клинических случая развития недостаточности надпочечников после лучевой терапии, однако в работе N.R.P. Schieda et al. акцент сделан на изменения КТ картины, описание особенностей клинической картины практически не представлено [143]. Учитывая сроки развития НН (в течение полугода от окончания лучевой терапии), нельзя исключить острое лучевое поражение надпочечников. К.А. Al-Anazi et al. также наблюдали случай острой надпочечниковой недостаточности у пациента 18 лет с ОЛЛ после облучения тела по поводу трансплантации костного мозга, сопровождавшегося приемом больших доз глюкокортикоидов и наличием септицемии. Поскольку НН развилась на 4-ый день после окончания лучевой терапии, то облучение могло стать лишь триггером для развития аддисонического криза, но не основной причиной [38].

Уровень АКТГ, кортизола и ДГЭА-С не отличались в группе исследования и здоровых добровольцев, что также свидетельствует об отсутствии изменений функционального состояния надпочечников после локального облучения, несмотря на то, что у пациентов наблюдался широкий спектр других отдалённых последствий лучевой терапии лимфомы Ходжкина (гипотиреоз, узловые образования щитовидной железы, репродуктивные нарушения, стеноз митрального клапана, пневмосклероз) [2, 4, 19, 28]. Показатели биохимического анализа крови у всех обследованных находились в пределах референсного значения, в том числе и уровень кальция, поэтому выявленное статистически значимое его повышение в группе ЛХ по сравнению с добровольцами, не имеет

клинического значения. Тем не менее у 1-го из наших пациентов был выявлен первичный гиперпаратиреоз через 25 лет после окончания лечения. Согласно данным S. Nader, на 220 пациентов, обследованных для исключения гиперкальциемии, был диагностирован только 1 случай гиперпаратиреоза [129], что, вероятнее всего, свидетельствует об отсутствии увеличения риска развития паратиромы после облучения области шеи. У нашего же пациента, вероятнее всего, первичный гиперпаратиреоз был независимым заболеванием, а не следствием лучевой терапии лимфомы Ходжкина.

#### **4.3 Распространённость вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения**

В работах зарубежных авторов распространённость ВНН после перенесённого КСО сильно варьирует в зависимости от метода, который применялся для диагностики гипокортицизма. Клинически явная ВНН встречается в 4% случаев [61]. При использовании стимуляционных тестов её частота начинает возрастает. Так A. Aga et al., обследовав с помощью теста с 1-24 АКТГ пациентов, перенёвших лечение внегипофизарных опухолей головного мозга во взрослом возрасте, выявили ВНН в 28 % случаев (у 7 из 25 пациентов), а S. Rose et al. при использовании такого же метода у детей с опухолями задней черепной ямки – в 29 % случаев (у 20 из 63 обследованных).

ТИГ остаётся «золотым стандартом» диагностики ВНН, однако перед исследователем встаёт проблема выбора точки разделения для кортизола, достаточного для исключения гипокортицизма.

Согласно клиническим рекомендациям точка разделения может находиться в диапазоне от 500 до 550 нмоль/л в зависимости от применяемого метода диагностики [15, 88]. У 2-х наших пациентов из группы КСО максимальный кортизол на фоне ТИГ оказался 502 и 503 нмоль/л, а у 1-го- 546 нмоль/л. Поскольку в группе контроля у 3-х здоровых добровольцев МК составил 546, 546 и 549 нмоль/л соответственно, за точку разделения был принято значение в 540 нмоль/л. Такой же диагностический уровень применялся в работе

А.Е.Гавриловой для исключения ВНН у пациентов с гипофизарной карликовостью [6].

При такой точке разделения ВНН по данным ТИГ была выявлена у 14 из 31 пациента, ее распространённость составила 45,2 %.

Сходные данные были получены в наиболее близкой по дизайну с нашим исследованием работе M. Schmiegelow et al, где ВНН диагностирована у 16/33 (48,5 %) взрослых пациентов, перенёвших комплексное лечение внегипофизарных опухолей в детском возрасте. Также L.T. Col et al. выявили ВНН у 49% пациентов, закончивших лечение злокачественных экстраселлярных образований не менее года назад [66]. А в работе С. Follin было продемонстрировано, что краниальное облучение даже в меньших дозах (18-30 Гр), также приводит к ВНН у 37 % (14 из 37) пациентов, обследованных при помощи ТИГ [89].

Следует отметить, что в реальной клинической практике определения точки разделения для исключения ВНН по группе контроля представляется весьма трудоёмким и вряд ли осуществимым. В то же время по нашим данным расхождение результатов определения кортизола на 2-х анализаторах может достигать до 25%, при этом у 11 из 27 (40%; 95% ДИ 25,5-57,6%) пациентов эти значения приходятся на точку разделения (422 нмоль/л на анализаторе Immulite 2000/2500, соответствовало уровню 520 нмоль/л на анализаторе Centaur XP (оба компании Siemens), а 544 нмоль/л соответствовало значению 647 нмоль/л)/ [34]. Ряд авторов предлагает разделение ВНН на формы: тяжёлую [45] и субклиническую [36, 85], и при субклинической форме назначать заместительную терапию ГКС только в случае развитии острой болезни или стресса [36, 49]. Учитывая погрешности измерения современных анализаторов и отсутствия проспективных исследований, определяющих риск надпочечникового криза в зависимости от уровня стимулированного кортизола, этот подход представляется весьма оправданным для реальной клинической практики. Так при уровне стимулированного кортизола в ТИГ менее 450 нмоль/л наличие ВНН не вызывает сомнений и требуется назначение ГКС, при уровне более 550 нмоль/л ВНН можно исключить, при значениях 450-550 нмоль/л сделать однозначный вывод

представляется затруднительным, назначение ГКС может быть рекомендовано в период острого заболевания или стресса, а пациенту требуется дальнейшее динамическое наблюдение с проведением стимуляционных тестов. Таким же образом поступали и мы, при выявлении получении результатов ТИГ, приходящихся на «серую зону» (500-550 нмоль/л) или отсутствие выброса кортизола в ТИГ, несмотря на адекватный ответ в ТГ.

#### **4.4 Факторы риска ВНН**

Общепризнанно, что ведущим фактором риска ВНН является лучевая терапия. Пациенты, получившие облучения головного мозга в дозе превышающей 30 Гр находятся в группе высокого риска по развитию гипокортицизма, при этом частота ВНН возрастает с увеличением дозы [37, 144]. Целью нашего исследования была оценка распространённости ВНН в группе с наиболее распространёнными опухолями головного мозга детского возраста и получавшей одинаковые дозы облучения (КСО 30 – 35 Гр с бустом на заднюю черепную ямку до 55 Гр).

Ранее было показано, что частота ВНН коррелирует с длительностью ремиссии [37, 144]. Однако, в нашем исследовании данной зависимости прослежено не было, что, возможно, связано как с ретроспективным дизайном исследования, так и небольшим количеством наблюдений.

Как и в других работах, мы подтвердили отсутствие влияния пола, возраста на момент лечения или включения в исследование и схемы ПХТ на риск возникновения ВНН [37, 144]. Однако выявили, что ВНН развивалась быстрее у пациентов, имеющих более младший возраст на момент лечения и более старший на момент обследования (скорость развития ВНН оценивалась по методу Каплан-Майэр). Данные закономерности хотя и представляется интересным, но могут быть ложноположительным, поскольку у пациентов более младшего возраста на момент лечения, период ремиссии был дольше, а возраст на момент обследования старше. Ввиду того, что данные анализировались ретроспективно, оценить точное время манифестации ВНН после окончания лечения и факторы, влияющие на

скорость её наступления, не представляется возможным. Для подтверждения этих наблюдений требуется проведение проспективного исследования с динамическим наблюдением за пациентами на всём протяжении после окончания терапии.

#### **4.5 Результаты общеклинического осмотра и оценки качества жизни группы КСО**

Жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, которые отмечали большинство обследованных группы КСО в нашем исследовании, в целом характерны для ВНН, но в тоже время крайне неспецифичны [42, 60], а сочетание дефицита АКТГ и других тропных гормонов ещё больше затрудняет постановку клинического диагноза по наличию симптомов [61, 88, 99]. Следует отметить, что только 1 пациент группы КСО активно не предъявлял жалоб, а в группе ЛО было больше половины обследованных с отсутствием каких-либо изменений в самочувствии.

В нашем исследовании пациенты с ВНН и без ВНН не отличались по характеру жалоб, показателям физического и психического функционирования, оцененному с помощью опросника SF-36. Скорее всего, это обусловлено наличием других эндокринных заболеваний, приводящим ухудшению самочувствия и качества жизни и одинаковой их распространённостью в подгруппах исследования [101, 140].

У пациентов после КСО вне зависимости от наличия или отсутствия ВНН отмечался более низкий вес, рост и ИМТ по сравнению с группой добровольцев. Эти изменения обусловлены вероятнее всего влиянием дефицита гормона роста [61].

#### **4.6 Результаты лабораторных методов исследования.**

Отсутствие клинических проявлений ВНН диктует необходимость выявления лабораторных параметров, с помощью которых можно проводить



динамическое наблюдение за пациентами и своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития гипокортицизма.

В нашем исследовании уровень ДГЭА-С у пациентов с ВНН был статистически значимо ниже как по сравнению с пациентами без ВНН, так и по сравнению с добровольцами. Снижение ДГЭА-С у пациентов с ВНН позволяет его использовать в диагностике ВНН как у пациентов после облучения головного мозга по поводу внегипофизарных опухолей [132], так и у пациентов с гипокортицизмом другой этиологии [86, 130]. Однако, следует отметить, что наша группа пациентов была представлена молодыми взрослыми не старше 30 лет. Именно на этот период приходится пик секреции ДГЭА-С [9], и, как продемонстрировали S. Fischli et al. самые высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с остальными возрастными группами [86].

Уровень базального (утреннего) кортизола у пациентов без ВНН был статистически значимо выше по сравнению с группой ВНН.

При исключении ВНН по уровню утреннего кортизола после аденомэктомии гипофиза или длительного приема ГКС большинство авторов использует достаточно низкое значение точки разделения (100 – 175 нмоль/л) [73, 169], а европейское эндокринологическое сообщество в клинических рекомендациях по диагностике центрального гипокортицизма предлагает ещё более низкий уровень- 83 нмоль/л [178]. Мы получили в 2 раза более высокое значение утреннего кортизола (250 нмоль/л), со 100% чувствительностью. Это может быть связано с тем, что вышеуказанные точки разделения определялись на неоднородных по этиологии ВНН когортах, включавших больных после лечения аденом гипофиза, краниофарингиом, длительно получающих высокие дозы глюкокортикостероидов. Тем не менее в работе R. Ravi Shankar et al., также наблюдавших пациентов после краниального облучения, использовалась точка разделения 248 нмоль/л- сходная с полученной и в нашем исследовании [145]. В настоящее время в руководстве европейского эндокринологического общества по диагностике гипоталамо-гипофизарных нарушений у пациентов, перенёсших лечение злокачественных новообразований в детстве, рекомендуется

придерживаться стандартных точек разделения, однако эта рекомендация не имеет класса доказательности [148]. Небольшой объем наблюдений и ретроспективный характер нашего исследования не позволяют сделать заключение о более высокой точке разделения для подтверждения гипокортицизма по уровню базального кортизола у пациентов после краниоспинального облучения и возможности назначения заместительной терапии гидрокортизоном при снижении уровня базального кортизола менее 250 нмоль/л. Тем не менее, у таких пациентов, высока вероятность ВНН и им показано проведение ТИГ в кратчайшие сроки.

Крайне интересным представляется факт, что медиана уровня утреннего (базального) кортизола у пациентов без ВНН была достоверно выше, а высоконормальный уровень встречался достоверно чаще, не только по сравнению с пациентами без ВНН, но и здоровыми добровольцами. Это косвенно может свидетельствовать о гиперкортизолемии у пациентов после краниального облучения до развития гипокортицизма, которую описали K. Darzy and S. Shalet проведя суточное измерение кортизола в крови у пациентов и добровольцев [69]. Причины и механизмы данного явления до конца не понятны. Однако исследования на лабораторных животных неоднократно демонстрировали повышение уровня кортизола и АКТГ как в ранний (часы и дни), так и более отдалённый (месяцы) периоды после облучения головного мозга [24, 159, 160, 165]. Не следует забывать, что пациенты, у которых диагностировано онкологическое заболевание, испытывают постоянный психоэмоциональный стресс, связанный с диагностикой, лечением и последующим длительным наблюдением, что в свою очередь может вносить вклад в формирование хронической гиперкортизолемии.

Нарушения липидного спектра у пациентов с гипопитуитаризмом выявляются достаточно часто и являются серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [91]. В развитие дислипидемии при гипоталамо-гипофизарной недостаточности наибольший вклад вносит дефицит гормона роста и гипотиреоз [61, 126], в нашем исследовании наличие

гиперхолестеринемии коррелировало не только с гипотиреозом, но и с отсутствием ВНН, а в подгруппах с ВНН и без ВНН не было ассоциировано с дефицитом других тропных гормонов. Поэтому полученные данные об увеличении относительного риска развития дислипидемии у пациентов без ВНН и более высоких уровнях общего холестерина и ЛПНП по сравнению со здоровыми добровольцами и группой ВНН, представляют определённый интерес. Вероятнее всего, эти изменения связаны с повышением уровня кортизола в подгруппе без ВНН. Известно, что под действием кортизола увеличивается концентрация общего холестерина и триглицеридов [23], также было показано, что как эндогенный гиперкортицизм, так и высокие дозы глюкокортикоидов, применяемые при заместительной терапии гипокортицизма, приводят к нарушениям липидного спектра [56, 91]. В то же время прямой зависимости уровня общего холестерина или ЛПНП от значений кортизола в нашем исследовании выявлено не было. К тому же, нам не удалось найти работ, посвящённых изучению липидного спектра у пациентов с ВНН, развившейся после КСО. Учитывая небольшой объём наблюдений и ретроспективный характер исследования, выявленная связь может носить ложноположительный характер. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения данного наблюдения и выявления причинно-следственной связи дислипидемии и отсутствия ВНН.

У пациентов с гипокортицизмом могут отмечаться более низкие уровни натрия, глюкозы и более высокие уровни эозинофилов [42]. В нашем исследовании подобных закономерностей проследить не удалось, напротив, у пациентов без ВНН зафиксирован более низкий уровень глюкозы и более высокий уровень кальция, однако назвать эти различия клинически значимыми нельзя, поскольку показатели находились в пределах референсного диапазона у обследуемых всех групп. Отличий остальных показателей биохимического и клинического анализов крови выявлено не было.

#### **4.7 Результаты исследования базального АКТГ и АКТГ на фоне теста с инсулиновой гипогликемией**

В нашем исследовании уровень базального АКТГ по группам не отличался, по данным ROC-анализа тест обладал низкой информативностью, поэтому его исследование не даёт дополнительной информации при скрининге ВНН после КСО. В клинических рекомендациях европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению гипопитуитаризма и в рекомендациях по диагностике гипоталамо-гипофизарных нарушений у пациентов, перенесших лечение злокачественных новообразований в детстве его определение не обсуждается [88, 148].

Максимальный уровень АКТГ на фоне ТИГ был статистически значимо выше у пациентов без ВНН и добровольцев по сравнению с группой ВНН. Однако уровень АКТГ достоверно не изменялся по сравнению с базальным при проведении ТИГ в группе КСО. Только у 1 пациента уровень АКТГ на фоне ТИГ превысил уровень 150 пг/мл, который приводится в некоторых российских руководствах как диагностический для исключения ВНН [14, 15]. Это можно было бы объяснить непосредственным влиянием краниального облучения и наличием парциальной ВНН, однако в группе контроля также только у 1-го добровольца выброс кортизола АКТГ составил 302 пг/мл, а у 50 % здоровых он не превысил 50 пг/мл. Можно предположить, что эти данные связаны с ошибками преаналитического этапа определения АКТГ. Однако забор крови на АКТГ проводился в охлаждённую пробирку, плазма отделялась в центрифуге с охлаждением и немедленно замораживалась. Также в настоящее время в ряде работ продемонстрировано, что в течение 2 – 6 часов при комнатной температуре уровень АКТГ изменяется не более, чем на 5 % от исходного [59, 65, 68, 166]. Наименьшие колебания концентрации отмечаются при немедленном центрифугировании и содержании образцов в холодильнике (при температуре 4° С) [59, 139].

В нашем исследовании 100% чувствительность выявлена у уровня 127 пг/мл ( $Sp=6,7\%$ ), а наиболее информативной оказалась точка разделения для подтверждения ВНН: - 25,8 пг/мл ( $Sp=100\%$ ,  $Se=72,5\%$ ). Эти значения близки с результатами работы K.Vorm et al., где для АКТГ в 20 пг/мл,  $Se$  составила 25 %, а  $Sp$  - 98 %, для точки разделения 140 пг/мл,  $Se$  повышалась до 97 %, а  $Sp$  падала до 39 % [51]

С учётом того, что определение АКТГ существенно утяжеляет проведение теста и делает его дороже максимальный уровень АКТГ на фоне ТИГ не следует рассматривать как критерий ВНН, а при проведении ТИГ можно рекомендовать исследование только уровня кортизола, как и предписывает большинство современных руководств [88, 148].

В ряде случаев не только абсолютные значения уровня гормонов, но и их соотношение может диагностическую ценность [9, 107, 124]. В нашем исследовании группы с ВНН и без ВНН не отличались по соотношению уровней кортизол/АКТГ, АКТГ/ДГЭА-С, кортизол/ДГЭА-С. Следует отметить, что соотношения кортизол/ДГЭА-С в группе КСО были статистически значимо выше по сравнению с уровнем добровольцев, что по данным Н.П. Гончарова может свидетельствовать о «нарушении регуляции катаболического и анаболического векторов обмена» [9].

#### **4.8 Возможности использования ДГЭА-С и кортизола в динамическом наблюдении пациентов для мониторинга ВНН. Прогностическая модель в диагностике ВНН**

Определение уровней базальных гормонов для оценки эндокринной патологии является наиболее простым и доступным методом исследования. Традиционно в скрининге ВНН используют уровень утреннего кортизола [88, 148]. ДГЭА-С считается перспективным маркером, но для диагностики гипокортицизма, развивающегося вследствие КСО, был изучен недостаточно [52].

Мы показали, что кортизол и ДГЭА-С обладают хорошей диагностической информативностью (площадь под кривой составила 87,3 % и 79 % соответственно).

Поскольку уровень утреннего кортизола наиболее широко изучен, а в нашем исследовании его значение коррелировало не только с наличием ВНН, но и с максимальным уровнем кортизола на фоне ТИГ, то начинать обследование пациентов целесообразно с его определения. Выявление уровня свыше 500 нмоль/л позволяет предположить крайне низкую вероятность ВНН и продолжить динамическое наблюдение.

Вторым этапом может стать определение ДГЭА-С, который также показал достоверную связь корреляционную связь с ВНН. При сочетании низкого (менее 2,0 мкмоль/л) уровня ДГЭА-С и кортизола (менее 250 нмоль/л) вероятность наличия ВНН высока.

Тем не менее более 50% пациентов в нашем исследовании попадали в «серую зону» при оценке только уровня базальных гормонов. После объединения вышеуказанных параметров в прогностической модели 76% пациентов были верно классифицированы.

При попадании значений базальных гормонов в «серую зону» для увеличения количества пациентов, которым можно определить группу риска можно использовать прогностическую модель.

Математические модели всё чаще применяются в клинической практике для диагностики эндокринных заболеваний. Предложены модели для прогнозирования дефицита гормона роста [6, 30].

Модель для оценки развития ВНН после лечения аденомы гипофиза разработали V. Cerina et al. Данный метод учитывает и размеры аденомы, и уровни ЛГ, ФСГ, ТТГ, Т4 свободного, ИФР-1, однако позволяет рассчитывать риск ВНН только в раннем послеоперационном периоде [58].

Предложенная нами прогностическая модель помогает оценить группу риска развития ВНН у пациентов после перенесённого КСО и выделить пациентов с очень высоким риском развития ВНН, нуждающихся в проведении

ТИГ в ближайшее время, пациентов, у которых вероятность развития ВНН составляет около 50%, и лиц, с минимальным риском, которым может быть продолжено динамическое наблюдение с определением базальных уровней гормонов.

#### **4.9 Особенности проведения ТИГ у пациентов после КСО**

При проведении ТИГ мы наблюдали снижение уровня глюкозы между 15 и 30 минутой, а максимальный подъем кортизола приходился на 45 и 60 минуту (т.е. через 15 и 30 минут после гипогликемии) во всех группах обследования. Данные закономерности прослеживаются и у пациентов с другой этиологией ВНН, например, после аденомэктомии гипофиза [131]. А.Ю.Бабенко и соавт. также отмечала, что на пике гипогликемии максимальный уровень кортизола выявляется только у 3,3 % пациентов, а у большинства наблюдается между 30 и 60 минутой теста [1]. Поэтому, если ввиду каких-либо обстоятельств следование протоколу теста с определением кортизола в 6 временных точках затруднительно, то в первую очередь необходимо оценить его уровень через 15 и 30 минут после развития гипогликемии.

В целом динамика уровней гормонов пациентов без ВНН и здоровых добровольцев не отличалась.

По нашим наблюдениям введение инсулина, разведенного в небольшом количестве физиологического раствора, ускоряло наступление гипогликемии во всех группах исследования. В руководствах, посвященных протоколу пробы, пошаговая техника внутривенной инъекции инсулина не обсуждается (в отличие, например, от разведения 250 мкг синактена в 3 мл физиологического раствора при подготовке к пробе с 1 – 24 АКТГ). Однако нам данная процедура представляется важной, тем более, что подобный способ внутривенного введения инсулина применяется у пациентов с сахарным диабетом при выведении их из критических состояний [12]. Подробное описание методики в руководствах и рекомендациях,

особенно адресованных молодым врачам и ординаторам, может быть весьма полезным.

Следует отметить, что сравнения методик введения инсулина при проведении ТИГ не входило в задачи нашего исследования, вывод был сделан на основе наблюдений. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение отдельного исследования со сравнением способов внутривенного введения инсулина и скорости наступления гипогликемии у пациентов с подозрением на ВНН.

#### **4.10 ТГ в диагностике ВНН у пациентов после перенесённого КСО**

Тест с глюкагоном нередко обсуждается в качестве альтернативы ТИГ для диагностики ВНН. ТГ не имеет противопоказаний и хорошо переносится: наиболее частый встречаемый побочный эффект- тошноту, отмечает не более трети пациентов [47, 73, 103]. Такая же частота этого нежелательного явления была выявлена и в нашем исследовании.

Особенности проведения ТГ и точка разделения (cut-off) хорошо изучены только у пациентов после прямых вмешательств на гипофизе или у детей [47, 53, 57, 73]. По пациентам после перенесённого КСО такие данные отсутствуют.

В нашем исследовании уровни кортизола на фоне ТИГ и ТГ достоверно не отличались, наблюдалась сильная высоко достоверная корреляция между результатами 2-х проб, а площадь под кривой (AUC) для ТГ составила 93,6 %, что говорит о хорошей диагностической информативности ТГ и позволяет сделать вывод о возможности использования ТГ в диагностике ВНН у пациентов после КСО.

Точка разделения для кортизола, достаточная для исключения ВНН по ТГ широко обсуждается в литературе. По нашим данным оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладал уровень МК на фоне ТГ 500 нмоль/л ( $Se = 100\%$   $Sp = 62,5\%$ ). Такой же диагностический уровень использован в наиболее масштабной по количеству пациентов (500 человек) работе К. Leong et al. Более низкие диагностические уровни (350 – 450 нмоль/л)



предлагаются в группах пациентов с другой этиологией ВНН: у детей с дефицитом гормона роста или пациентов с непосредственным повреждением гипофиза [47, 73, 103]. В тоже время невысокая специфичность теста определяет возможность использования ТГ в качестве стимуляционного теста первой линии у пациентов, перенёсших КСО.

У 5 пациентов с ВНН на фоне ТГ выброс кортизола на фоне ТГ был 340 нмоль/л, данное значение соответствовало 100 % уровню чувствительности при проведении ROC-анализа. В целом, его можно рассматривать как точку разделения, при которой ВНН у пациентов после КСО не вызывает сомнений. В то же время, уровень, который предложен С. Berg et al. при обследовании 49 пациентов после проведенной аденомэктомии гипофиза был несколько ниже и составил 244 нмоль/л [47], что с одной стороны может быть обусловлено различной этиологией ВНН в исследованиях, а с другой- меньшим количеством наблюдений в нашем исследовании.

Таким образом при проведении ТГ у пациентов после КСО ВНН может быть исключена при выбросе кортизола более 500 нмоль/л. Мы считаем, что при уровне кортизола не превышающем 340 нмоль/л и невозможности провести ТИГ (например, в случае противопоказаний) допустимо обсуждать назначение терапии ГКС.

Классический протокол ТГ- длительная процедура: он подразумевает 7 заборов крови на протяжении 4-х часов. Поэтому ряд авторов предлагает сокращённый вариант пробы, продолжительностью 180 минут, поскольку у большинства пациентов подъем кортизола происходит до этого времени [47, 53, 121]. В нашем исследовании у пациентов с истинноотрицательными результатами и добровольцев достоверный прирост кортизола также приходился на 180 минуту, однако у 2-х (15 %) пациентов пик кортизола наступил позже- на 210 – 240 минутах. Сходные данные получены в работах Z. Karaca et al. и A. Namrahian et al [103, 111]. Вследствие этого проведение ТГ по классическому протоколу предпочтительнее, поскольку сокращение теста до 3-х часов (180 мин) может приводить к гипердиагностике ВНН [47, 167].

Результаты ТИГ признаются информативными если в ходе пробы было достигнуто снижение уровня гликемии менее 2,2 ммоль/л. Для ТГ определить подобную точку разделения, с помощью которой можно было бы оценивать валидность пробы нам не удалось. Пациенты как с конкордантными и с дискордантными результатами, так и пациенты с истинноотрицательными и истинноположительными результатами не отличались по уровню гликемии, что также было продемонстрировано в работе К. Leong [121].

Мы не встретили работ, где бы оценивалась динамика уровня АКТГ на фоне ТГ. По нашим данным максимальный уровень АКТГ по подгруппам не различался и не обладал диагностической информативностью.

За рубежом в качестве альтернативы ТИГ для диагностики ВНН используются тесты с 1 – 24 АКТГ для внутривенного введения (стандартный или низкодозированный) [88]. В нашей стране применение данных проб в широкой клинической практике в настоящее время затруднено, поэтому ТГ остается единственной реальной альтернативой ТИГ, особенно в случаях, когда последний противопоказан.

Тем не менее, как и в работе Tenenbaum A et al. [152], мы выявили 25% ложноположительных результатов при проведении теста пациентам из группы КСО и 20% у добровольцев. В связи с этим начинать исключение ВНН с ТГ следует у пациентов из группы среднего риска, определённого на основании оценки уровня базальных гормонов, или при наличии противопоказаний к ТИГ. У пациентов с высоким риском ВНН предпочтение стоит отдавать ТИГ на первом этапе ввиду невозможности дифференцировать ложноположительные результаты ТГ [90].

## Заключение

Проведённая работа продемонстрировала, что у пациентов с лимфомой Ходжкина локальное облучение области надпочечников не приводит к изменению их функции, следовательно, ведущая роль в формировании гипокортицизма после проведённого краниоспинального облучения принадлежит облучению гипоталамо-гипофизарной области. У лиц, перенёсших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки, вторичная надпочечниковая недостаточность встречается почти в половине случаев. Патогномоничные клинические проявления ВНН у данных пациентов отсутствуют, в связи с чем при динамическом наблюдении для оценки риска развития ВНН следует определять уровни кортизола и ДГЭА-С с последующим применением прогностической модели и своевременным проведением стимуляционных тестов. Тест с глюкагоном показал очень хорошую диагностическую информативность и может применяться для исключения ВНН у пациентов, перенёсших краниоспинальное облучение, в качестве теста первой линии. В тоже время при отсутствии выброса кортизола в тесте с глюкагоном необходимо проведение теста с инсулиновой гипогликемией для подтверждения ВНН.

В работе были выявлены гораздо более высокая точка разделения утреннего кортизола для подтверждения ВНН по сравнению с общепринятой, а также тенденция к высоконормальному значению базального кортизола и увеличение частоты дислипидемии у пациентов в группе без ВНН. Данные результаты представляются весьма интересными, в тоже время небольшое количество наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы и внедрить результаты в клиническую практику, поэтому требуются дальнейшие работы для уточнения этих данных. Также представляется весьма перспективным оценка рисков развития ВНН в зависимости от уровня стимулированного кортизола в ТИГ и исследование целесообразности выделения группы пациентов с субклинической ВНН, которым показано назначение заместительной терапии ГКС на период стрессов или острых заболеваний.

## Выводы

1. После комплексной терапии опухолей задней черепной ямки в детском и молодом возрасте, включающей краниоспинальное облучение (КСО) в дозе до 35 Гр с бустом на ложе опухоли до 55 Гр, вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН) к 16-27 годам развивается у 45% пациентов.
2. После химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина гипокортицизм не развивается. Терапевтическое облучение области надпочечников в суммарной очаговой дозе (СОД) 20-44 Гр не вызывает изменения их функционального состояния, а развитие надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения (КСО) обусловлено поражением гипоталамо-гипофизарной области.
3. Пол, возраст на момент лечения или обследования, длительность ремиссии, количество курсов или схема полихимиотерапии не оказывают существенного влияния на риск развития ВНН после КСО.
4. Клиническая симптоматика у пациентов, перенесших комплексное лечение опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), неспецифична, развивается в рамках гипопитуитаризма и не позволяет выделить симптомы, специфичные для вторичного гипокортицизма.
5. Базальные уровни кортикостероидов (ДГЭА-С, кортизол) при вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) имеют тенденцию к значимому снижению по данным обследования выборок, но не позволяют диагностировать гипокортицизм у отдельных пациентов в клинической практике, в связи с чем разработана прогностическая модель, формула которой позволяет определять пациентов, нуждающихся в проведении стимуляционных тестов для подтверждения ВНН.
6. Высокая чувствительность (100%) и низкая специфичность (62,5%) теста с глюкагоном при использовании точки разделения стимулированного

кортизола в 500 нмоль/л позволяет использовать его в качестве теста первого уровня в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) у пациентов после краниоспинального облучения (КСО); подтверждающим тестом второго уровня у пациентов с положительным результатом теста с глюкагоном является тест с инсулиновой гипогликемией.

### Практические рекомендации

1. Пациенты, перенесшие краниоспинальное облучение (КСО) по поводу опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), входят в группу риска по развитию вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН). Им показано динамическое наблюдение с определением уровней базального кортизола и ДГЭА-С (1 раз в год) для своевременного выявления показаний к проведению стимуляционных тестов (с глюкагоном и инсулиновой гипогликемией). Динамическое определение уровня базального АКТГ нецелесообразно.
2. Целесообразно использовать прогностическую модель по базальным уровням кортизола и ДГЭА-С для выявления пациентов, которым в первую очередь показано проведение стимуляционных тестов.
3. Пациенты после комплексного лечения лимфомы Ходжкина не нуждаются в обследовании с целью исключения надпочечниковой недостаточности.
4. Тест с глюкагоном, является тестом первого уровня в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) у пациентов после краниоспинального облучения (КСО); при оценке результатов теста с глюкагоном ВНН можно исключить при стимулированном кортизоле более 500 нмоль/л.
5. При получении положительных результатов теста с глюкагоном необходимо проведение теста с инсулиновой гипогликемией. Уровень АКТГ на фоне теста с инсулиновой гипогликемией имеет более низкую диагностическую информативность по сравнению со стимулированным кортизолом и его дополнительное определение нецелесообразно. Алгоритм диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения представлен на рисунке 34.

## Алгоритм динамического наблюдения за пациентами после краниоспинального облучения

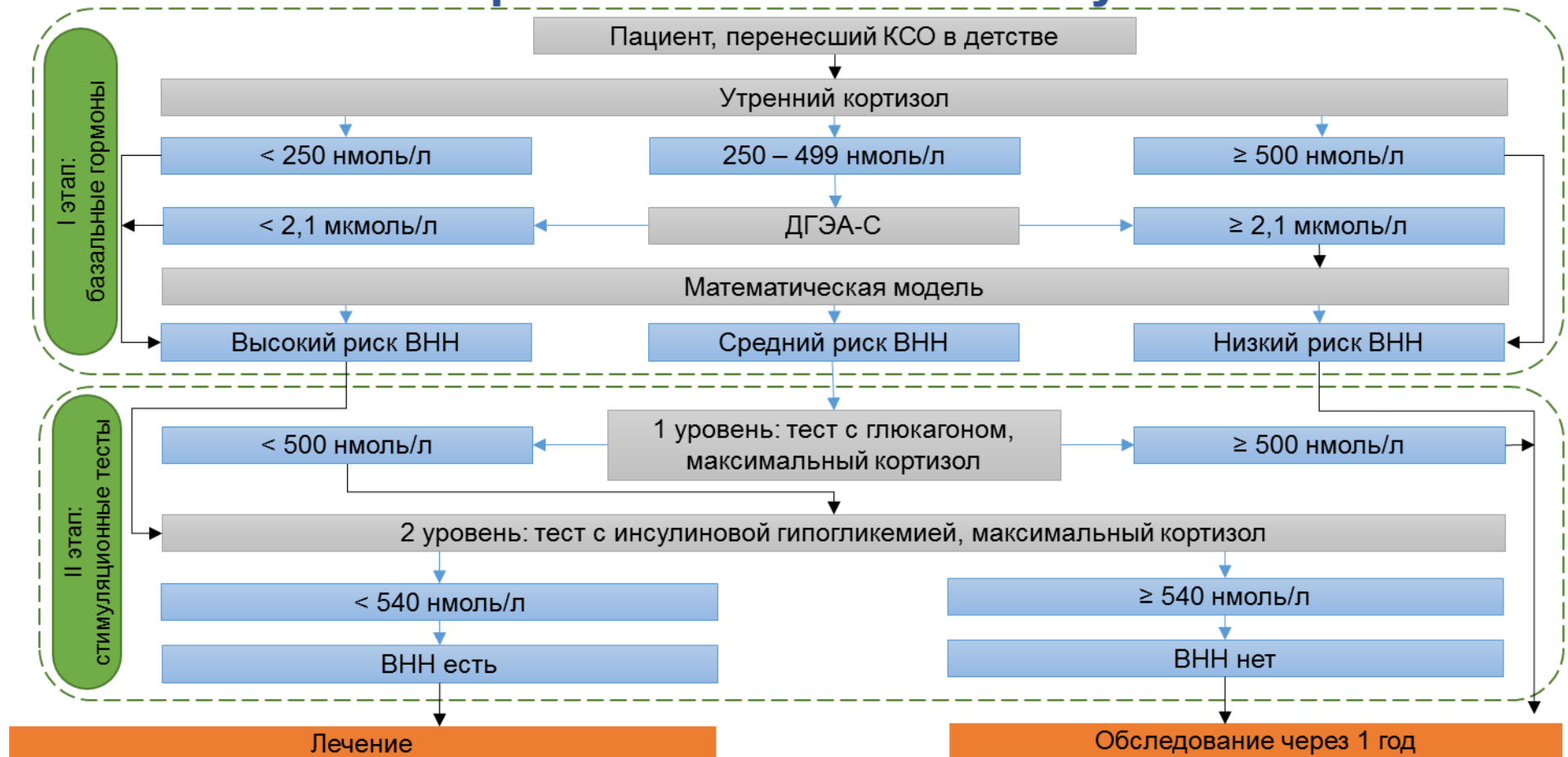


Рисунок 34 – Алгоритм диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения.

**Список сокращений и условных обозначений**

- АД – артериальное давление;
- АКТГ – адренокортикотропный гормон;
- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АСТ – аспартатаминотрансфераза;
- АЭ – анапластическая эпендимома;
- БК – базальный кортизол;
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
- ВНН – вторичная надпочечниковая недостаточность;
- ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый;
- ГКС – глюкокортикостероиды;
- ГР – гормон роста;
- ГХ – гиперхолестеринемия;
- ДАД – диастолическое артериальное давление;
- ДГКБ – детская городская клиническая больница;
- ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат;
- ДИ – 95% доверительный интервал;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЕД – единица;
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИО – истинно отрицательный;
- ИП – истинно положительный;
- ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1;
- КО – краниальное облучение;
- КРГ – кортикотропин-рилизинг тест;
- КСО – краниоспинальное облучение;
- КТ – компьютерная томография;



ЛГ – лютеинизирующий гормон;  
ЛО – локальное облучение;  
ЛОг – ложноотрицательный;  
ЛП – ложноположительный;  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности;  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;  
ЛТ – лучевая терапия;  
ЛХ – лимфома Ходжкина;  
МБ – медуллобластома;  
МК – максимальный кортизол;  
МК ТГ – максимальный кортизол на фоне теста с глюкогоном;  
НДТС – низкодозированный тест с синактеном;  
НИИ НХ – научно-исследовательский институт нейрохирургии;  
НН – надпочечниковая недостаточность;  
НТМ – ночной подавляющий тест с метирапоном;  
ОГМ – опухоль головного мозга;  
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз;  
ОХ – общий холестерин;  
ПХТ – полихимиотерапия;  
РАН – Российская академия наук;  
РНЦРР – Российский научный центр радиорентгенологии;  
САД – систолическое артериальное давление;  
СОД – суммарная очаговая доза;  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;  
СТГ – соматотропный гормон;  
СТС – стандартный тест с синактеном;  
Т4 – тетраiodтиронин;  
ТГ – тест с глюкагоном;  
ТИГ – тест с инсулиновой гипогликемией;

ТС – тест с синактеном;  
ТТГ – тиреотропный гормон;  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;  
ЦНС – центральная нервная система;  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;  
AUC – (area under ROC-curve) площадь под ROC-кривой;  
СВДСА – карбоплатин;  
ССNU – ломустин;  
СDDP – цисплатин;  
СER – абсолютный риск в контрольной группе;  
СРМ – циклофосфамид;  
ЕER – абсолютный риск в основной группе;  
FRAX – шкала оценки рисков перелома;  
IQ – (intelligence quotient) коэффициент интеллекта;  
NNT – число больных, которых необходимо лечить;  
RD – разность рисков;  
ROC – (receiver operating characteristic) – кривая ошибок;  
RR – относительный риск;  
RRR – снижение относительного риска;  
S – стандартная ошибка относительного риска;  
Se – чувствительность;  
Sp – специфичность;  
VCR – винкристин;  
VP-16 – вепезид.

**Список литературы:**

1. Бабенко, А.Ю. Рациональное использование стимуляционных тестов в диагностике гипопитуитаризма / А.Ю. Бабенко, А.Б Далматова // Трансляционная медицина. – 2013. – Т. 20 – № 3. – С. 5-13.
2. Боброва, Е.И. Морфофункциональные нарушения щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний / Е.И. Боброва, В.В. Фадеев, В.М. Сотников и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. Т. 10. № 3. С. 45 – 52.
3. Виноградов, В.М. Основные направления развития лучевой терапии злокачественных опухолей / Виноградов В.М. // Практическая онкология. – 2013. Т. 14. – №1. – С. 33 – 42.
4. Винокуров, А.А. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина / Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58. – № 2. С. 11 – 18.
5. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Рак. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. Гаврилова, А.Е. Предикторы эффективности лечения гипофизарной карликовости у детей на основе аукологических, геномных и метаболических маркеров: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Гаврилова Анна Евгеньевна. //: - М., 2017. – 150 с.
7. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
9. Гончаров, Н.П. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) / Н.П. Гончаров, Г.В. Каця // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 13 – 22.

10. Губернаторова, Е.Е. Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве / Е.Е. Губернаторова, М.Г. Павлова, Г.А. Мельниченко и др. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 1. С. 18 – 23.

11. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН. - 2007. - Т. 18. – № 2. – С. 52 – 56.

12. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом– 8-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова , А.Ю. Майоров – Москва : 2017 – 112 с.

13. Дедов, И. И. Диагностика и лечение приобретённой недостаточности гормона роста у взрослых / И.И.Дедов, В.В.Вакс, Е.И.Марова – Москва : 2001. - 53 с.

14. Дедов, И. И. Недостаточность надпочечников / И. И. Дедов, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – Москва : Знание, 2002. – 320 с.

15. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство /под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – .М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1072 с.

16. Желудкова, О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей / О.Г. Желудкова // Врач – 2011. – № 12. – С. 22 – 27.

17. Ильин, Н.В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Практическая онкология. – 2007. Т. 8, № 2 С. 96 – 102.

18. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.

19. Кокаева, Л.Э. Состояние репродуктивного здоровья у больных с лимфомами Ходжкина / Кокаева Л.Э., Троиц Е.Б., Сергеева И.В., Шнейдер Т.В. // Современные исследования социальных проблем. – 2012. – № 9. – С. 92.

20. Колыгин, Б. А. Последствия противоопухолевой терапии у детей / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева – СПб. : Гиппократ, 2011. – 184 с.

21. Колыгин, Б.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева // Онкология – 2011. Т. 12. С. 50 – 68.

22. Конопля, Н.Е. Комплексный подход в лечении медуллобластомы у детей в республике Беларусь / Н.Е. Конопля // Международный неврологический журнал – 2008. – Т. 19. – № 3.

23. Кроненберг Г. М. Эндокринология по Вильямсу: заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко . – М.: Рид Элсивер, 2010. – 208 с., с.42.

24. Кутликова, И.В. Некоторые аспекты в исследовании влияния рентгеновского воздействия на гормональную систему биологических объектов / И.В. Кутликова, Н.П. Лысенко, А.М. Носовский // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – № 4. С. 53 – 57.

25. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство ВОЗ. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

26. Медведева, О.А. Медуллобластомы у детей: особенности хирургической тактики и отдаленные последствия комплексного лечения : дис. канд. мед. наук : 14.01.02 / Медведева О.А. – М., 2016.

27. Сальникова, Е.А. Современные подходы при молекулярно- генетической верификации медуллобластомы у детей младшего возраста / Сальникова Е.А., Кумирова Э.В. // Практическая медицина. – 2016. – Т. 99. – № 7. С. 101.

28. Харченко, В.П. Лимфома Ходжкина: монография / под ред. проф. В.П. Харченко. – М : ООО «ТИД» Русское слово – РС», 2009.

29. Целовальникова, Т.Ю. Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у лиц, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки и лейкозов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Целовальникова Татьяна Юрьевна. – М., 2017.

30. 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.

31. Шонус, Д.Х. Клинико-дозиметрические аспекты послеоперационной химиолучевой терапии медуллобластомы у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Шонус Дарья Харлампиевна. – М., 2014. – 145 с.

32. Шонус, Д.Х. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение нерешенные проблемы (обзор литературы) / Д.Х. Шонус, О.И. Щербенко // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 09. – С. 22 – 55.

33. Щербенко, О.И. Возможности и перспективы лучевой и комплексной терапии опухолей мозга у детей / О.И. Щербенко, Н.И. Зелинская, Е.В. Говорина, Р.А. Пархоменко и др. // Вестник РНЦПР МЗ РФ. – 2003. – № 1.

34. Юдина, А.Е. Проблемы лабораторной диагностики надпочечниковой недостаточности в реальной клинической практике / А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, Н.Б. Теряева и др. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» - Москва, 2019 – С. 503-504.

35. Agha, A. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury / A. Agha, B. Rogers, M. Sherlock и др. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – № 10. С. 4929–4936.

36. Agha, A. Conventional glucocorticoid replacement overtreats adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency / A. Agha, A. Liew, F. Finucane и др. // Clin Endocrinol (Oxf) – 2004 – Т. 60– №6. – С.688-693.

37. Agha, A. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults / A. Agha, M. Sherlock, S. Brennan // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Т. 90, – № 12. С. 6355 – 6360.

38. Al-Anazi, K.A. Acute adrenal insufficiency induced by total body irradiation in a recipient of an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Case report /

К.А. Al-Anazi, A. Nassar, A. Elghazaly и др. // Cell & Tissue Transplantation & Therapy – 2010. – № 3 – С. 5–10.

39. Al-Aridi, R. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements / R. Al-Aridi, D. Abdelmannan, B.M. Arafah // Endocr Pract. – 2011. – Т. 17. – № 2. С. 261 – 270.

40. Albright, A.L. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's cancer Group / A.L. Albright, J.H. Wisoff, P.M. Zeltzer и др. // Neurosurgery. – 1996. – № 38: С. 65–71.

41. Appelman-Dijkstra, N.M. Pituitary Dysfunction in Adult Patients after Cranial Radiotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis / N.M. Appelman-Dijkstra, N.E. Kokshoorn, O.M. Dekkers и др. // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – август. – Т. 96. – № 8. – С. 1 – 11.

42. Arlt, W. Adrenal insufficiency / W. Arlt, B. Allolio // Lancet. – 2003. – № 361. – С. 1881–1893.

43. Arregger, A.L. Diagnostic value of salivary cortisol in end stage renal disease / A.L. Arregger, E.M. Cardoso, O. Tumilasci, L.N. Contreras // Steroids. – 2008. январь. – Т. 73. – № 1. – С. 77 – 82.

44. Arvat, E. Interaction between glucagon and hexarelin, a peptidyl GH secretagogue, on somatotroph and corticotroph secretion in humans / E. Arvat, B. Maccagno, J. Ramunni и др. // European Journal of Endocrinology. – 2000. – № 143 – С. 601–606.

45. Behan, L.A. Low-dose hydrocortisone replacement is associated with improved arterial stiffness index and blood pressure dynamics in severely adrenocorticotrophin-deficient hypopituitary male patients / L.A. Behan, D. Carmody, B. Rogers и др. // Eur J Endocrinol – 2016 – Т. 174 – №6. – С. 791-799.

46. Belka, C. Radiation-induced CNS toxicity – molecular and cellular mechanisms / C. Belka, W. Budach, R.D. Kortmann и др. // British Journal of Cancer – 2001. – № 85. – С. 1233 – 1239.

47. Berg, C. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery / C. Berg, T. Meine, H. Lahner и др. // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – № 162. – С. 477 – 482.

48. Berneis, K. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic–pituitary– adrenal function / K. Berneis, J.J. Staub, A. Gessler // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – № 87. – С. 5470–5475.

49. Biochemical investigations in laboratory medicine. Insulin tolerance test (ITT) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.pathology.leedsth.nhs.uk/dnn\\_bilm/Investigationprotocols/Pituitaryprotocols/InsulinToleranceTest.aspx](http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/dnn_bilm/Investigationprotocols/Pituitaryprotocols/InsulinToleranceTest.aspx).

50. Bondanelli, M. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury / M. Bondanelli, L. De Marinis, M.R. Ambrosio и др. // *Journal of Neurotrauma* – 2004. – № 21. – С. 685–696.

51. Borm, K. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? / K. Borm, M. Slawik, L. Seiler и др. // *Eur J Endocrinol*. – 2003. – декабрь. – Т. 149. – № 6. – С. 535 – 541.

52. Bornstein, S.R. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline / Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. и др. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – февраль. – Т. 101. – № 2. – С. 364 – 389.

53. Böttner, A. Comparison of adrenal function tests in children--the glucagon stimulation test allows the simultaneous assessment of adrenal function and growth hormone response in children / A. Böttner, J. Kratzsch, S. Liebermann и др. // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2005. – май. – Т. 18. – № 5. – С. 433 – 442.

54. Briana, C. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors / C. Briana, Patterson, T. Lauren и др. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2009. – № 53. – С. 1302–1307.

55. Cardoso, E. Assessment of adrenal function by measurement of salivary steroids in response to corticotrophin in patients infected with human immunodeficiency virus / E. Cardoso, G. Persi, N. González // *Steroids*. – 2007. – апрель. – Т. 72. – № 4. – С. 328 – 334.



56. Castinetti, F. An observational study on adrenal insufficiency in a French tertiary centre: Real life versus theory. / F. Castinetti и др. // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2015.

57. Cegla, J. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. / J. Cegla, B. Jones, L. Seyani и др. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2013. – май. – Т. 78. – № 5. – С. 738 – 742.

58. Cerina, V. Diagnostic accuracy of perioperative measurement of basal anterior pituitary and target gland hormones in predicting adrenal insufficiency after pituitary surgery / V. Cerina, I. Kruljac, J. Radosevic и др. // *Medicine*. – 2016. – Т. 95. – № 9. – С. 28 – 98.

59. Chakera, A. Current laboratory requirements for adrenocorticotrophic hormone and renin/aldosterone sample handling are unnecessarily restrictive. / A. Chakera, T. McDonald, B. Knight и др. // *Clinical Medicine*. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 18 – 21.

60. Charmandari, E. Adrenal insufficiency / E. Charmandari, N. Nicolaides, G. Chrousos и др. // *The Lancet*. – 2014. – № 383. – С. 2152 – 2167.

61. Chemaitilly, W. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. / W. Chemaitilly, Z. Li, S. Huang и др. // *J Clin Oncol*. – 2015. – 10 февраля. – Т. 33. – № 5. – С. 492 – 500.

62. Chemaitilly, W. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers / W. Chemaitilly, C.A. Sklar // *Endocrine-Related Cancer*. – 2010. – № 17. – С. 141–159.

63. Chen, Y.-C. Epidemiology of adrenal insufficiency: A nationwide study of hospitalizations in Taiwan from 1996 to 2008 / Y.-C. Chen, Y.-H. Lin, S.-H. Chen. И др. // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2013. – № 76. – С. 14 – 145.

64. Cheung, Y. Association between dehydroepiandrosterone-sulfate and attention in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with only chemotherapy / Y. Cheung, W. Chemaitilly, Mulrooney и др. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – № 76. – С. 114 – 118.

65. Christensen, M. Whole blood samples for adrenocorticotrophic hormone measurement can be stored at room temperature for 4 hours. / M. Christensen, R. Madsen, L. Møller и др. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2016. – Т. 76. – № 8. – С. 653 – 656.

66. Col, L.T. Target gland dysfunction following external cranial radiation for extrasellar tumours / L.T.Col, M.K. Garg // *MJAF.I.* – 2004. –Т. 60. – № 4. – С. 342 – 349.

67. Contreras, L.N. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin / L.N. Contreras, A.L. Arregger, G.G. Persi и др. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2004. – декабрь. – Т. 61. – № 6. – С. 675 – 682.

68. Dahlqvist, P. Is Adrenal insufficiency a rare disease? / P. Dahlqvist, M. Isaksson, S. Bensing // *Front Horm Res*. – 2016. – № 46. – С. 106 – 14.

69. Darzy, K. Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neurosecretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in ACTH-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors / K. Darzy, S. Shalet // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Т. 90. – № 9, – С. 5217 – 5225.

70. Darzy, K.H. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal / K.H. Darzy, S.S. Pezzoli, M.O. Thorner, S.M. Shalet и др. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – № 92. – С. 1666–1672.

71. De Sanctis, V. Cortisol levels in central adrenal insufficiency: light and shade / V. De Sanctis, A. Soliman, M. Yassin, P. Garofalo // *Pediatr Endocrinol Rev*. – 2015. – март. – Т. 12. – № 3. – С. 283 – 289.

72. Deutschbein, T. Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automatic immunoassay / T. Deutschbein, M. Broecker-Preuss, J. Flitsch и др. // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – № 166. – С. 613–618.

73. di Iorgi, N. The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency / N. di Iorgi, F. Napoli, A. Allegri и др. // *Clin Endocrinol Metab.* – 2010. Т. 95. – № 5. – С. 2132–2139.

74. Dickstein, G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? / G. Dickstein // *J Endocrinol Invest.* – 2003 – № 26.(7 Suppl) – С. 25 – 30.

75. Dorin, R.I. Diagnosis of adrenal insufficiency / R.I. Dorin, C.R. Qualls, M.C. Lawrence // *Annals of Internal Medicine.* – 2003. – № 139. – С. 194–204.

76. Dorsey, M.J. Assessment of adrenal suppression in children with asthma treated with inhaled corticosteroids: use of dehydroepiandrosterone sulfate as a screening test. / M.J. Dorsey, L.E. Cohen, W. Phipatanakul // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – № 97. – С. 182 – 186.

77. Dullaart, R.P. Evaluation of adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary disorders: comparison of serum cortisol, urinary free cortisol and the human-corticotrophin releasing hormone test with the insulin tolerance test / R.P. Dullaart, S.H. Pasterkamp, J.A. Beentjes, W.J. Sluiter // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1999. – апрель. – Т. 50. – № 4. – С. 465 – 471.

78. Eaton, B.R. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma / B.R. Eaton, N. Esiashvili, S. Kim // *Neuro Oncol.* – 2016. – июнь. – Т. 18. – № 6. – С. 881 – 887.

79. Erturk, E. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test / E. Erturk // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1998. – Т. 83. – № 7. – С. 2350 – 2354.

80. Estrada-Y-Martin, R.M. Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock. / R.M. Estrada-Y-Martin, P.R. Orlander // *Chest.* – 2011. – № 140. – С. 1216 – 1222.

81. Fajardo, L.F. Radiation injury in surgical pathology. Part I. / L.F. Fajardo, M. Berthrong // *Am J Surg Pathol.* – 1978. – № 2. 159–199.

82. Fenler, E.I. Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia. / E.I. Fenler, M.T. Thompson, A.F. Ratliff и др. // J Pediatr. – 2000. – № 137. – С. 21 – 24.

83. Fernandez, A. Radiation-induced hypopituitarism / A. Fernandez, M. Brada, L. Zabulienė и др. // Endocrine Related Cancer. – 2009. – Т. 16. – № 3. – С. 733 – 772.

84. Fernandez-Rodriguez, E. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. / E. Fernandez-Rodriguez, M. Lopez-Raton, P. Andujar и др. // Clinical Endocrinology. – 2013. – № 78. 278–284.

85. Fernandez-Rodriguez, E. Subclinical hypopituitarism / E. Fernandez-Rodriguez, I. Bernabeu, P. Andujar-Plata, FF. Casanueva // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab – 2012 – Т. 26 – №4. – С.461–469. .

86. Fischli, S. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / S. Fischli, S. Jenni, S. Allemann и др. // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Т. 93. – № 2. – С. 539 – 542.

87. Fleck, S. Prevalence of hypopituitarism after intracranial operations not directly associated with the pituitary gland / S. Fleck, H. Wallaschofski, C. Rosenstengel // BMC Endocrine Disorders. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 13 – 51.

88. Fleseriu, M. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline / M. Fleseriu, I. Hashim, N. Karavitaki и др. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Т. 101. – № 11. – С. 3888 – 3921.

89. Follin, C. Moderate dose cranial radiotherapy causes central adrenal insufficiency in long-term survivors of childhood leukaemia / C. Follin, T. Wiebe, C. Moe'll, E. M. Erfurth // Pituitary.

90. Garrahy, A. How should we interrogate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with suspected hypopituitarism? / A. Garrahy, A.Agha // BMC Endocrine Disorders. – 2016. – Т. 16. – № 1.

91. Geer, E. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with cushing disease: a multicenter retrospective study / E. Geer, I. Shafiq, M. Gordon // Endocrine Practice. – 2017. – Т. 23. – № 8. – С. 962 – 970.

92. Gleeson, H. K. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours / H.K. Gleeson, S.M. Shalet // *Endocrine-Related Cancer*. – 2004. – № 11 – С. 589–602.

93. Gleeson, H.K. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy / H.K. Gleeson, H.R. Gattamaneni, L. Smethurst и др. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – № 89. – С. 662–666.

94. Gozansky, W.S. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic--pituitary--adrenal axis activity / W.S. Gozansky, J.S. Lynn, M.L. Laudenslager, W.M. Kohrt // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2005. – сентябрь. – Т. 63. – № 3. – С. 336 – 341.

95. Greenen, M.M. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer / M.M. Greenen, M.C. Cardous-Ubbink, L.C. Kremer и др. // *J.A.M.A.* – 2007. – № 297. – С. 2705 – 2715.

96. Greenwood, F.C. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. 1. In control subjects / F.C. Greenwood, J. Landon, T.C. Stamp // *Journal of Clinical Investigation*. – 1966. – № 45. – С. 429–436.

97. Grossman, A. The diagnosis and management of central hypoadrenalism / A. Grossman // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Т. 95. – № 11. – С. 4855 – 4863.

98. Guaraldi, F. Secondary adrenal insufficiency: where is it hidden and what does it look like? / F. Guaraldi, I. Karamouzis, R. Berardelli // *Front Horm Res*. – 2016. – № 46. – С. 159 – 70.

99. Gurney, J.G. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study / J.G. Gurney, N.S. Kadan-Lottick, R.J. Packer и др. // *Cancer*. – 2003. – № 97. – С. 663–673.

100. Hahner, S. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies / S. Hahner, , M. Loeffler, B. Bleicken и др. // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Т. 162. – № 3. – С. 597 – 602.

101. Hahner, S. Health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis / S. Hahner, M. Loeffler, M. Fassnacht и др. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – октябрь. – Т. 92. – № 10. – С. 3912 – 3922.

102. Hahner, S. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study / S. Hahner, C. Spinnler, M. Fassnacht и др. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Т. 100. – № 2. – С. 407 – 416.

103. Hamrahian, A. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic–pituitary–adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study / A. Hamrahian, K. Yuen, M. Gordon и др. // *Pituitary.* – 2016. – Т. 19. – № 3., – С. 332 – 341.

104. Heikens, J. Long-term Neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma / J. Heikens, E. Michiels, H. Behrendt и др. // *Eur J Cancer.* – 1998. – № 34. – С. 1592–1597.

105. Herrmann, B.L. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury / B.L. Herrmann, J. Rehder, S. Kahlke и др. // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* – 2006. – № 114. – С. 316 – 321.

106. Hershel, R. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing’s syndrome and adrenal insufficiency / R. Hershel // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – октябрь. – Т. 94. – № 10. – С. 3647–3655.

107. Hirokawa, K. Association between cortisol to DHEA-s ratio and sickness absence in Japanese male workers / K. Hirokawa, Y. Fujii, T. Taniguchi и др. // *International Journal of Behavioral Medicine.* – 2017. – Т. 25. – № 3. – С. 362 – 367.

108. Hudson, M.M. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer / M.M. Hudson, K.K. Ness, J.G. Gurney и др. // *JAMA.* – 2013. – 12 июня. – Т. 309. – № 22. – С. 2371 – 2381.

109. Insuline tolerance test [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://ru.scribd.com/document/336180318/Insuline-Tolerance-Test>

110. Jellinger, P.S. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and

prevention of cardiovascular disease / P.S. Jellinger, Y. Handelsman, P.D. Rosenblit и др. // *Endocr Pract.* – 2017. – апрель. – № 23.(Suppl 2) – С. 1-87.

111. Karaca, Z. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults / Z. Karaca, A. Lale, F. Tanriverdi и др. // *Pituitary.* – 2011. – Т. 14. – № 2. – С. 134 – 140.

112. Kassem, L. S. Measurements of serum DHEA and DHEA Sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency / L. S. Kassem, K. El Sibai, J. Chaiban. и др. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Т. 97. – № 10. – С. 3655–3662.

113. Kazlauskaite, R. Consortium for evaluation of corticotropin test in hypothalamic-pituitary adrenal insufficiency.corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis / R. Kazlauskaite, A.T. Evans, C.V. Villabona и др. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – № 93. – С. 4245 – 4253.

114. Ken, H. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test / H. Ken // *Endocrinology & metabolism.* – 2009.–Т. 5. – № 2.

115. Khong, P. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function / P. Khong, L. Leung, A. Fung и др. // *J of Clin Oncol.* – 2006. – № 24. – С. 884–890.

116. Kline, L.B. Radiation optic neuropathy / L.B. Kline, J.Y. Kim, R. Ceballos и др. // *Ophthalmology.* – 1985. – № 92. – С. 1118–1126.

117. Kokshoorn, N.E. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values / N.E. Kokshoorn, M.J. Wassenaar, N.R. Biermasz и др. // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – январь. – Т. 162. – № 1. – С. 11 – 18.

118. Kumar, A.M. Adrenocortical response to ovine corticotropin-releasing hormone in young men: cortisol measurement in matched samples of saliva and plasma / A.M. Kumar, M.P. Solano, J.B. Fernandez, M. Kumar // *Horm Res.* – 2005. – Т. 64. – № 2. – С. 55 – 60.

119. Kunkler, I. Effects of radiation on normal tissues / I. Kunkler// In Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy. – 2003. – С. 296–306. Eds CK Bomford & IH Kunkler, London: Churchill Livingstone.

120. Kyriakakis, N. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours / N. Kyriakakis, J. Lynch, S. Orme и др. // Clinical Endocrinology. – 2015. – Т. 84. – № 3. – С. 372 – 379.

121. Leong, K. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease / K. Leong, A. Walker, I. Martin и др. // Clinical Endocrinology. – 2001. – Т. 54. – № 4. – С. 463 – 468.

122. Lindholm, J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic–pituitary–adrenal function / J. Lindholm // Clin Endocrinol (Oxf). – 2001. – Т. 54. – № 3. – С. 283 - 286.

123. Livesey, E.A. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours / E.A. Livesey и др. // Br J Cancer. – 1990. – № 61. – С. 622–625.

124. Maciejewski, A. Association of cortisol, DHEA-S and cortisol/DHEAS ratio with insulin resistance in overweight and obese women / A. Maciejewski, M. Litwinowicz, E. Marcinkowska и др. // Endocrine Abstracts. – 2017.

125. Marcus-Perlman, Y. Low-dose ACTH (1 microg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test / Y. Marcus-Perlman, K. Tordjman, Y. Greenman и др. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2006. – февраль. – Т. 64. – № 2. – С. 215 – 218.

126. Meacham, L. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study / L. Meacham, E. Chow, K. Ness и др. // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2010. – Т. 19. – № 1. – С. 170 – 181.

127. Meadows, A.T. Pediatric Cancer survivors: past history and future challenges. follow-up program, The Children's Hospital of Philadelphia. / A.T. Meadows // National Cancer Policy Board, Institute of Medicine. – 2001. – декабрь.

128. Mukherjee, J.J. A comparison of the insulin tolerance/glucagons test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary–adrenal



axis in the early postoperative period after hypophysectomy / J.J. Mukherjee, J. de Castro, G. Kaltsas и др. // *Clinical Endocrinology*. – 1997. – № 47 – С. 51–60.

129. Nader, S. Calcium status following neck radiation therapy in Hodgkin's disease / S. Nader // *Archives of Internal Medicine*. – 1984. – Т. 144. – № 8. – С. 1577.

130. Nasrallah, M. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function / M. Nasrallah, B. Arafah // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Т. 88. – № 11. – С. 5293 – 5298.

131. Nye, E.J. The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility / E.J. Nye, J.E. Grice, G.I. Hockings и др. // *J Neuroendocrinol*. – 2001. – июнь. – Т. 13. – № 6. – С. 524 – 530.

132. Oberfield, S. Hypothalamic-pituitary-adrenal function following cranial irradiation / S. Oberfield, A. Nirenberg, J. Allen и др. // *Hormone Research*. – 1997. – Т. 47. – № 1. – С. 9 – 16.

133. Oeffinger, K.C. Long-term complication following childhood and adolescent cancer: foundation for providing risk-based health care for survivors / K.C. Oeffinger, M.M. Hudson // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2004. – № 54. – С. 208 – 236.

134. Ogilvy-Stuart, A.L. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. / A.L. Ogilvy-Stuart, D.J. Clark, W.H.B. Wallace и др. // *Archives of Disease in Childhood*. – 1992; – № 67: С. 1107 – 1110.

135. Orme, S.M. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standard i.m. glucagon stimulation test (IMGST) / S.M. Orme, A. Price, A.P. Weetman, R.J. Ross // *Clinical Endocrinology*. – 1998. – № 49. – С. 773–778.

136. Pfeifer, M. Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men / M. Pfeifer, K. Kanc, R. Verhovec, A. Kocijancic // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – январь. – Т. 54. – № 1. – С. 17 – 22.

137. Rao R.H. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses / R.H. Rao, G.S. Spathis // *Metabolism*. – 1987. – № 36. – С. 658–663.

138. Reimondo, G. Secondary hypoadrenalism / G. Reimondo, S. Bovio, B. Allasino и др. // *Pituitary*. – 2008. – № 11 – С. 147–154.

139. Reisch, N. Preanalytical stability of adrenocorticotrophic hormone depends on time to centrifugation rather than temperature / N. Reisch, M. Reincke, M. Bidlingmaier // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Т. 53. – № 2. – С. 358 – 359.

140. Rose, S. Late endocrine effects of childhood cancer / S. Rose, V. Horne, J. Howell и др. // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – Т. 12. – № 6. – С. 319 – 336.

141. Samaan, N.A. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck / N.A. Samaan и др. // *J Lab Clin Med*. – 1987. – № 109. – С. 364–372.

142. Savas-Erdeve S. Primary adrenal insufficiency in a child after busulfan and cyclophosphamide-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation / S. Savas-Erdeve, M. Berberoglu, Z. Siklar и др. // *Pediatr Endocr Met*. – 2011. – Т. 24. – № 9 – 10. – С. 853–855.

143. Schieda, N.R.P. Computed tomographic findings of radiation induced acute adrenal injury with associated radiation nephropathy: a case report / N.R.P. Schieda, E.S. Siegelman // *Acta Radiologica Short Reports*. – 2013. – Т. 2. – № 7. – С. 1–4.

144. Schmiegelow, M. Assessment of the hypothalamo-pituitary–adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor / M. Schmiegelow, U. Feldt-Rasmussen, A.K. Rasmussen и др. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – № 88. – С. 3149–3154.

145. Shankar, R. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors / R. Shankar, R. Jakacki, A. Haider и др. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1997. – Т. 82. – № 6. – С. 1995 – 1998.

146. Shrieve, D.C. Basic principles of radiobiology applied to radiotherapy of benign intracranial tumors / D.C. Shrieve // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2006. – № 17. – С. 99–110.

147. Simsek, Y. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders / Y. Simsek, Z. Karaca, F. Tanriverdi и др. // *Clinical Endocrinology*. – 2014. – Т. 82. – № 1. – С. 45 – 52.

148. Sklar, C.A. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: An endocrine society clinical practice guideline / C.A. Sklar, Z. Antal, W. Chemaitilly и др. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Т. 103. – № 8. – С. 2761-2784.

149. Spoudeas, H.A. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours / H.A. Spoudeas, E. Charmandari, C.G.D. Brook // *Med Pediatr Oncol.* – 2003. – № 40. – С. 224–229.

150. Stevens, M.C.G. The health status of adult survivors of cancer in childhood / M.C.G. Stevens, H. Mahler, S. Parkes // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – № 34. – С. 694 – 698.

151. Taku, N. Time dependence of radiation-induced hypothalamic–pituitary axis dysfunction in adults treated for non-pituitary, intracranial neoplasms / N. Taku, M. Gurnell, N. Burnet, R. Jena // *Clinical Oncology.* – 2017. – Т. 29. – № 1. – С. 34 – 41.

152. Tenenbaum, A. The intramuscular glucagon stimulation test does not provide good discrimination between normal and inadequate ACTH reserve when used in the investigation of short healthy children / A. Tenenbaum, M. Phillip, L. de Vries // *Horm Res Paediatr.* – 2014. – Т. 82. – № 3. – С. 194 – 200.

153. Thames, H.D. Response of tissues to fractionated irradiation: effect of repair / H.D. Thames, J.H. Hendry // *In Fractionation in Radiotherapy.* – 1987. – С. 53–99 (Eds. Thames HD and Hendry JH) London: Taylor and Francis.

154. Tordjman, K. Low-dose (1 mg) adrenocorticophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary–adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 mg) / K. Tordjman, A. Jaffe, Y. Trostanetsky и др. // *Clinical Endocrinology.* – 2000. – № 52. – С. 633–640.

155. Tsatsoulis, A. Adrenocorticotrophin (ACTH) deficiency undetected by standard dynamic tests of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis / A. Tsatsoulis, S.M. Shalet, J. Harrison и др. // *Clinical Endocrinology.* – 1988. – № 28. – С. 225–232.

156. Tuchelt, H. Dose response relationship between plasma ACTH and serum cortisol in the insulin hypoglycaemia test in 25 healthy subjects and 109 patients with pituitary disease / H. Tuchelt, K. Dekker, V. BaÈhr, W. Oelkers // *Clinical Endocrinology.* – 2000. – № 53. – С. 301 – 307.

157. Vaiani, E. Central adrenal insufficiency could not be confirmed by measurement of basal serum DHEAS levels in pubertal children / E. Vaiani, M. Maceiras, E. Chaler и др. // *Horm Res Paediatr.* – 2014. – Т. 82. – № 5. – С. 332 – 337.

158. Velickovic, N. Cranial irradiation modulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and corticosteroid receptor expression in the hippocampus of juvenile rat / N. Velickovic, A. Djordjevic, D. Drakulic и др. // *Gen. Physiol. Biophys. Special Issue.* – 2009. – № 28. – С. 219–227.

159. Velicković, N. Radiation-induced hyposuppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is associated with alterations of hippocampal corticosteroid receptor expression / N. Velicković, A. Djordjević, G. Matić, A. Horvat // *Radiat Res.* – 2008. – апрель. – Т. 169. – № 4. – С. 397 – 407.

160. Veličković, N. Time-course of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and inflammation in juvenile rat brain after cranial irradiation / N. Veličković, D. Drakulić, S. Petrović и др. // *Cellular and Molecular Neurobiology.* – 2012. – Т. 32. – № 7., – С. 1175 – 1185.

161. Verdecchia, A. Recent cancer survival in Europe: a – 2000.–02 period analysis of EURO CARE-4 data / A. Verdecchia, S. Francisci, H. Brenner и др. // *Lancet Oncology.* – 2007. – № 8. – С. 784–796.

162. Vestergaard, P. Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults / P. Vestergaard, H.C. Hoeck, P.E. Jakobsen, P. Laurberg // *Horm Metab Res.* – 1997. – Т. 29. – № 3. – С. 106 – 110.

163. Von der Weid N Standardized assessment of late effects in long-term survivors of childhood cancer in Switzerland: results of a Swiss Pediatric Oncology Group (SWOG) Pilot Study / N. Von der Weid, D. Beck, U. Caflisch и др. // *Int. J. Pediatr. Hematol./Oncol.* – 1996. – № 3. – С. 483 – 490.

164. Weidenfeld, J. Delayed effects of brain irradiation. Part 1: Adrenocortical axis dysfunction and hippocampal damage in an adult rat model / J. Weidenfeld, T. Siegal, H. Ovadia // *Neuroimmunomodulation.* – 2013. – Т. 20. – № 1. – С. 57 – 64.

165. Wong, M. Central adrenal insufficiency is not a common feature in charge syndrome: a cross-sectional study in 2 cohorts / M. Wong, C. van Ravenswaaij-Arts, , C. Munns, и др. // The Journal of Pediatrics. – 2016. – № 176. – С. 150 – 155.

166. Wu, Z. Preanalytical stability of adrenocorticotrophic hormone depends on both time to centrifugation and temperature / Z. Wu, H. Xu // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2016.

167. Yuen, K. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults / K. Yuen, B. Biller, L. Katznelson и др. // Pituitary. – 2012. – Т. 16. – № 2. – С. 220 – 230.