Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9
DOI: 10.14341/OMET201533-9

Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза

Целовальникова Т.Ю.[1]*, Павлова М.Г.[1], Зилов А.В.[1], Мазеркина Н.А.[2], Желудкова О.Г.[3], Арефьева И.А.[2], Медведева О.А.[2]

[1]ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)
[2]Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва
(директор – академик РАН А.А. Потапов)
[3]ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Москва
(директор – член-корр. РАН В. А. Солодкий)

В течение последних десятилетий наблюдается неуклонный рост онкологической заболеваемости среди детей. Однако наряду с этим, благодаря успехам современных комплексных подходов в противоопухолевой терапии, отмечается и значительное увеличение выживаемости среди данных пациентов. Все больше лиц, перенесших в раннем возрасте ту или иную злокачественную патологию, преодолевают 5-летний барьер выживаемости, формируя группу, нуждающуюся в пожизненном динамическом наблюдении. Ввиду этого сегодня врачи различных специальностей сталкиваются с отдаленными последствиями проведенного комплексного лечения по поводу онкологических заболеваний. Среди различных осложнений следует отдельно выделить метаболические нарушения, как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые выступают одной из наиболее частых причин смертности. В статье рассмотрены актуальные представления о различных метаболических изменениях у пациентов после лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве, механизмах их развития и методах их коррекции.
Ключевые слова: метаболические нарушения, дислипидемия, ожирение, медуллобластома, острый лимфобластный лейкоз.

Metabolic disorders in medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia survivors

Tselovalnikova T.Y.[1]*, Pavlova M.G.[1], Zilov A.V.[1], Mazerkina N.A.[2], Zheludkova O.G.[3], Arefyeva I.A.[2], Medvedeva O.A.[2]
[1]I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University. Ul.Trubetskaya, 8/2, Moscow, Russia, 119992
[2]Burdenko Neurosurgical Institute. 4-ya Tverskaya-Yamskaya st,16, Moscow, Russia, 125047
[3]Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology. Profsoyuznaya street, 87 Moscow, Russia, 117997

The childhood cancer morbidity has been steadily increasing over the last few decades. However, the recent more effective complex treatment approaches have led to a dramatic improvements in the survival rate in childhood cancers. Currently many childhood cancer survivors require a life-long follow-up. Therefore, today doctors of various specialties are faced with different long-term consequences after the complex treatment for cancer. Among the various complications metabolic disorders should be separately identified as risk factors for cardiovascular diseases, which are the most frequent causes of death. This article describes the current understanding of the various metabolic changes in the patients after treatment for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in childhood, the mechanisms of their development and treatment issues.
Keywords: metabolic disorders, dyslipidemia, obesity, medulloblastoma, acute lymphoblastic leukemia.

**Автор для переписки/Correspondence author – t.tselovalnikova@gmail.com*
DOI: 10.14341/OMET201533-9

Введение

Согласно статистическим данным на 2008 г., в мире ежегодно регистрируют около 175 300 новых случаев онкологических заболеваний у детей от 0 до 14 лет, а смертность в этой возрастной группе составляет 96 000 случаев в год [1]. В США, по сведениям на 2010 г., среди причин детской летальности онкологическая патология занимала 2-е место, уступая смертности в результате несчастных случаев и составляя, таким образом, около 12% от всех фатальных исходов среди населения от 0 до 14 лет [2].

В течение последних лет в РФ наблюдается неуклонный рост онкологической заболеваемости у детей. Если в 1994 г. этот показатель составлял 9,8

Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9
DOI: 10.14341/OMET201533-9

на 100 000 детского населения в возрасте 0–14 лет, то в 2012 г. он вырос до 12,2 на 100 000. Всего в 2012 г. в РФ было выявлено 2751 злокачественных новообразований у детей до 15 лет [3]. Наряду с этим отмечается значительное снижение смертности. В 2012 г. в России от злокачественных новообразований умерли 830 детей в возрасте 0–14 лет (3,7 на 100 000 детского населения), что существенно ниже, чем в 1994 г., когда погибли 1888 детей (5,9 на 100 000) [4].

В структуре злокачественных новообразований у детей (0–14 лет) в РФ, по данным статистики на 2012 г., лидирующую позицию занимают гемобластозы, удельный вес которых составляет 46,5%. Среди них наиболее распространен острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (28,17%). Солидные опухоли встречаются в 53,5% случаев. Чаще всего регистрируются новообразования головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) – 17,0% от всех злокачественных опухолей детского возраста [3].

На сегодняшний день врачебная тактика в отношении злокачественных новообразований у детей основана на комплексном подходе, включающем в себя хирургический метод (для солидных опухолей), полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ).

Несмотря на неуклонный рост онкологической заболеваемости у детей, комплексная терапия позволила добиться существенного прогресса. Так, согласно данным Национального Института Рака (США), 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших лечение по поводу злокачественных заболеваний в детстве, увеличилась с 58% в 1975 г. [5] до более 80% к 2010 г. [6].

Гемобластозы — опухолевые (неопластические) заболевания кроветворной и лимфатической ткани. Их принято разделять на системные — лейкозы и регионарные — лимфомы.

ОЛЛ – самое распространенное злокачественное заболевание детского возраста, встречающееся с частотой примерно 4,1±0,4 на 100 000 детского населения в год, чаще у лиц мужского пола (мальчики:девочки = 1,3:1) [7]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 6 лет [8]. Наиболее высокая частота встречаемости ОЛЛ зарегистрирована в Италии, США, Швейцарии, Коста-Рике [9]. В Российской Федерации на 2012 г. заболеваемость ОЛЛ у детей 0–14 лет составила: среди мальчиков – 3,84 на 100 000, среди девочек – 3,07 на 100 000 [3]. За последнее время, благодаря успехам современных протоколов лечения, стало возможным увеличение продолжительности жизни пациентов. Так, по данным зарубежных исследований, на сегодняшний день у детей в возрасте 1–5 лет 5-летняя бессобытийная выживаемость при ОЛЛ составляет более 80% [10], у подростков и взрослых около 60 и 40% соответственно [11, 12]. 5-летняя выживаемость детей с ОЛЛ в России в 70–80-е годы, по данным ведущих медицинских учреждений, не превышала 20%, а 10-летняя – 7% [13]. Внедрение новых протоколов лечения ОЛЛ в России позволило увеличить 5-летнюю бессобытийную выживаемость до 74±4% [14].

На основании клинических и лабораторных показателей в дебюте заболевания в совокупности с отдаленными последствиями лечения разработан подход, принимающий во внимание биологическую гетерогенность заболевания, построенный на выделении групп риска с учетом исходных характеристик. Группы имеют разную вероятность достижения ремиссии при проведении одного и того же лечения. В результате была сформирована концепция риск-адаптированной терапии, в рамках которой интенсивность, а, следовательно, токсичность терапии, должны соответствовать группе риска, т.е. пациенты с благоприятными прогностическими факторами должны получать минимально токсичную терапию, в то время как пациенты с неблагоприятными формами заболевания получают высокоинтенсивное лечение, что увеличивает вероятность положительного исхода. Деление пациентов на группы риска (прогностическая стратификация) имеет в своей основе выделение отдельных значимых исходных параметров (факторов риска). При этом учитывают возраст на момент постановки диагноза, пол, инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип, поражение ЦНС, генетические аномалии, ранний ответ на терапию, статус ремиссии после терапии индукции, минимальную остаточную болезнь. Кроме того, в настоящее время для стратификации используются такие важные параметры, как специфические генотипические характеристики лейкемических клеток и динамика исчезновения остаточной опухолевой популяции [15].

С 1991 г. в России начали вводить современные методы терапии гемобластозов, активно применявшиеся в странах Западной Европы. Одним из первых протоколов лечения ОЛЛ, внедренных в практику отечественной медицины, стал протокол ALL-BFM-86 [17]. Наибольшее распространение в России получил протокол ALL-BFM-90, в котором применяют следующие химиотерапевтические препараты: винкристин, преднизолон, даунорубицин, L-аспарагиназа, метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин, 6-тиогуанин, циклофосфамид. В группах высокого риска с целью профилактики нейролейкоза применяют краниальное облучение (КО) в дозе 12 Гр [13].

Общая заболеваемость злокачественными новообразованиями ЦНС составляет 1–3 на 100 000 [18]. В России на 2012 г. распространенность опухолей ЦНС составила 2,08 на 100 000 детского населения. У мальчиков частота встречаемости несколько выше, чем у девочек [3]. Пик заболеваемости приходится на 2–7-летний возраст [19]. В течение последних десятилетий наблюдается улучшение прогноза для этих пациентов. Так, 5-летняя выживаемость детей после комплексного лечения опухолей головного мозга (ОГМ) составляет примерно 60–70% [20].

По распространенности первое место в структуре опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) занимают медуллобластомы (МБ) (около 40% от всех опухолей ЗЧЯ и около 20–25% от всех опухолей ЦНС).

МБ развивается из недифференцированных нервных клеток обычно в черве мозжечка в области крыши четвертого желудочка. МБ – высокозлокачественное новообразование, склонное к раннему и быстрому метастазированию по оболочкам головного и спинного мозга, очень редко метастазирует за пределы ЦНС [21].

Современные подходы в лечении пациентов с МБ

DOI: 10.14341/OMET201533-9

построены на персонализированном подходе с выделением групп риска. С начала 90-х гг. XX столетия в основу стратификации риска для пациентов с МБ были положены возраст, наличие метастазов на момент диагностики и объем хирургического вмешательства [22]. Учитывается также и гистологический вариант опухоли. Наименее благоприятной считается анапластическая/крупноклеточная МБ, классический и десмопластический варианты прогностически более благоприятны. Пациенты старше 3 лет, без метастазов на момент диагностики и объемом остаточной опухоли после хирургического лечения менее 1,5 см^3 относятся к группе стандартного риска, все остальные – к группе высокого риска. Дети младше 3 лет и младенцы выделены в отдельную группу [22].

До начала 80-х гг. XX в. ведущим методом в лечении МБ были хирургическое удаление опухоли в сочетании с ЛТ. ЛТ у пациентов с МБ начали применять примерно в 50-х гг. прошлого столетия. Краниоспинальное облучение (КСО) в сочетании с локальным облучением ложа опухоли позволило добиться увеличения выживаемости. В последние 20 лет применяют стандартные дозы ЛТ у детей старше 3 лет: КСО 23–40 Гр и около 55 Гр на область ЗЧЯ в течение 6–8 нед. Для детей младше 3 лет ЛТ стараются отложить или даже исключить вообще [23]. С целью улучшения результатов лечения больных с МБ в дополнение к хирургическому и лучевому методам лечения с 90-х годов была добавлена ПХТ. Включение ПХТ в терапию ОГМ у детей позволило увеличить 5-летнюю выживаемость больных с различными гистологическими вариантами до 56–74% [24]. На сегодняшний день в Российской Федерации используют несколько протоколов ПХТ для лечения МБ, среди них HIT и SJMB-96.

Выживаемость в группе стандартного риска в настоящее время составляет примерно 80%. Для этой группы пациентов чаще всего применяют следующую схему терапии: хирургическое лечение, КСО в дозе 23,4 Гр с бустом на ложе опухоли в дозе 55,8 Гр и параллельным введением винкристина; после ЛТ ПХТ включает в себя винкристин, цисплатин, ломустин и/или циклофосфамид. Выживаемость больных МБ высокого риска колеблется от 60 до 70%. Таких показателей удалось добиться благодаря применению высоких доз КСО (36–39,6 Гр) и интенсивной ПХТ [22].

По существующим прогнозам в обозримом будущем 1 из 450 человек будет относиться к категории лиц, перенесших злокачественное заболевание в детском возрасте [25] (в настоящее время это 1 из 640 человек в возрасте 20–39 лет). В связи с увеличением выживаемости пациентов, подвергнувшихся противоопухолевой терапии в детстве, на сегодняшний день актуальным является выявление и коррекция отдаленных последствий этого лечения.

По данным крупного исследования в США, включавшего в себя 10397 взрослых пациентов (средний возраст на момент исследования составил 26,6 лет (18–48)) после лечения злокачественных заболеваний в детстве, хотя бы одно хроническое заболевание выявлялось у 62,3%, а тяжелое жизнеугрожающее состояние имели 27,5% человек [26].

Осложнения крайне разнообразны и включают в себя заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, эндокринной системы и др. Необходимо отдельно выделить метаболические нарушения, тесно связанные с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Метаболические нарушения

Пациенты, получившие лечение по поводу злокачественных новообразований, подвержены высокому риску смерти от ССЗ. Так, анализ 738 смертей в когорте 4082 пациентов с различными онкологическими заболеваниями показал 5-кратное увеличение частоты смертных случаев, связанных с ССЗ, среди которых чаще всего регистрировали инфаркт миокарда и цереброваскулярные нарушения [27]. В исследовании, посвященном изучению метаболического синдрома у пациентов после противоопухолевой терапии, показано, что у данной категории больных ожирение, повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак, инсулинорезистентность, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХ) встречается чаще по сравнению с контрольной группой [28].

У многих пациентов со злокачественными новообразованиями во время лечения и непосредственно после его окончания масса тела может быть снижена [29]. Токсическое действие ПХТ вызывает развитие стоматитов, тошноту, рвоту, что, в свою очередь, приводит к потере веса [30]. Ожирение – отдаленное последствие лечения онкологической патологии. Возможным механизмом, вызывающим ожирение и метаболические осложнения, может являться КО [31]. В частности, лучевое поражение вентромедиального отдела гипоталамуса вызывает нарушение секреции инсулина, грелина и лептина [32]. Кроме того, развитию ожирения и метаболических нарушений способствуют назначение больших доз препаратов глюкокортикоидов и их длительное применение, недостаточность гормона роста (ГР) [33], снижение физической активности.

На сегодняшний день проведен ряд исследований, демонстрирующих повышенный риск ССЗ у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу ОГМ в детском возрасте. Так, по данным J. Heikens и соавт., у данной категории больных отмечается повышение артериального давления, уровней ОХ и ЛПНП, снижение ЛПВП, по сравнению с контрольной группой [34]. Наиболее выражены данные изменения у пациентов с абсолютным дефицитом ГР. В небольшом перекрестном исследовании, включающем в себя 52 человека, было показано, что лица, перенесшие лечение по поводу ОГМ, в 19% случаев имели избыточный вес и в 8% – ожирение. У 25% обследованных отмечалось повышение уровня ОХ, ЛПНП, артериального давления. У 4% выявлено увеличение уровня инсулина. Кроме того, выявлена связь КО с гиперхолестеринемией (p=0,019), повышением ЛПНП (p=0,028), высоким АД (p=0,040) и метаболическим синдромом (p=0,018) [35]. По данным A. Siviero-Miachon и соавт.,

Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9
DOI: 10.14341/OMET201533-9

у людей, перенесших лечение по поводу МБ в детском возрасте, выявляется абдоминальное ожирение, снижение уровня ЛПВП, нарушение чувствительности к инсулину. Кроме того, у больных с недостаточностью ГР было выявлено увеличение объема талии и бедер, повышение уровня глюкозы, индекса HOMA [36]. R. Lustig и соавт. провели ретроспективный анализ пациентов, получивших в детстве лечение по поводу ОГМ (25% – МБ, 42% – астроцитомы различной локализации, 6% – краниофарингиомы), и выявили у них факторы риска ожирения: вовлечение диэнцефальных структур, радикальность проводимого лечения, а также ЛТ (при дозе свыше 51 Гр на область гипоталамуса риск ожирения значительно увеличивался). Отсюда следует, что повреждение диэнцефальной области вне зависимости от воздействия (опухоль, оперативное вмешательство, ЛТ) служит фактором риска развития ожирения. Вместе с тем, к факторам риска был отнесен возраст – у пациентов, получивших лечение в младшем возрасте, нарастание ИМТ было выше, чем у детей старшего возраста [32].

Наблюдение за пациентами, перенесшими лечение по поводу различных ОГМ, проведенное J. Gurney и соавт., выявило повышение относительного риска развития инсульта (в 42,8 раз) и тромбоза (в 5,7 раз) у этой категории лиц по сравнению со здоровой популяцией [37].

С другой стороны, по данным крупного исследования, включавшего в себя 921 пациентов, перенесших лечение по поводу ОГМ в детском возрасте (кроме краниофарингиомы), не отмечено увеличения риска ожирения по сравнению с контрольной группой [38].

Среди молодых взрослых, перенесших лечение по поводу ОЛЛ, также отмечается высокая распространенность метаболических осложнений. На сегодняшний день накоплено значительное количество данных, показывающих увеличение массы тела во время и после лечения ОЛЛ [39]. Показано, что в первый год противоопухолевой терапии происходит наиболее выраженный набор массы тела, а к концу этапа консолидации избыточный вес наблюдается у 50% пациентов [40]. Величина прироста веса во время лечения зависит от исходного веса на момент постановки диагноза. J. Baillargeon и соавт. наблюдали 141 пациента с ОЛЛ во время проведения химиотерапии. У пациентов с исходно нормальным ИМТ наблюдалось значительное увеличение этого показателя в течение первого года терапии, в последующие 12 мес отмечалось его умеренное увеличение, далее было выявлено небольшое снижение ИМТ. В то же время не отмечено стойких изменений ИМТ среди пациентов с исходно избыточным весом. У пациентов с ожирением на момент постановки диагноза ОЛЛ наблюдалось небольшое общее снижение ИМТ на фоне химиотерапии и с течением времени [41]. По данным исследования Childhood Cancer Survivor Study, включавшего 1765 взрослых после перенесенной в детстве терапии по поводу ОЛЛ (медиана возраста 23 года (18–42)), выявлено повышение риска ожирения после лечения, чаще всего у лиц женского пола и лиц, получивших КО [33]. P. Rogers и соавт. провели анализ 12 исследований, описывающих случаи набора веса у пациентов с ОЛЛ. Так, распространенность ожирения или избыточного веса у больных варьировала от 11 до 56% [42]. Результаты исследования 1638 детей (J. Withycombe и соавт.), включенных в протоколы по лечению ОЛЛ с 1996 по 2002 гг., показали, что к концу лечения 23% пациентов имели ожирение (ИМТ> 95 перцентиля), в то время как на момент постановки диагноза ожирение было диагностировано только у 14% [30].

Как отмечалось выше, в развитие метаболических нарушений значительный вклад вносит КО. По данным J. Gurney и соавт., среди пациентов с ОЛЛ, у 60% получивших КО и у 20%, не получивших радиотерапию, выявляется 2 и более компонента метаболического синдрома [43]. K. Oeffinger и соавт. при обследовании 26 пациентов, перенесших лечение по поводу ОЛЛ, из которых 38% получили КО, выявили, что 62% имеют хотя бы один фактор риска развития ССЗ (ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию или инсулинорезистентность), а 30% – более двух из указанных нарушений [44]. В исследовании F. Craig и соавт., посвященном изучению влияния КО на развитие ожирения у пациентов с ОЛЛ, значительное увеличение ИМТ было выявлено у лиц женского пола, получивших КО в дозе 18–20 Гр: у 14% ИМТ был выше 30 кг/м^2 [45]. Эти данные показывают влияние дозы облучения, а также пола на развитие ожирения. Схожие результаты были получены в другом исследовании, где был выявлен повышенный риск ожирения после лечения ОЛЛ, в большей степени у женщин [33]. По данным C. Sklar и соавт. у пациентов, получивших КО в дозе 24 Гр, наблюдается более выраженное увеличение ИМТ, чем у тех, кто получил КО в дозе 18 Гр [46].

Недостаточность ГР – самое частое нарушение со стороны эндокринной системы после КО. ГР оказывает влияние не только на процессы линейного роста, но также обладает и «метаболическим эффектом». Его дефицит приводит к ожирению, гипертриглицеридемии, снижению ЛПВП, коагулопатии, артериальной гипертензии [47]. Считается, что у пациентов с ОЛЛ максимальный набор веса происходит во время лечения, когда у большинства облученных пациентов секреция ГР сохранена. Маловероятно, что радиоиндуцированная недостаточность ГР служит причиной изменения веса [40], однако с момента манифестации недостаточность ГР вносит большой вклад в дальнейшее развитие метаболических нарушений [46]. По данным K. Talvensaari и соавт. среди 50 пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу онкологических заболеваний, снижение спонтанной секреции ГР было ассоциировано с ожирением [28]. В исследовании K. Oeffinger и соавт. была выявлена обратная корреляция между уровнем ИФР-1 и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (r=-0,514, p=0,009) [44]. Хотя применение ИФР-1, как маркера дефицита ГР, сомнительно, подобные данные все же указывают на отрицательную роль, которую соматототропная недостаточность играет в развитии метаболических расстройств после противоопухолевой терапии. В исследовании K. Link и соавт., в котором у пациентов, перенесших КО по поводу ОЛЛ, СТГ-дефицит

DOI: 10.14341/OMET201533-9

Таблица 1

Алгоритм диагностики и лечения метаболических нарушений у пациентов, перенесших лечение по поводу онкологических заболеваний в детстве

Питание
• Обучение методам рационального питания: содержание жиров <30% от суточного рациона, из них насыщенных жиров <10%.
• Расчет ИМТ:
- Если исходный ИМТ >95 перцентиля:
Ø Шаг 1:
• обучение членов семьи и ребенка методам снижения суточного калоража;
• динамическое наблюдение (контроль веса, соблюдение диеты) каждые 2–4 недели в течение 6 мес; контроль ИМТ через 6 мес.
- Если при динамическом контроле ИМТ >95 перцентиля:
Ø Шаг 2:
• индивидуальная программа снижения веса, а также физические нагрузки с учетом сопутствующей кардиальной патологии.
Артериальное давление
• Контроль АД.
- Если систолическое артериальное давление (САД) и/или диастолическое артериальное давление (ДАД)=90–95 перцентиль или АД >120/80 мм рт.ст. (3 отдельных измерения в течение 1 мес):
Ø Шаг 1: снижение суточного калоража пищи, расширение объема физических нагрузок в течение 6 мес.
- Если исходное САД и/или ДАД >95 перцентиля (в течение 1 нед) ИЛИ в течение 6 мес динамического наблюдения САД и/или ДАД >95 перцентиля:
Ø Шаг 2: начало антигипертензивной терапии.
Липидный спектр
• ЛПНП.
- Если исходный уровень ЛПНП ≥4,1 ммоль/л:
Ø Шаг 1: обучение методам рационального питания: содержание жиров <30% от суточного рациона, из них насыщенных жиров <7%.
- Если при повторном контроле ЛПНП >4,1 ммоль/л и ребенку больше 10 лет:
Ø Шаг 2: начало терапии препаратами из группы ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы. Целевой уровень ЛПНП <3,4 ммоль/л.
• Триглицериды.
- Если исходный уровень ТГ 1,7–4,5 ммоль/л:
Ø Шаг 1:
• Разъяснительная беседа о снижении потребления легкоусвояемых углеводов и животных жиров.
• Если повышение уровня ТГ ассоциировано с увеличением веса, то необходимо обучение правилам рационального питания и расширения объема физических нагрузок.
- Если ТГ >7,9–11,2 ммоль/л исходно или при повторном исследовании:
Ø Шаг 2:
• назначение препаратов из группы фибратов и никотиновой кислоты детям старше 10 лет;
• снижение веса в случае, когда гипертриглицеридемия ассоциирована с избыточным весом/ожирением.
Глюкоза
• Если глюкоза натощак=5,5–7,0 ммоль/л:
Ø Шаг 1: снижение калорийности питания, увеличение физической активности. Цель – снижение веса на 5–10% в течение 6 мес.
• Если при повторном исследовании глюкоза натощак=5,5–7 ммоль/л:
Ø Шаг 2: назначение препаратов, снижающих инсулинорезистентность.
• Глюкоза натощак ≥7 ммоль/л, глюкоза при случайном определении в течение дня ≥11,1 ммоль/л – сахарный диабет. Необходима консультация эндокринолога.
• Контроль гликированного гемоглобина.
Отказ от курения
Физическая активность
• Контроль времени, проведенного в активных играх, и времени, проведенного за ТВ, компьютером, видеоиграми. Цель: >1 часа в день активных игр, < 2 часов в день за ТВ и т.д.

был подтвержден по данным теста с аргинином и теста с инсулиновой гипогликемией у 91% пациентов, отмечено значимое увеличение частоты выявления факторов риска ССЗ (дислипидемия, избыточный вес и др.) [48]. В другом исследовании было показано, что молодые взрослые после лечения ОЛЛ с дефицитом ГР имеют высокий уровень лептина и инсулина, а также инсулинорезистентность [49]. На фоне заместительной терапии препаратами ГР отмечено положительное влияние на состав тела, однако не выявлено влияния на гиперлептинемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность. Эти и другие данные [50] подчеркивают влияние дефицита ГР на развитие метаболических осложнений у этих пациентов.

Хотя вышеперечисленные исследования указывают на ключевую роль в развитии метаболических нарушений КО и недостаточности ГР, некоторые данные говорят о том, что лица, получившие только химиотерапию (без облучения), также предрасположены к развитию метаболических нарушений. Так, G. Trimis и соавт. выявили, что у молодых взрослых, получивших только ПХТ по поводу ОЛЛ, риск развития метаболического синдрома в 2 раза выше по сравнению со здоровой популяцией [51]. N. Birkebaek и соавт. в своем исследовании показали, что химиотерапия может быть главным фактором, вызывающим набор веса у пациентов с ОЛЛ во время терапии [52].

Считается, что дисфункция эпителия сосудов – наиболее ранний этап на пути развития ССЗ. У взрослых после лечения по поводу ОЛЛ также снижена эндотелий-зависимая поток-опосредованная дилатация сосудов вне зависимости от того, получил ли пациент

Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9

DOI: 10.14341/OMET201533-9

только химиотерапию, или химиотерапию в сочетании с КО [31].

Среди метаболических расстройств, развивающихся вследствие противоопухолевой терапии, также выявляется инсулинорезистентность. K. Oeffinger и соавт., оценив индекс HOMA и другие факторы риска ССЗ у 118 молодых взрослых после лечения ОЛЛ в детстве, показали значительно более высокий уровень инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от того, получали они КО или нет [53]. Отмечено также, что у женщин после КО распространенность факторов риска ССЗ выше, чем у мужчин.

В молодом возрасте [44] ожирение и дислипидемия приводят к артериальной гипертензии и увеличивают вероятность развития ССЗ, которые выступают одной из наиболее частых причин смертности. Указанные данные говорят о важности выявления модифицируемых факторов риска ССЗ у молодых взрослых после лечения злокачественных новообразований с целью своевременной их коррекции.

Коррекция метаболических нарушений

Рабочая экспертная группа, созванная в рамках Американской ассоциации кардиологов, разработала рекомендации по выявлению и снижению факторов риска развития и лечению ССЗ среди детской популяции высокого риска [54]. Среди них в отдельную группу были выделены пациенты, перенесшие лечение по поводу онкологических заболеваний в детском возрасте. В таблице 1 представлен предлагаемый алгоритм диагностики и лечения метаболических нарушений у данной группы больных.

В РФ применение препаратов из группы ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы и фибратов показано только с 18 лет. Принимая во внимание отсутствие в России рекомендаций по лечению пациентов указанной группы, целесообразно разработать алгоритмы ведения больных с учетом показаний к применению антигиперлипидемических средств.

Итак, больные после комплексного лечения МБ и ОЛЛ в детском возрасте представляют собой группу риска по развитию метаболических нарушений, таких как дислипидемия, ожирение, нарушение углеводного обмена и других. Данные пациенты требуют постоянного наблюдения с момента окончания противоопухолевой терапии для своевременного выявления, оценки тяжести и профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. American Cancer Society; 2011. 34-37 p.
2. Ten Leading Causes of Death and Injury [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2013. Available from:http://www.cdc.gov/injury/wisqars/LeadingCauses.html
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). 2014. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennie novoobrazovaniya v Rossii v 2012 gody (zabolevaemost' i smertnost'). 2014. (In Russ).]
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – № 3 (прил. 1). –С. 116–132. [Davidov MI, Aksel' EM. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanii v Rossii i stranah SNG v 2004 g. Vestnik Rossiiskogo onkologicheskogo naychnogo centra im. N.N. Blokhina RAMN. 2006;17(3 (pril. 1)):116–32. (In Russ.)].
5. Ries LAG, Smith MA, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. 1999.
6. Hampton T. Cancer treatment's trade-off: years of added life can have long-term costs. JAMA. 2005;294(2):167-8. doi:10.1001/jama.294.2.167
7. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Детская онкология. Национальное руководство. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина; 2012. 684-5. [Aliev MD, Polyakov VG, Mentkevich GL, Mayakova SA. Detskaya onkologiya. Natcional'noe rykovodstvo. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONC. Prakticheskaya medicina; 2012. 684-5. (In Russ.)].
8. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). European Journal of Cancer Care. 2005;14(1):53-62. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x
9. Dalmasso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in northwest Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. Haematologica. 2005;90(9):1197-204. PMID:16154843
10. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia. 2009;24(2):265-84. doi:10.1038/leu.2009.257
11. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(20):4075-86. doi:10.1200/jco.2004.10.050
12. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Seminars in Hematology. 2009;46(1):64-75. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.09.003
13. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, – № 4. – С. 19–27. [Rymantceva YV, Karachynskii AI, Rymyantcev AG. Optimizatciya terapii ostrogo limfoblastnogo leikoza y detei v Rossii. Pediatriya. 2009;87(4):19–27. (In Russ.)].
14. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлевая З.М., Трахтман П.Е. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (анализ 15-летней работы отделения трансплантации костного мозга РДКБ) // Детская больница. 2008. – Т. 1, – № 31. – С. 27–34. [Skorobogatova EV, Balashov DN, Dyshlevaya ZM, Trakhtman PE. Effektivnost' transplantatcii gemopoeticheskih stvolovyh kletok (analiz 15 letnei raboti otdeleniya transplantatcii kostnogo mozga RDKB). Detskaya bol'nitca. 2008;1(31):27–34. (In Russ.)].
15. Shuster JJ, Falletta JM, Pullen D, Crist W, Humphrey G, Dowell B, et al. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Blood. 1990;75(1):166-73.
16. Румянцев А.Г., Самочатова Е.А., Хамдан Табет. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по программе BFM // Педиатрия. – 1991. – № 11. – С. 58–63. [Rymyantcev AG, Samochatova EA, Khamdan Tabet. Lechenie ostrogo limfoblastnogo leikoza y detei po programme BFM. Pediatriya. 1991;(11):58–63.) In. Russ.)].
17. Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б. Перспективы развития детской гематологии/онкологии в России // Педиатрия. – 1995. – № 2. – С. 5–9. [Rymyantcev AG, Vladimirskaya EB. Perspektivy razvitiya detskoi gematologii v Rossii. Pediatriya. 1995;(2):5–9. (In Russ.)].
18. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood–a review. Toxicology and Applied Pharmacology. 2004;199(2):118-31. doi:10.1016/j.taap.2003.12.029
19. Белогурова М.Б. Детская онкология: руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2002. [Belogyrova MB. Detsskaya onkologiya: rykovodstvo dlya vrachei. Saint Petersburg: SpetcLit; 2002. (In Russ.)].
20. Желудкова О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей // Врач. – 2011. – № 12. – С. 22–27. [Zheludkova OG. Lechenie opyholei golovnogo mozga y detei. Vrach. 2011;(12):22–7. (In Russ.)].
21. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей: в 2-х т. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. [Aikardi G. Zabolevaniya nervnoi sistemy y detei: v 2-h t. Moscow.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znanii; 2013; 557–85. (In Russ.)].
22. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. Acta Neuropathologica. 2013;127(2):189-201. doi:10.1007/s00401-013-1213-7
23. Шонус Д.Х., Щербенко ИО. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы. [Internet]. Вестник РНЦР. 2013. Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/shonus_v13.htm

DOI: 10.14341/OMET201533-9

24. Желудкова О.Г., Бухны А.Ф., Холодов Б.В., Притыко А.Г., Лившиц М.И., Попов В.Е. и др. Полихимиотерапия в комплексном лечении медуллобластом у детей // Материалы второй ежегодной Российской конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». Москва, 1998. С. 73–75. [Zheludkova OG, Bykhni AF, Kholodov BV, Prityko AG, Livshitc MI, Popov VE et al. Polykhimioterapiya v kompleksnom lechenii medulloblastom y detei. Materiali vtoroi ezhegodnoi Rossiiskoi konferentcii "Sovremennye tendentcii razvitiya lekarstvennoi terapii opyholei". Moscow; 1998; 73–5 (In Russ.)].
25. Meadows AT. Pediatric cancer survivors: past history and future challenges. Current Problems in Cancer. 2003;27(3):112-26. doi:10.1016/s0147-0272(03)00025-4
26. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. New England Journal of Medicine. 2006;355(15):1572-82. doi:10.1056/NEJMsa060185
27. Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. Archives of Disease in Childhood. 1990;65(12):1356-63. doi:10.1136/adc.65.12.1356
28. Talvensaari KK. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(8):3051-5. doi:10.1210/jc.81.8.3051
29. Мазеркина Н.А. Эндокринные последствия лечения злокачественных опухолей мозга у детей // Cons. Medicum. – 2012. – Т. 14, – № 12. – С. 92–97. [Mazerkina NA. Endocrinnye posledstviya zlokachestvennyh opyholei mozga y detei. Cons Medicum. 2012;14(12):92–7. (In Russ.)].
30. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, Hawks RG, Smith LM, Sacks N, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. Pediatric Blood & Cancer. 2009;53(7):1249-54. doi:10.1002/pbc.22237
31. Dengel DR, Ness KK, Glasser SP, Williamson EB, Baker KS, Gurney JG. Endothelial Function in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2008;30(1):20-5. doi:10.1097/MPH.0b013e318159a593
32. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving Brain Tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(2):611-6. doi:10.1210/jc.2002-021180
33. Oeffinger KC. Obesity in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Clinical Oncology. 2003;21(7):1359-65. doi:10.1200/jco.2003.06.131
34. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HPJ, Bakker PJM, Fliers E, Smilde TJ, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. Cancer. 2000;88(9):2116-21. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2116::aid-cncr18>3.0.co;2-u
35. Pietilä S, Mäkipernaa A, Sievänen H, Koivisto AM, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. Pediatric blood & cancer. 2009;52(7):853-9.
36. Siviero-Miachon AA, Monteiro CMdC, Pires LV, Rozalem AC, Silva NSd, Petrilli AS, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2011;55(8):653-60. doi:10.1590/s0004-27302011000800022
37. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. Cancer. 2003;97(3):663-73. doi:10.1002/cncr.11095
38. Gurney JG, Ness KK, Stovall M, Wolden S, Punyko JA, Neglia JP, et al. Final Height and Body Mass Index among Adult Survivors of Childhood Brain Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(10):4731-9. doi:10.1210/jc.2003-030784
39. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood & Cancer. 2011;56(3):372-8. doi:10.1002/pbc.22782
40. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. Italian Journal of Pediatrics. 2012;38(1):4. doi:10.1186/1824-7288-38-4
41. Baillargeon J, Langevin A-M, Lewis M, Grady JJ, Thomas PJ, Mullins J, et al. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2005;103(8):1725-9. doi:10.1002/cncr.20948
42. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. Pediatric Blood & Cancer. 2005;45(7):881-91. doi:10.1002/pbc.20451
43. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;107(6):1303-12. doi:10.1002/cncr.22120
44. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, et al. Cardiovascular Risk Factors in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2001;23(7):424-30. doi:10.1097/00043426-200110000-00007
45. Craig F, Leiper AD, Stanhope R, Brain C, Meller ST, Nussey SS. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. Archives of Disease in Childhood. 1999;81(6):500-4. doi:10.1136/adc.81.6.500
46. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Role of cranial irradiation. Medical and Pediatric Oncology. 2000;35(2):91-5. doi:10.1002/1096-911x(200008)35:2<91::aid-mpo1>3.0.co;2-g
47. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2009;53(2). doi:10.1590/s0004-27302009000200011
48. Link K, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Ståhl E, Björk J, Thilén U, et al. Growth Hormone Deficiency Predicts Cardiovascular Risk in Young Adults Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(10):5003-12. doi:10.1210/jc.2004-0126
49. Bulow B, Link K, Ahren B, Nilsson A-S, Erfurth EM. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. Clinical Endocrinology. 2004;61(6):683-91. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02149.x
50. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. European Journal of Endocrinology. 2005;153(1):81-9. doi:10.1530/eje.1.01931
51. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F. Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2007;29(5):309-14. doi:10.1097/MPH.0b013e318059c249
52. Birkebak NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. Archives of Disease in Childhood. 1998;79(2):161-4. doi:10.1136/adc.79.2.161
53. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Snell PG, Dunn AL, et al. Insulin Resistance and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(22):3698-704. doi:10.1200/jco.2008.19.7251
54. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2006;114(24):2710-38. doi:10.1161/circulationaha.106.1795

Целовальникова Татьяна Юрьевна	врач-эндокринолог клиники эндокринологии УКБ №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва E-mail: t.tselovalnikova@gmail.com
Павлова Мария Геннадиевна	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
Зилов Алексей Вадимович	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
Мазеркина Надежда Александровна	д.м.н., врач-эндокринолог НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
Желудкова Ольга Григорьевна	д.м.н., профессор, главный научный специалист РНЦРР, Москва
Арефьева Ирина Алексеевна	к.б.н., врач лаборатории клинической биохимии с группой радиоиммунных методов исследования, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
Медведева Ольга Александровна	мл.н.с., НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва