

Эндокринологические нарушения у пациентов с нейробластомой

Е.Ю. Ильина, к.м.н., эндокринолог, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

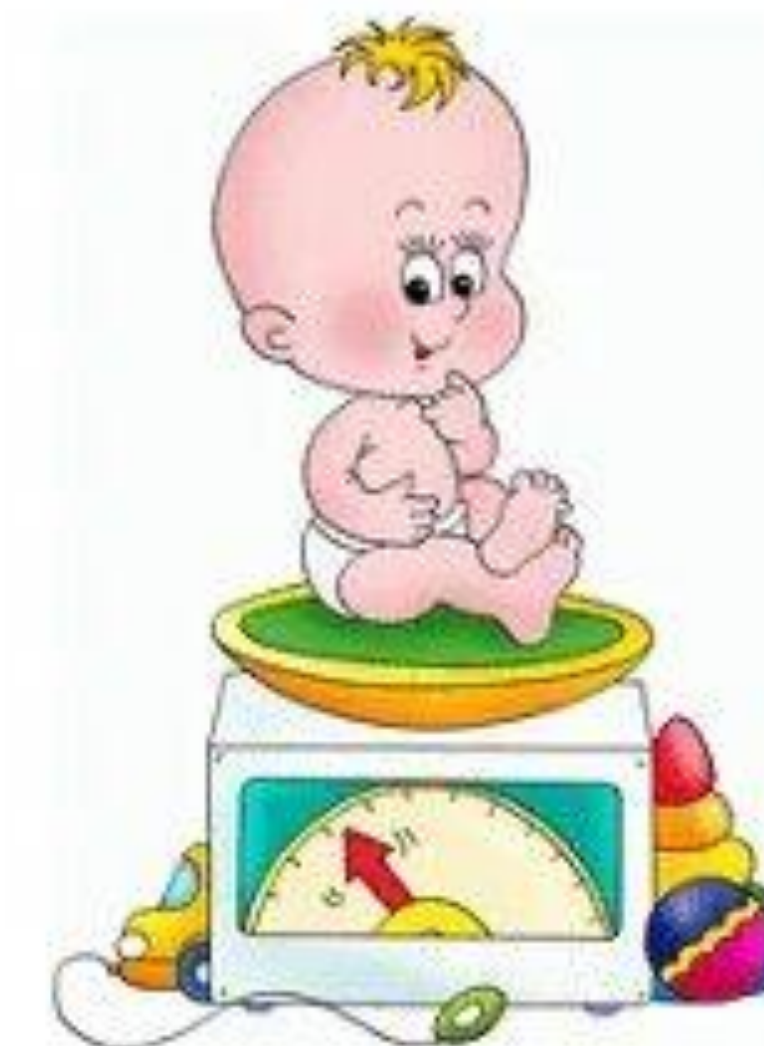
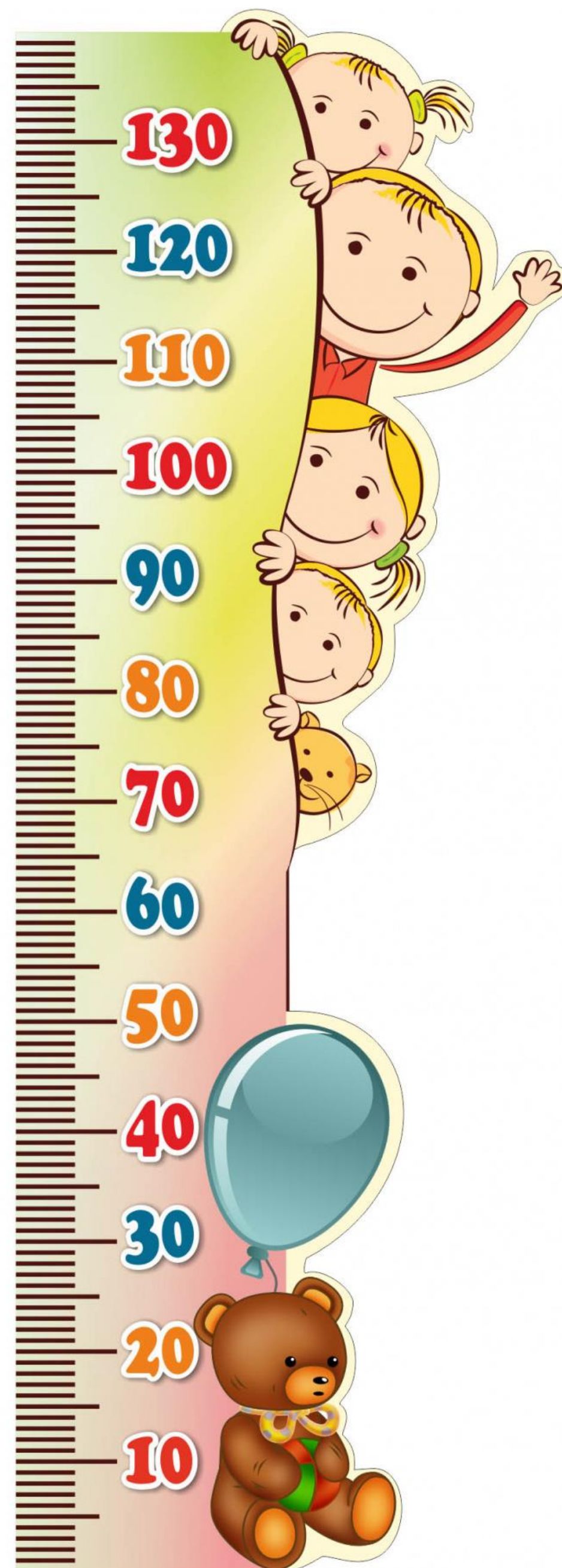
Все этапы лечения НБ (хирургическое лечение, химиотерапия, иммунотерапия, ^{131}I -MIBG, ТГСК, лучевая терапия) могут иметь потенциальный негативный эффект на эндокринную систему во время лечения, в ранние и отдаленные сроки после завершения терапии

- Нарушения функции щитовидной железы
- Нарушения функции надпочечников
- Нарушения полового созревания
- Нарушение процессов роста
- Метаболические нарушения (нарушения углеводного и липидного обмена)
- Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
- Нарушения водно-электролитного баланса

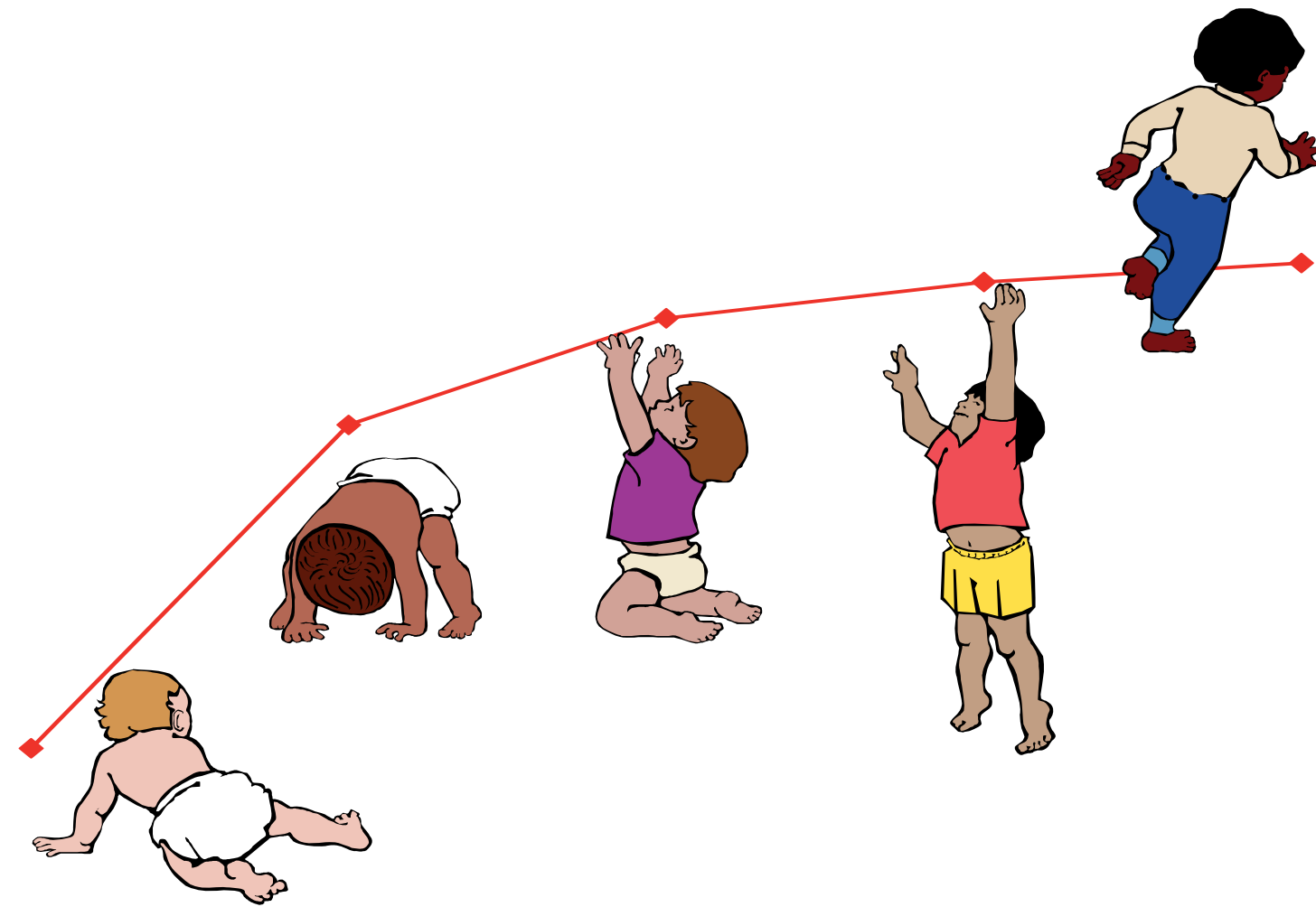


Физическое развитие ребенка

- Измерение роста
- Измерение массы тела
- Оценка полового развития



Рост – индикатор общего состояния ребенка



- ✓ На первом году жизни – 20-30 см в год
- ✓ На втором году – 10-15 см в год
- ✓ В последующие годы до 4-6 см в год
- ✓ В период полового созревания ускорение до 10 см в год

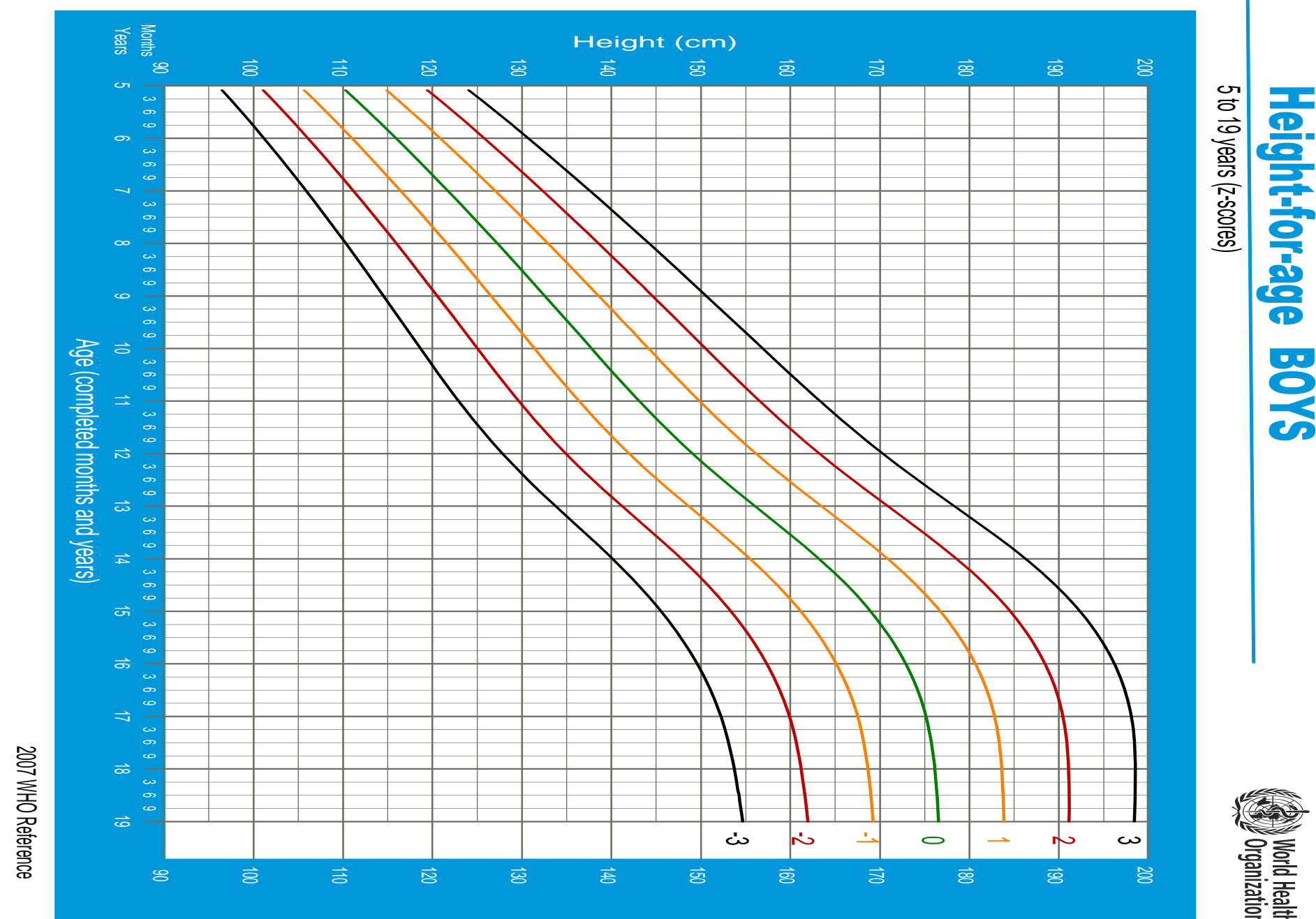
WORLD HEALTH ORGANIZATION

*на первом году жизни контроль ежемесячно, затем 1–2 раза в год
Вести дневник!*

Единые стандарты ВОЗ

www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years



SDS (Standard Deviation Score) - стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола, показывает разницу между средним арифметическим и измеренным значением.

SDS = -2 соответствует 3-ей перцентили

SDS = 0 соответствует 50-ой перцентили,

SDS = +2 соответствует 97-ей перцентили

Расчет целевого роста (отражает наследственность)

Для мальчиков (см) = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 12)/2 \pm 10$

Для девочек (см) = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 12)/2 \pm 10$

Причины задержки роста

- **Соматогенная задержка роста** (патология сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, системные заболевания и т. п.)
- **Дефицит гормона роста** (соматотропная недостаточность)
- Семейная низкорослость
- Конституциональная задержка роста
- Синдромальная задержка роста
- Хондродисплазии
- Гипотиреоз
- Психосоциальная задержка роста

Соматотропная недостаточность (дефицит гормона роста)

- Наибольшее влияние на процессы роста оказывает соматотропный гормон (СТГ, гормон роста), секретируемый гипофизом
- Факторы риска: лучевая терапия (краниальное облучение), тотальное облучение всего тела (при пересадке костного мозга)
- Диагностика: рост ниже 3-й перцентили или < -2.0 SDS, прогрессирующее замедление темпов роста, отставание костного созревания от хронологического более чем на 2 года, снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови, подтверждение СТГ-дефицита на фоне стимуляционных проб
- В настоящее время нет данных, что терапия гормоном роста повышает частоту рецидивов у детей, ранее подвергшихся успешному лечению по поводу новообразований
- После комплексной терапии по поводу онкологического заболевания, отсутствие продолженного роста или рецидива должно быть документировано в течение 6—12 мес до начала лечения гормонос роста

Измерение массы тела

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} : \text{Рост (м}^2\text{)}$$

ИМТ оценивают по центильным таблицам для соответствующего возраста и пола ребенка

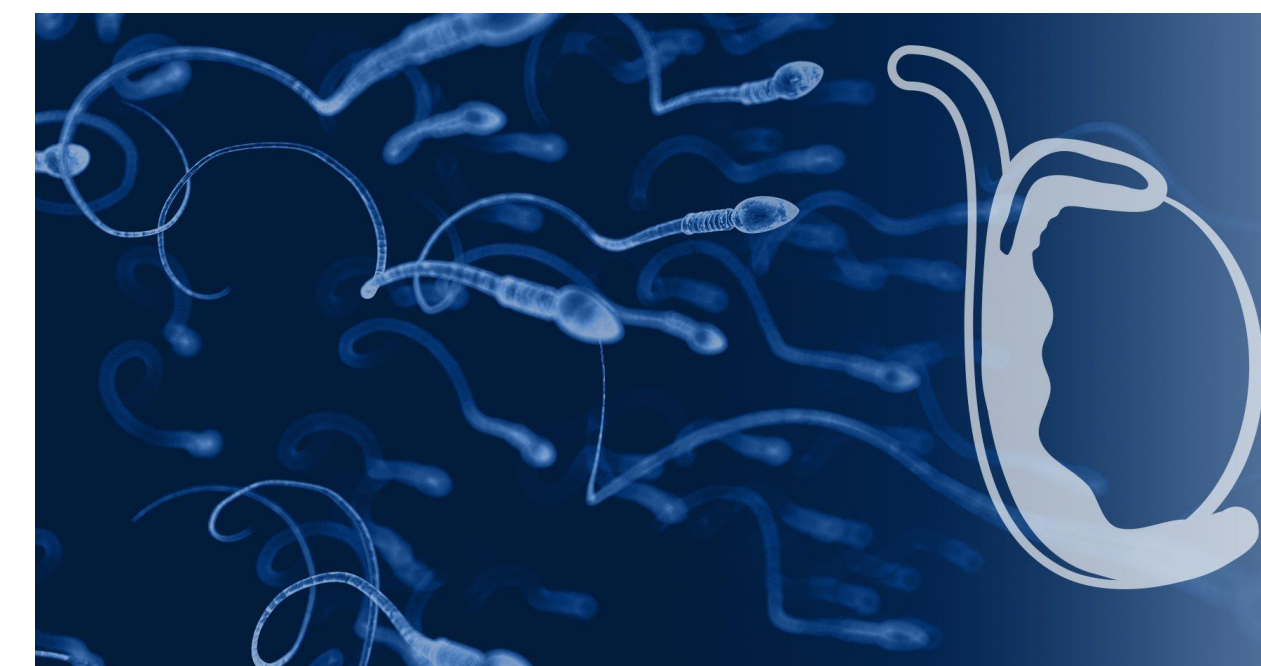
ВОЗ разработаны критерии расстройств питания:

- Тяжелый дефицит массы тела: SDS ИМТ < -3 (ниже 1-го центиля)
 - Дефицит массы тела: SDS ИМТ < -2 (ниже 3-го центиля)
- Избыток массы тела: SDS ИМТ от +1 до +2 (85–95-й центили)
 - Ожирение: SDS ИМТ > +2 (выше 95-го центиля)

Ожирение является фактором риска СД 2 типа, АГ, атеросклероза, синдрома апноэ, ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС), неалкогольной жировой болезни печени, болезней опорно-двигательной системы

Оценка полового развития

- Основные факторы риска для нарушения функции гонад: ТГСК и применение алкилирующих препаратов, химиотерапия, тотальное облучение тела, краниальное облучение
- Возраст начала нормального полового развития у мальчиков составляет 9–14 лет
- Возраст начала нормального полового развития у девочек составляет 8–13 лет



Гипотиреоз

дефицит тиреоидных гормонов



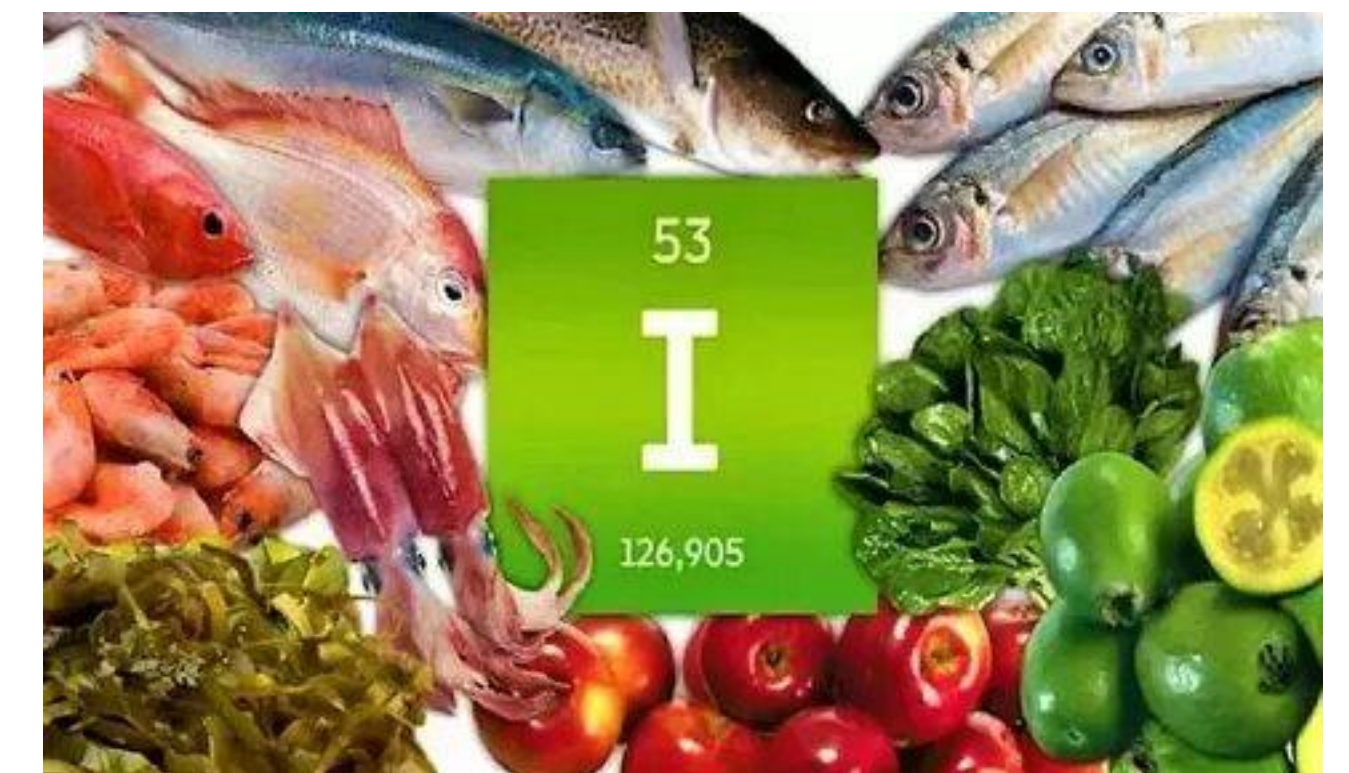
- Факторы риска: ^{131}I -MIBG терапия
- Дефицит тиреоидных гормонов нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма
- Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система
- Проявления **неспецифичны**: утомляемость, снижение температуры тела, незначительное увеличение массы тела, отечность лица и конечностей, сухость кожи, выпадение волос, снижение ЧСС, снижение АД, задержка полового созревания, мышечная слабость, запоры
- Гормональный контроль (ТТГ, свободный тироксин): до MIBG, через 3 и 6 мес после MIBG и далее каждые 6 мес
- УЗИ щитовидной железы: до MIBG и далее каждые 6 мес в течение 5ти лет
- Терапия: левотироксин натрия
- При необходимости приема в утренние часы препаратов кальция и железа, которые могут повлиять на всасывание левотироксина натрия, рекомендуется соблюдать интервал около 4 часов

Йод является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы

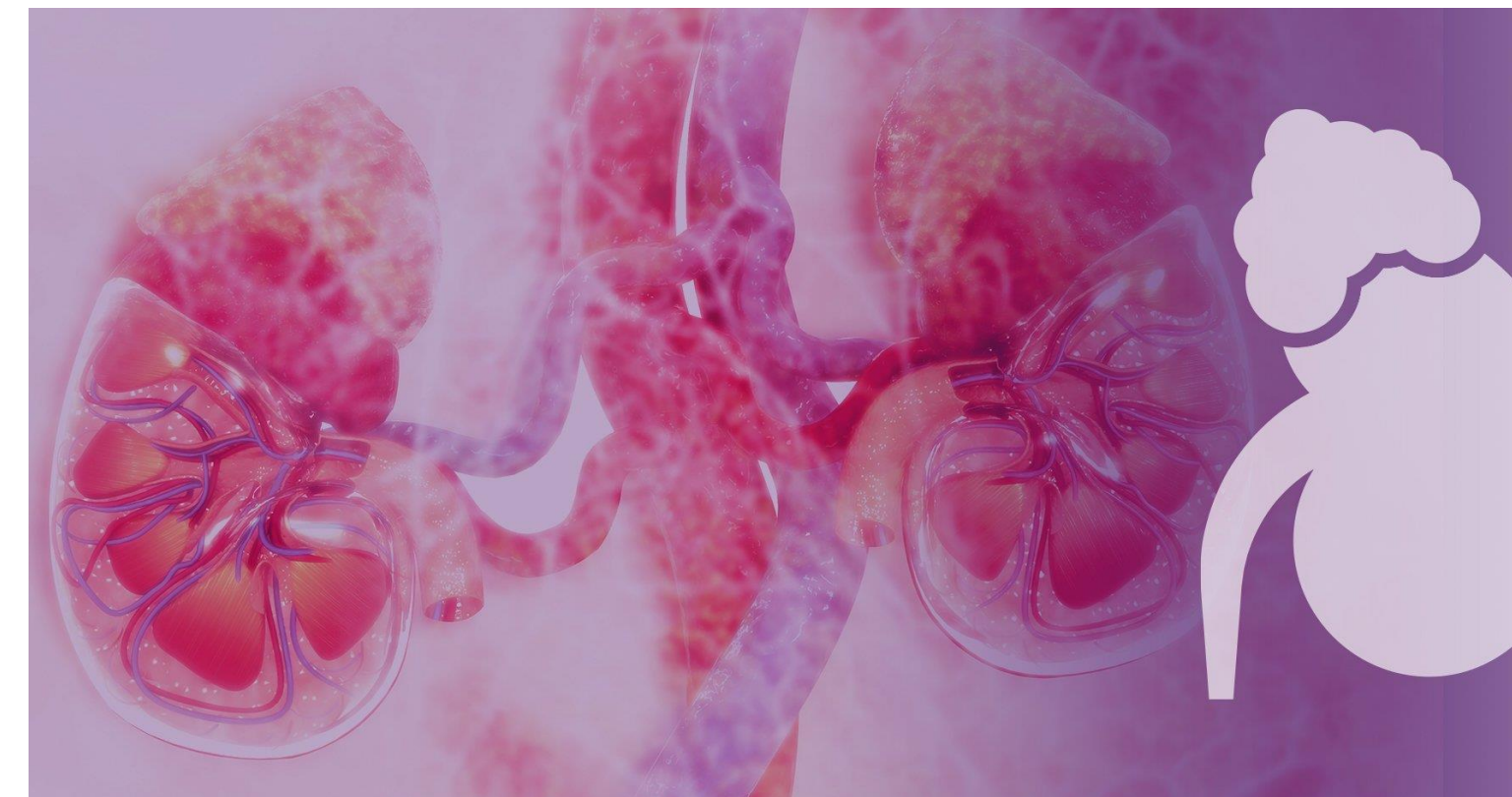
Суточная потребность составляет:

- 90 мкг — для детей до 5 лет
- 120 мкг — для детей с 5 до 12 лет
- 150 мкг — для детей с 12 лет и взрослых
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин

- ✓ Йодированная соль в питании
 - ✓ Калия йодид



Надпочечниковая недостаточность



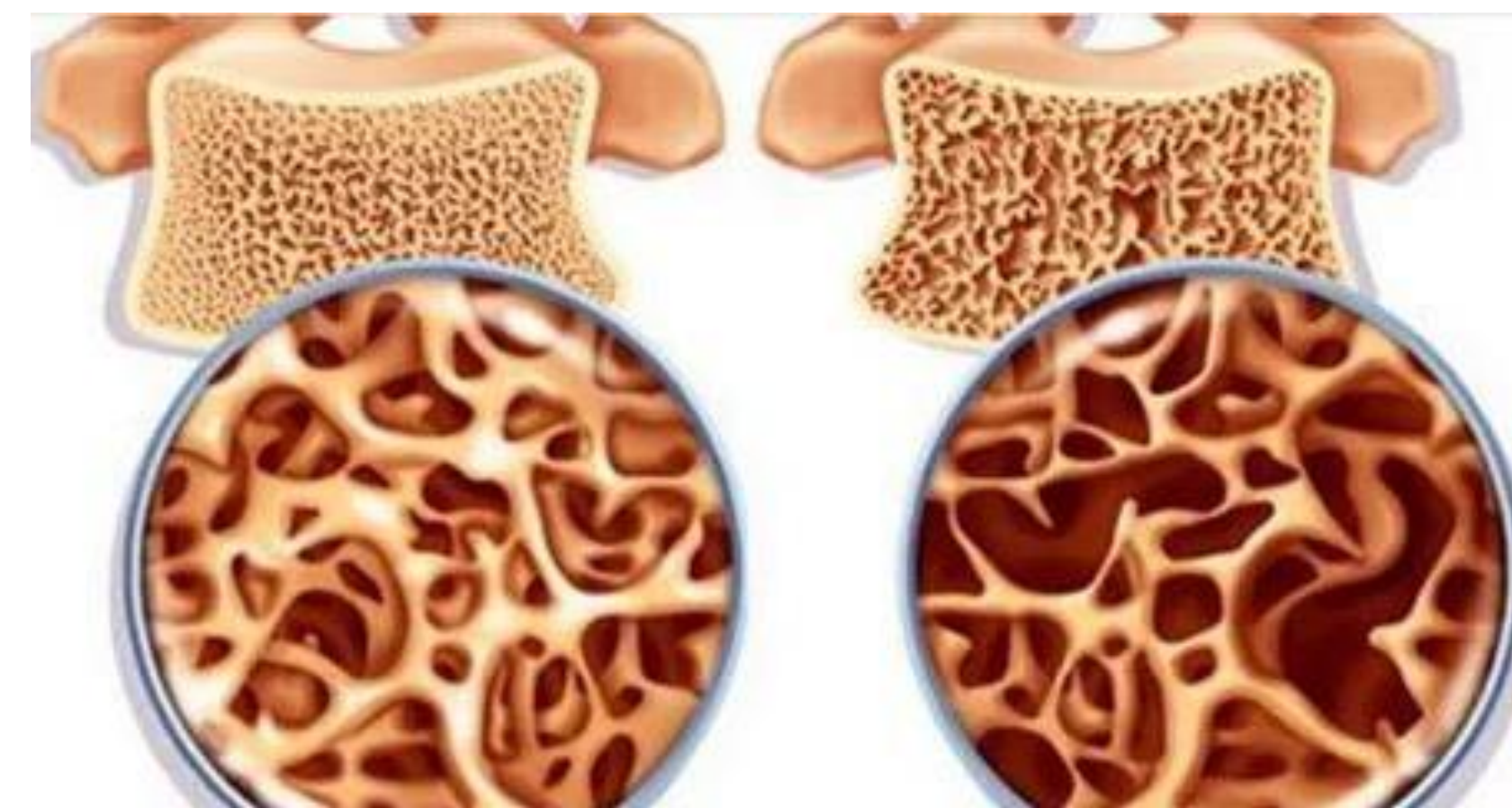
- Дефицит гормонов коры надпочечников: глюкокортикоидов (кортизола) и минералокортикоидов (альдостерона)
- Клинические признаки: выраженная слабость, сонливость, снижение аппетита, тошнота и рвота, снижение артериального давления
- Лабораторная диагностика: кортизол и АКТГ сыворотки (утро), глюкоза, натрий, калий, ренин, свободный кортизол в суточной моче. Если ребенок получает глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), результаты исследования не являются достоверными!
- Представляет угрозу для жизни, особенно у детей первых месяцев жизни
- Терапия: глюкокортикоиды (гидрокортизон) и минералокортикоиды (флудрокортизон)

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена



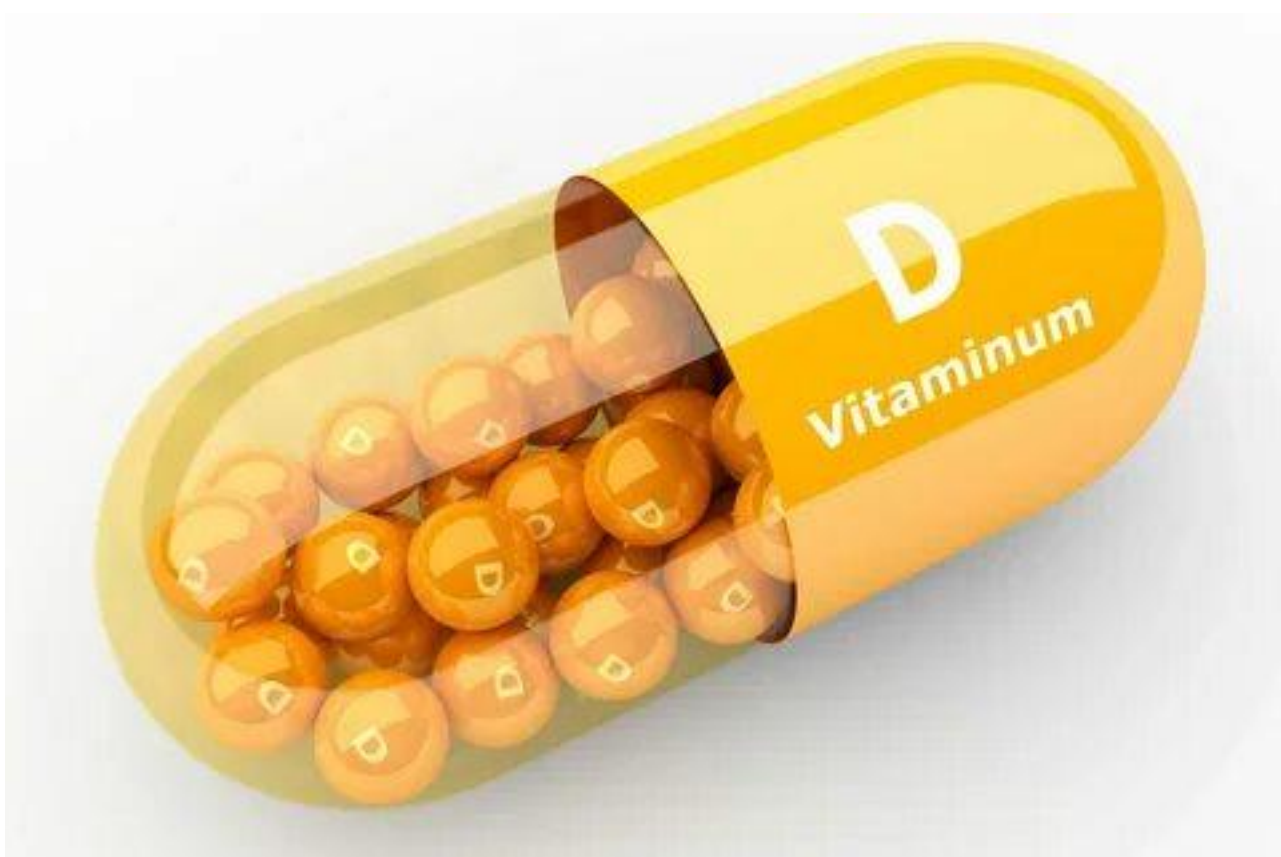
- Системное снижение минеральной плотности костной ткани
- Деформация позвоночника и нижних конечностей
- Стоматологические проблемы
- *Нарушение кровоснабжения костной ткани (остеонекроз) – разрушение и отмирание клеток кости*

Снижение минеральной плотности костной ткани

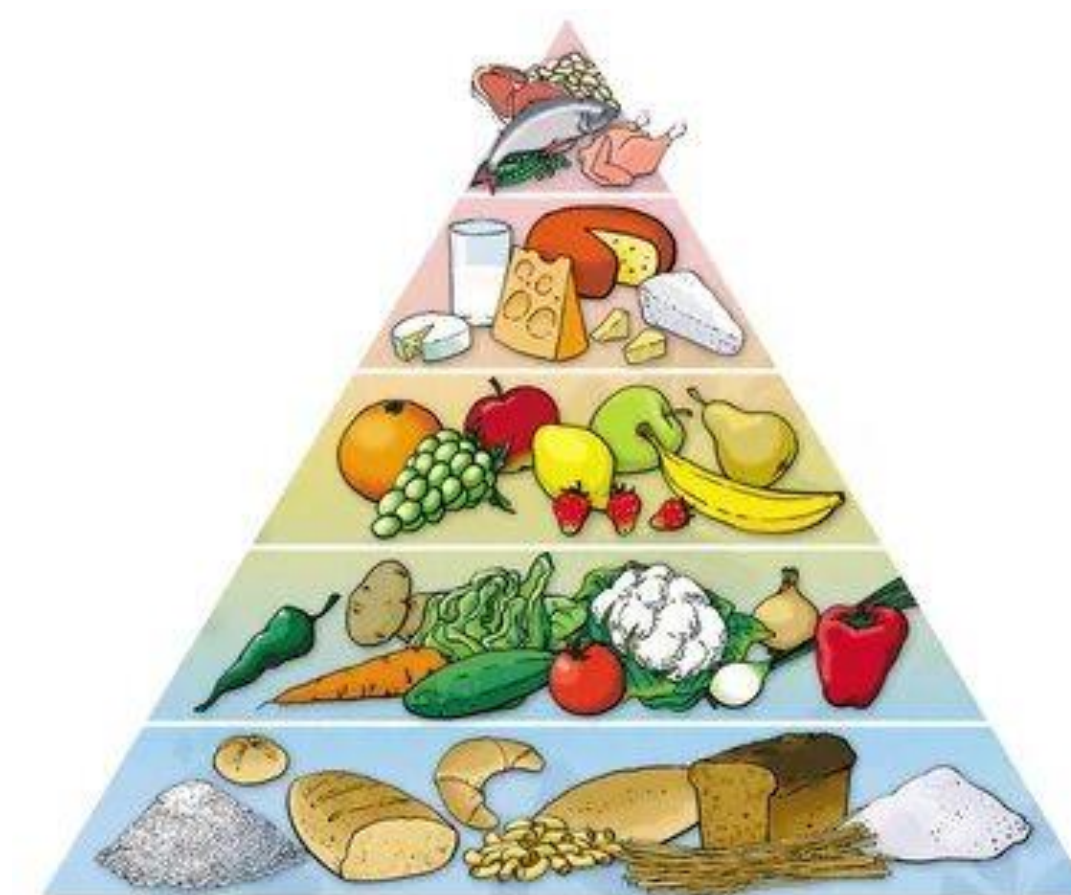


- Снижение костной массы
- Нарушение микроархитектоники костной ткани
- Патологические переломы
- Факторы риска: глюкокортикоиды, противоопухолевые препараты, выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела, желудочно-кишечные нарушения, нарушения питания, нарушения функции почек, эндокринные нарушения
- Диагностика: рентгеновская денситометрия поясничного отдела (у детей старше 5 лет)
- Лабораторные исследования: общий и ионизированный кальций, альбумин, креатинин, неорганический фосфор, 25(ОН)витамин Д, щелочная фосфатаза, паратгормон

Профилактика снижения минеральной плотности костной ткани



- Сбалансированное полноценное питание
- Кальций
- Витамин D
- Адекватная физическая активность

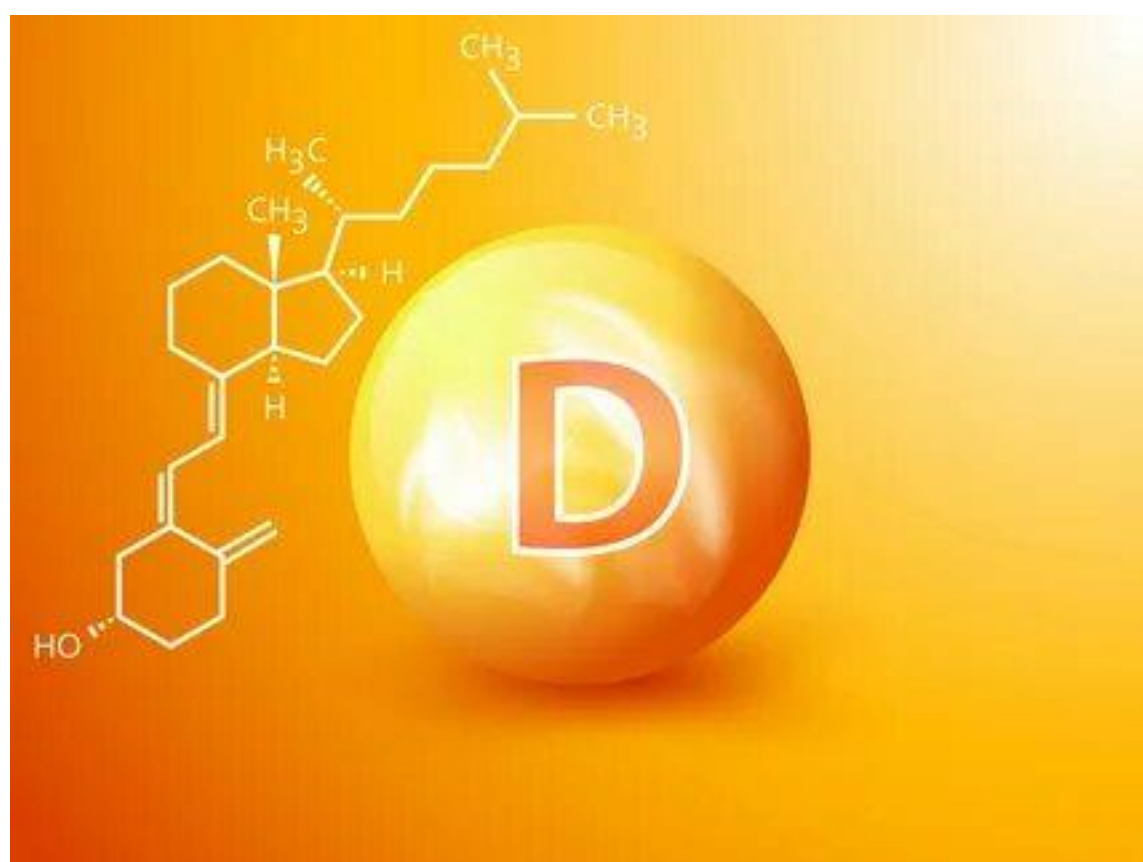


Кальций



- Суточная потребность у детей старше 3х лет и взрослых 1000 мг в сут
- Источники кальция: молочные продукты, зеленые овощи, шпинат, орехи, кунжут
 - 100 г нежирных молочных продуктов содержат 100-120 мг кальция*
 - 100 г твёрдого сыра - 1000 мг кальция*
 - 100 г кунжутной пасты - 1000 мг кальция*
- Для усвоения кальция в кишечнике нужен витамин Д
- Избыток кальция выводится с мочой, могут образовываться камни в почках
- **Карбонат кальция:** высокое содержание элементарного кальция, хорошо усваивается при высокой кислотности желудка
- **Цитрат кальция:** хорошо усваивается (отдать предпочтение при терапии антацидами)

Витамин Д



- ✓ Адекватный уровень **более 30 нг/мл (75 нмоль/л)**
- ✓ Недостаточность **21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)**
 - ✓ Дефицит менее **20 нг/мл (50 нмоль/л)**
- ✓ Токсический уровень **более 100 нг/мл (250 нмоль/л)**
- ✓ **Целевые значения 30—60 нг/мл (75—150 нмоль/л)**

перерасчет концентрации 25(ОН)вит Д: нг/мл x 2,496 => нмоль/л

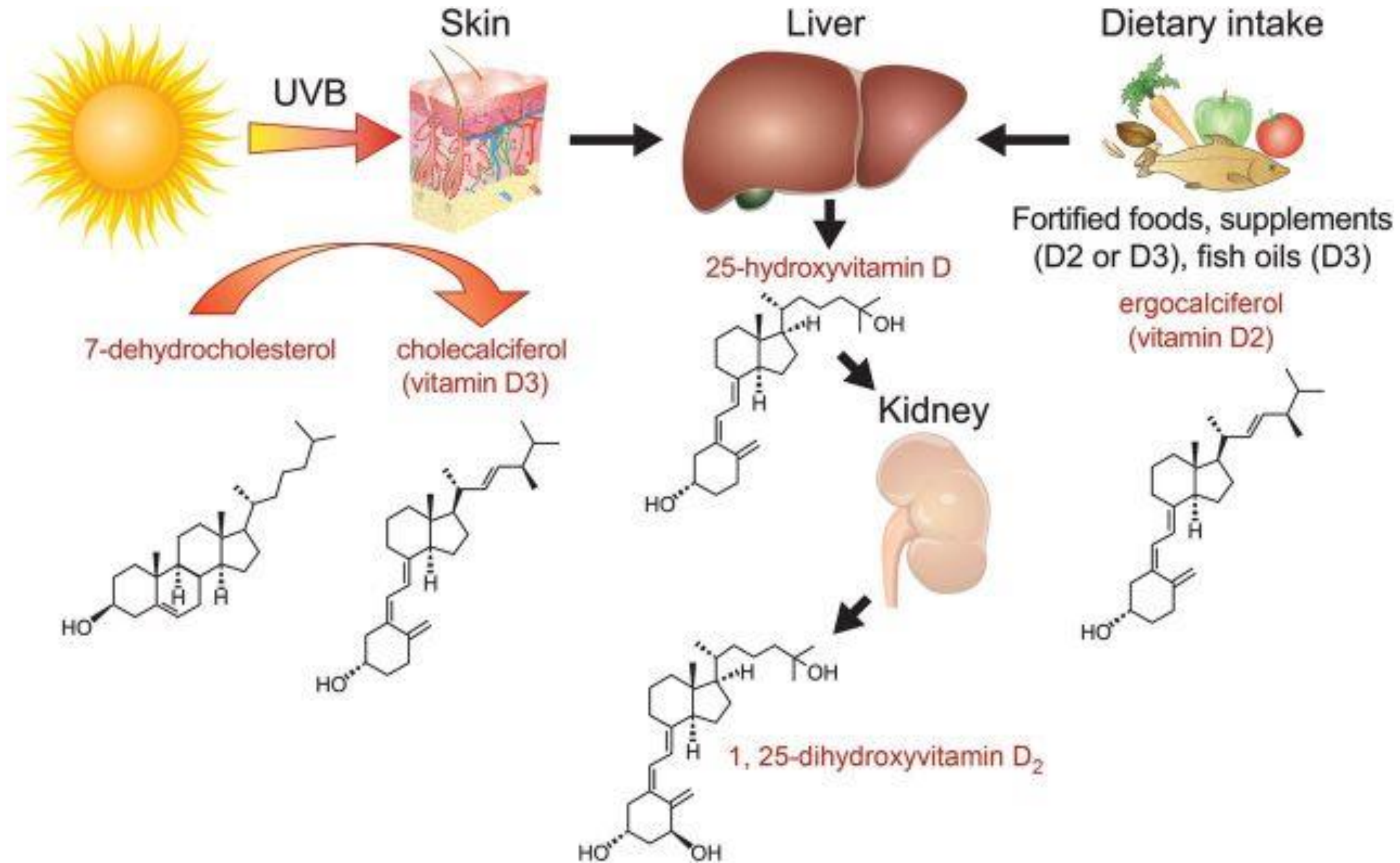
Препарат для профилактики дефицита витамина D - **колекальциферол**

- ✓ Детям в возрасте от 1 до 6 мес: 1000 МЕ/сут
- ✓ От 6 до 12 мес: 1000-1500 МЕ/сут
- ✓ От 1 года до 3 лет: 1500 МЕ/сут
- ✓ От 3 до 18 лет: 1000-1500 МЕ/сут

перерасчет дозы колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

**Альфакальцидол и кальцитриол – активные формы
витамина Д
(только по назначению врача!)**

Витамин Д



Витамин К



- К1 в растениях
- К2 синтезируется микрофлорой кишечника, в продуктах: шпинат, капуста, петрушка, чернослив, бобы, говяжья печень
- Участвует в процессах минерализации кости и свертывания крови
- Прием в виде добавки к пище не доказал свою эффективность и безопасность (при передозировки повышается уровень свертываемости крови и риск тромбозов)

- Дети после комплексного лечения НБ имеют высокий риск развития эндокринологических нарушений
 - Страдают практически все органы эндокринной системы
- Эндокринные нарушения могут манифестировать как во время лечения, так и в отдаленные сроки после проведенного комплексного лечения
- Ранняя диагностика и своевременное лечение эндокринных осложнений - главные факторы улучшения как результатов лечения, так и качества жизни пациентов
 - Необходимо пожизненное динамическое эндокринологическое наблюдение



Контроль

Биохимическое исследование: глюкоза, общ белок, билирубин общ и прям, кальций общ, *кальций ионизированный*, альбумин, неорганический фосфор, щелочная фосфотаза, магний, железо, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота, холестерин, лпнп, лпвп, триглицериды, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, натрий, калий – 1 раз в 6-12 мес

Гормональное исследование (утро, натощак): ТТГ, свободный тироксин, кортизол, паратгормон, 25(ОН)витД, ИФР-1 (Соматомедин-С) – 1 раз в 6-12 мес + **после 10 лет:** ЛГ, ФСГ, эстрадиол (дев), тестостерон (мал) – 1 раз в год

Клинический анализ крови - 1 раз в 6-12 мес

Общий анализ мочи – 1 раз в 6-12 мес

УЗИ щитовидной железы – 1 раз в 6-12 мес

Антропометрия (рост, вес) - 1 раз в 6-12 мес