

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ



© А.Л. Калинин^{1*}, Н.А. Стребкова¹, О.Г. Желудкова², М.А. Карева¹, Н.А. Мазеркина³, О.Б. Безлепкина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Нарушения углеводного обмена являются частыми осложнениями после комплексного лечения онкологических заболеваний. Раннее выявление данных нарушений позволяет модифицировать образ жизни, при необходимости применить медикаментозную терапию и вовремя скорректировать выявленные изменения, что впоследствии приведет к снижению сердечно-сосудистых рисков, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни этой группы пациентов.

ЦЕЛЬ. Выявить частоту встречаемости и определить оптимальные методы ранней диагностики нарушений углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы (оперативное лечение, краниоспинальная лучевая терапия, химиотерапия). Медиана возраста на момент обследования составляла 11,2 (5,29–17,9) года. Средний срок динамического наблюдения после окончания всех видов лечения — 4,7 (0,59–11,94) года. На момент обследования все пациенты были скомпенсированы по гипотиреозу и гипокортицизму (при наличии), и никто не находился на терапии гормоном роста. Всем пациентам проведены стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ни у одного пациента уровень базальной гликемии не превышал 5,5 ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ; гликемия на 120-й минуте $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,09$ ммоль/л) выявлено у 10 из 97 пациентов (10,3%). У 7 пациентов с НТГ отмечалась инсулинорезистентность (по индексу MATSUDA), при этом у 1 из них индекс HOMA-IR был в норме. Только у одного пациента с НТГ отмечалось повышение уровня HbA_{1c} до 6,2%. Инсулинорезистентность (по индексу MATSUDA) имела у 30 пациентов, причем у 11 из них индекс HOMA-IR был в норме. Таким образом, 34 (35,1%) пациента из 97 имели нарушения углеводного обмена (НТГ и/или инсулинорезистентность). При этом уровень HbA_{1c} отражал нарушения только в одном случае, а базальный уровень гликемии не был информативен ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Оценка базальных уровней гликемии и инсулина, а также HbA_{1c} недостаточна для исключения нарушений углеводного обмена у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы. Целесообразно проведение стандартного ОГТТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома; ОГТТ; нарушения углеводного обмена; инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе

CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN AFTER COMPLEX TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMA

© Aleksey L. Kalinin¹, Natalia A. Strebkova¹, Olga G. Zheludkova², Maria A. Kareva¹, Nadezda A. Mazerkina³, Olga B. Bezlepina¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

²V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

³National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow

BACKGROUND: Disorders of carbohydrate metabolism are frequent complications after complex treatment of cancer. Early detection of these disorders allows to modify lifestyle, if necessary, apply drug therapy and correct the identified changes in time, which will subsequently lead to a decrease in cardiovascular risks, an improvement in the quality and an increase in the life expectancy of this group of patients.

AIM: To identify the frequency of occurrence and determine the optimal methods for early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children after complex treatment of medulloblastoma.



MATERIALS AND METHODS: 97 patients (64 boys) were examined after complex treatment of medulloblastoma (surgical treatment, craniospinal radiation therapy [CSI], chemotherapy). The median age at the time of the survey was 11.2 (5.29 - 17.9) years. The average follow-up period after the end of all types of treatment is 4.7 (0.59 - 11.94) years. At the time of examination, all patients were compensated for hypothyroidism and hypocorticism (if any), and no one was on growth hormone therapy. All patients underwent a standard oral glucose tolerance test (OGTT) and determination of the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}).

RESULTS: None of the patients had a basal glycemic level higher than 5.5 mmol / L. Impaired glucose tolerance (glycemia at the 120th minute ≥ 7.8 mmol / L < 11.09 mmol / L) was detected in 10 out of 97 patients (10.3%). 7 patients with IGT had insulin resistance (according to MATSUDA index), while 1 of them had normal HOMA-IR index. Only one patient with IGT had an increase in the level of glycated hemoglobin up to 6.2%. Insulin resistance (using the MATSUDA index) was present in 30 patients, and 11 of them had a normal HOMA-IR index. Thus, 34 out of 97 patients (35.1%) had disorders of carbohydrate metabolism (IGT and / or insulin resistance). At the same time, the level of glycated hemoglobin reflected disturbances in only one case, and the basal level of glycemia was not informative in any case.

CONCLUSION: Assessment of basal levels of glycemia and insulin, as well as glycated hemoglobin, is insufficient to exclude disorders of carbohydrate metabolism in patients after complex treatment of medulloblastoma. It is advisable to carry out a standard OGTT.

KEYWORDS: medulloblastoma; OGTT; disorders of carbohydrate metabolism; insulin resistance; impaired glucose tolerance

Современные протоколы лечения солидных опухолей головного мозга у детей, самой распространенной из которых является медуллобластома, позволяют увеличить процент 5- и 10-летней выживаемости до 72 и 63% соответственно [1]. При этом одним из серьезных осложнений проведенной терапии является развитие ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома [2, 3]. В свою очередь, наличие этих осложнений значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски, преимущественно в отдаленные сроки наблюдения. В исследованиях ряда авторов сообщается о высокой частоте встречаемости указанных осложнений у пациентов, получавших лечение по поводу разных онкологических заболеваний, включая медуллобластому [4–6]. Однако данные о наблюдениях за детьми, получавшими химиолучевую терапию, в том числе по поводу медуллобластомы, крайне немногочисленны. В связи с этим представляется актуальным раннее выявление метаболических нарушений у детей после химиолучевой терапии по поводу солидных опухолей центральной нервной системы. Это может позволить снизить развитие сердечно-сосудистых рисков, улучшить качество и продолжительность жизни.

Для исключения нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и СД2) в последней версии международных рекомендаций по лечению и наблюдению за детьми, подростками и молодыми взрослыми после лечения онкологических заболеваний [7] рекомендуется оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и показателей базальной гликемии 1 раз в 2 года. Однако ряд исследователей считают определение только этих показателей зачастую недостаточным для выявления ранних нарушений углеводного обмена, поэтому необходимо проведение расширенного обследования, включающего оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить чувствительность и специфичность определения уровней базальной глюкозы, инсулина и HbA_{1c} для выявления нарушений углеводного обмена

на (НТГ и инсулинорезистентности (ИР)) у детей после комплексного лечения медуллобластомы. Оценить необходимость проведения ОГТТ у данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

1. дети до 18 лет после завершения комплексного лечения медуллобластомы (оперативное лечение, кра-ниоспинальная лучевая терапия (КСО) в полной или редуцированной дозе, химиотерапия);
2. отсутствие терапии гормоном роста на момент обследования.

Критерии исключения: рецидив основного заболевания на момент обследования.

В исследование были включены 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы.

Всем пациентам были проведены удаление опухоли, полихимиотерапия и лучевая терапия, включающая в себя прецизионное облучение ложа опухоли (54 Гр) в сочетании с КСО в полной — 36 Гр ($n=71$) или редуцированной дозе — 24 Гр ($n=26$).

Для оценки характера метаболических нарушений пациенты были разделены на 2 группы (в зависимости от SDS индекса массы тела (ИМТ)): 1-я группа ($n=77$) — пациенты с низкими и нормальными показателями SDS ИМТ и 2-я группа ($n=20$) — пациенты с избыточной массой тела и ожирением.

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

В исследование включались пациенты, находившиеся в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с июля 2019 г. по февраль 2021 г.

Методы

Уровень глюкозы определялся на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories).

Исследование уровня инсулина в сыворотке крови проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000sr (Abbott Laboratories). Единицы измерения — мкЕд/мл.

Всем пациентам проводился стандартный ОГТТ с оценкой уровня глюкозы и инсулина в базальной точке и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема декстрозы из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела ребенка (максимум 75 г).

В ходе ОГТТ при оценке уровня глюкозы плазмы нормальной считалась концентрация натощак <6,1 ммоль/л, на 120-й минуте — <7,8 ммоль/л. При гликемии от 7,8 до 11 ммоль/л диагностировалось нарушение толерантности к углеводам [10].

Уровень HbA_{1c} определяли с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

ИР рассчитывалась по двум индексам.

MATSUDA:

$$10\,000/\sqrt{(ИРИО \times ГлО \times ИРИср \times Глср)},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, мг%; ИРИО и ГлО — инсулин и глюкоза сыворотки натощак; ИРИср и Глср — средние уровни инсулина и глюкозы при проведении стандартного ОГТТ. ИР считалось снижение данного индекса менее 4,3 [11].

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance):

$$\text{уровень базального инсулина} \times \text{уровень базальной глюкозы} / 22,5.$$

За ИР принимался показатель более 2,5 [11].

Рост измерялся при помощи механического ростомера (Harper stadiometer Holtain Ltd, UK), с точностью до 0,1 см. Масса тела измерялась на электронных напольных весах, показатели представлены с точностью до 0,1 кг. ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Оценивался коэффициент стандартного отклонения ИМТ (SDS — Standart Deviation Score). При SDS ИМТ менее -2 диагностировался выраженный дефицит массы тела, нормальной массе тела соответствовал SDS ИМТ от -1,9 до +1,0. SDS ИМТ от +1,0 до +1,9 свидетельствовал об избыточной массе тела, и ожирение диагностировалось при SDS ИМТ более +2,0.

Оценка полового развития проводилась согласно классификации Tanner (1968).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoftInc., USA, version 10.0). Описание возраста и срока динамического наблюдения представлено в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Уровни глюкозы, инсулина, HbA_{1c} представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Учитывая небольшой объем выборки, для определения значимости частоты возникновения нарушений углеводного обмена применялось сравнение частот точным тестом Фишера. С целью выявления возможных факторов развития нарушений

углеводного обмена применялся многофакторный регрессионный анализ. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №7 от 24.04.2019 г.). Законные представители всех пациентов подписывали добровольное информированное согласие перед включением в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы. Медиана возраста на момент обследования составила 11,2 года (5,29–17,9). Срок динамического наблюдения (после окончания всех видов лечения) составил 4,7 года (0,59–11,94).

Подавляющее число детей (96 из 97) имели доказанный дефицит гормона роста, 63 пациента (64,9%) — дефицит гормонов щитовидной железы и 12 (12,4%) — гипокортицизм. На момент обследования все пациенты были компенсированы по гипотиреозу и гипокортицизму. Ни один пациент не получал терапию гормоном роста.

У всех пациентов базальный уровень гликемии не превышал 5,5 ммоль/л. Проведение ОГТТ выявило нарушение толерантности к глюкозе у 10 пациентов (10,3%), при этом только у 1 из них уровень HbA_{1c} был более 6% (6,2%). У 6 из 10 пациентов с НТГ имелась ИР по данным индексов MATSUDA и HOMA-IR и у 1 пациента — только по индексу MATSUDA.

Из 97 детей ИР, оцененная по индексу MATSUDA, имела у 30 пациентов (30,9%), при этом у 11 из них индекс HOMA-IR был в норме. В 1 случае отмечалось повышение индекса HOMA-IR при нормальном показателе индекса MATSUDA.

Таким образом, 34 (35,1%) пациента из 97 имели различные метаболические нарушения (4 ребенка имели НТГ без ИР, у 6 детей имелось НТГ в сочетании с ИР и у 24 пациентов имелась ИР без НТГ). При этом уровень HbA_{1c} отражал нарушения только в одном случае, а базальный уровень гликемии не был информативен ни в одном случае.

Нами проанализирована взаимосвязь между показателями метаболических нарушений (НТГ и/или ИР), сроками динамического наблюдения и возрастом проведения лучевой терапии. На рис. 1 представлены данные о взаимосвязи между длительностью динамического наблюдения и развитием метаболических нарушений.

Выявлена значимая зависимость между возникновением метаболических нарушений и увеличением длительности наблюдения, $p = 0,00013$.

Отмечалось более частое развитие нарушений углеводного обмена у пациентов, находившихся на разных стадиях полового развития (Tanner 2 и более) — 24,7% по сравнению с детьми без признаков полового созревания (10,3%), $p = 0,0052$.

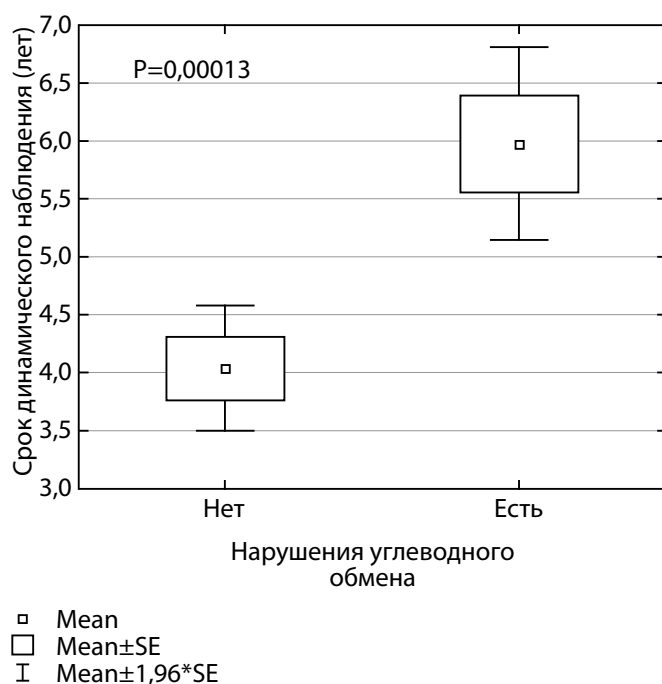


Рисунок 1. Взаимосвязь между длительностью динамического наблюдения и наличием нарушений углеводного обмена.

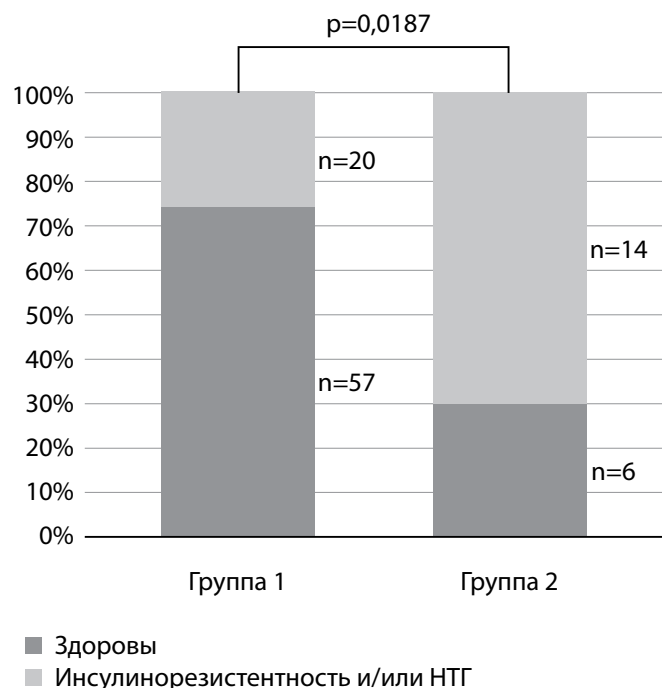


Рисунок 2. Частота нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и/или инсулинорезистентности в зависимости от SDS индекса массы тела.

Не получено значимых различий в частоте нарушений углеводного обмена в зависимости от дозы лучевой терапии. У пациентов, получивших полную дозу КСО, метаболические нарушения отмечались в 33% случаев, то время как после редуцированной дозы — в 38%, $p=0,4$. Нарушения углеводного обмена с одинаковой частотой развивались как у девочек (39,3%), так и у мальчиков (48%), $p=0,3$.

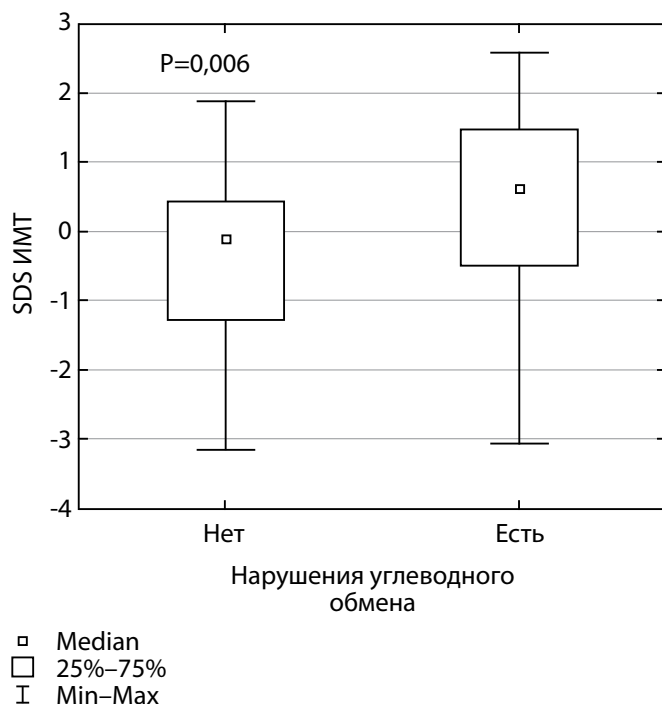


Рисунок 3. Взаимосвязь между наличием метаболических нарушений и SDS индекса массы тела (ИМТ).

При оценке ИМТ выявлено, что большинство детей (74,2%, $n=72$) имели нормальный SDS ИМТ, дефицит массы тела отмечен у 5 пациентов, 17 пациентов имели избыточную массу тела, у 3 детей наблюдалось ожирение. Пациенты с низким и нормальным SDS ИМТ объединены нами в группу 1, пациенты с избыточной массой тела и ожирением — в группу 2.

На рис. 2 представлена частота метаболических нарушений у детей после лечения медуллобластомы в зависимости от SDS ИМТ. У детей 2-й группы НТГ и/или ИР встречались достоверно чаще по сравнению с пациентами 1-й группы ($p=0,0187$).

Все 3 пациента с ожирением имели ИР, один из них — в сочетании с НТГ. Напротив, при дефиците веса лишь у одного из 5 пациентов отмечалась ИР.

Таким образом, отмечается значимо более частое развитие НТГ и/или ИР у пациентов, имеющих более высокие показатели SDS ИМТ ($p=0,006$; рис. 3). У пациентов 1-й группы эти нарушения имелись в 26% случаев, у детей с избыточной массой тела — в 64,7%, при ожирении — у всех детей.

Не выявлено значимых различий в уровнях HbA_{1c} у пациентов 1-й и 2-й групп. Уровень HbA_{1c} составлял 5,27% (от 4,1 до 6,2%) и 5,33% (от 5 до 5,7%) соответственно, $p=0,633$.

Сходные данные получены и в отношении показателей базальных уровней глюкозы: в 1-й группе этот показатель составлял 4,4 ммоль/л (от 2,8 до 5,4), во 2-й группе уровень базальной глюкозы был также 4,5 ммоль/л (от 3,7 до 5,0), $p=0,744$.

Нами проведена оценка наличия ИР по двум расчетным индексам: HOMA-IR, основанному на определении базальных уровней инсулина и глюкозы, и MATSUDA, основанному на определении средних значений инсулина и глюкозы по данным стандартного ОГТТ.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность индекса HOMA-IR в качестве маркера инсулинорезистентности

MATSUDA	HOMA-IR		
	Да	Нет	Всего
Да	19	11	30
Нет	1	66	67
Всего	20	77	97
Чувствительность	63,3%		
Специфичность	98,5%		

Согласно полученным данным, диагностика ИР только на основании индекса HOMA-IR недостаточна (чувствительность индекса составила 63,3%; табл. 1).

Таким образом, для диагностики ИР у детей после комплексного лечения медулlobластомы в отдаленном периоде наиболее целесообразно проведение стандартного ОГТТ с расчетом индекса MATSUDA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, пролеченные по поводу злокачественных солидных опухолей головного мозга, в том числе медулlobластомы, в отдаленные сроки наблюдения сталкиваются с многочисленными проблемами. Наряду с возможностью рецидива основного заболевания и развития вторичных опухолей, у этой когорты пациентов часто наблюдаются такие метаболические нарушения, как ожирение, СД, метаболический синдром. В медицинской литературе последних лет имеется немало сообщений, касающихся различных аспектов метаболических нарушений у пациентов, пролеченных в детстве по поводу злокачественных новообразований центральной нервной системы. Зачастую эти изменения трактуются как отсроченные эффекты проведенной терапии, указывается на их запоздалую диагностику, приводящую к ухудшению состояния здоровья. В большинстве статей обсуждаются данные, полученные у взрослых пациентов, пролеченных в детстве. Относительно много публикаций, касающихся «молодых взрослых», т.е. возрастной группы 18–25 лет [2, 4, 8, 13, 14]. Публикаций, касающихся детей и подростков, не так много. При этом в большинстве источников в основном рассматриваются эндокринные нарушения (дефицит соматотропного, тиреотропного, адренокортикотропного гормонов и др.), их оценка и при необходимости — коррекция. Наряду с важностью своевременной и адекватной заместительной терапии по поводу эндокринных нарушений, нельзя недооценивать значение раннего выявления тех или иных нарушений метаболизма после перенесенного комплексного лечения, включающего химио- и лучевую терапию.

Результаты нашего исследования показали наличие высокого процента метаболических нарушений (НТГ и/или ИР) у детей после комплексного лечения медулlobластомы, особенно в отдаленном периоде. Среди наших 97 обследованных детей у 34 (35,1%) были выявлены НТГ и/или ИР. Наши данные согласу-

ются с результатами исследований других авторов и подтверждают наличие повышенных рисков нарушений углеводного обмена у пациентов, перенесших химио/лучевую терапию по поводу онкологического заболевания [7, 13, 14].

Согласно обновленной версии клинических рекомендаций группы детских онкологов по длительному катамнестическому наблюдению — Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines [15], с целью мониторинга метаболических нарушений у данной категории пациентов рекомендовано исследование уровней базальной глюкозы и HbA_{1c} 1 раз в год.

По нашим данным и данным ряда авторов [8], определения только базальных показателей глюкозы и HbA_{1c} может оказаться недостаточно для выявления нарушений углеводного обмена. В нашем исследовании из 34 пациентов с НТГ и/или ИР только у одного ребенка уровень HbA_{1c} был повышен и составлял 6,2%. У всех остальных пациентов повышения уровней HbA_{1c} и/или базальной гликемии выше референсных значений не отмечалось. При этом средний срок динамического наблюдения в нашем исследовании составил 4,7 года, и не исключено, что при более длительных сроках катамнеза данные показатели будут иметь более высокую диагностическую значимость. Сходные данные были представлены в статье С. Wei и соавт. в 2016 г., где ОГТТ был проведен 35 пациентам, пролеченным по поводу лейкоза. По результатам ОГТТ у 6 пациентов был диагностирован СД и у 12 человек — НТГ. При этом уровень базальной гликемии ≥ 7 ммоль/л или уровень HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ были зафиксированы только у 2 из 6 пациентов с СД. Из 12 пациентов с НТГ уровень базальной гликемии был выше 5,5 ммоль/л только у одного человека, и ни у одного из них уровень HbA_{1c} не превышал 6% [8].

Нами была проведена оценка чувствительности показателей индекса HOMA-IR для выявления ИР. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной чувствительности этого индекса.

В настоящий момент главной причиной развития ИР принято считать влияние лучевой терапии, вследствие которой развиваются нарушение чувствительности мышечной ткани к инсулину, снижение количества мышечной ткани и увеличение подкожной жировой клетчатки за счет дефицита гормона роста и половых стероидов [4]. Нами не выявлено различий по частоте развития нарушений углеводного обмена у пациентов после полной и редуцированной дозы КСО.

Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства наших пациентов с выявленным НТГ SDS IMT находился в пределах нормальных значений (8 из 10 случаев НТГ). Это указывает на необходимость проведения стандартного ОГТТ у детей независимо от ИМТ.

Отмечается увеличение частоты развития метаболических нарушений по мере увеличения срока динамического наблюдения. Эти данные подчеркивают необходимость более раннего начала проведения диагностических процедур (включая ОГТТ) в рамках катамнестического наблюдения данной категории пациентов. Раннее выявление метаболических нарушений позволяет своевременно проводить модификацию образа жизни, включая изменение принципов питания,

регулярные и адекватные физические нагрузки, при необходимости — медикаментозную терапию (препараты бигуанидов). Это позволят снизить риски развития в дальнейшем СД, метаболического синдрома и, соответственно, возникновения сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели HbA_{1c} и базального уровня гликемии являются недостаточно чувствительными маркерами для исключения нарушений углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы.

Учитывая недостаточную чувствительность индекса HOMA-IR по сравнению с индексом MATSUDA, целесообразно проведение стандартного ОГТТ для своевременного выявления нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено в рамках Госзадания № АААА-А20-120011790170-5 (Разработка программы реабилитации эндокринных и метаболических нарушений у детей после современных схем лечения злокачественных опухолей центральной нервной системы), бюджетных средств лечебно-профилактических учреждений.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с настоящей публикацией.

Участие авторов. Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Карева М.А. — концепция и дизайн исследования; Калинин А.Л., Стребкова Н.А. — написание текста; Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Желудкова О.Г., Карева М.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Мазеркина Н.А., Безлепкина О.Б., Карева М.А. — рецензия и одобрение рукописи к печати. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1-86.
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):825-836.
- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R141-59.
- Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В., и др. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №3. — С. 3-9. [Tselovalnikova TYu, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Metabolic disorders in medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia survivors. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):3-9. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet201533>
- Siviero-Miachon AA, Monteiro CM de C, Pires LV, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):653-660. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800022>
- Friedman DN, Tonorez ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.1159/000495698>
- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-based Health Care for Survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(4):208-236. doi: <https://doi.org/10.3322/canjclin.54.4.208>
- Wei C, Unsworth R, Davis N, et al. Survivors of childhood leukaemia treated with haematopoietic stem cell transplantation and total body irradiation should undergo screening for diabetes by oral glucose tolerance tests. *Diabet Med*. 2016;33(10):1347-1351. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13060>
- Wei C, Thyagarajan M, Hunt L, et al. Reduced beta-cell reserve and pancreatic volume in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with bone marrow transplantation and total body irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12575>
- Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23(15). — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):4-40. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
- Bomer I, Saure C, Caminiti C, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1305-1312. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0167>
- Takahara M, Katakami N, Kaneto H, et al. Distribution of the Matsuda index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig*. 2013;4(4):369-371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
- de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):193-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70287-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70287-6)
- Pluimakers VG, van Waas M, Neggers SJCM, van den Heuvel-Eibrink MM. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:129-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.010>
- Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. Available at: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Калинин Алексей Леонидович, н.с. [Alexey L. Kalinin, MD, research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>; elibrary SPIN: 3543-7179; e-mail: kalinin.sh@gmail.com

Стребкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Strebkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-53-47>; eLibrary SPIN: 9897-4858; e-mail: strebkovanata@gmail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор [Olga G. Zheludkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; eLibrary SPIN: 4850-7788; e-mail: clclud@mail.ru

Карева Мария Андреевна, д.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Мазеркина Надежда Александровна, д.м.н. [Nadezhda A. Mazerkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>; eLibrary SPIN: 1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Желудкова О.Г., Карева М.А., Мазеркина Н.А., Безлепкина О.Б. Показатели углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 529-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12805>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinin AL, Strebkova NA, Zheludkova OG, Kareva MA, Mazerkina NA, Bezlepkina OB. Carbohydrate metabolism in children after complex treatment of medulloblastoma. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):529-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12805>