

Влияние злокачественных новообразований на состояние костно-мышечной системы у детей (обзор литературы)

О.А. Тихонова¹, Н.Ю. Крутикова¹, А.Ф. Карелин², Е.В. Жуковская², А.Г. Румянцев²

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ольга Андреевна Тихонова olya.tikhonova.sm@gmail.com

Благодаря успешной реализации современных технологий лечения на любом этапе терапии детей с онкогематологическими заболеваниями их общая и безрецидивная выживаемость значительно увеличилась. Согласно последним наблюдениям у 80 % детей после окончания специального лечения злокачественных новообразований сохраняются изменения со стороны различных органов и систем разной степени выраженности. Практически все пациенты находятся в группе риска по поздним осложнениям со стороны костно-мышечной системы, но данному вопросу уделяется мало внимания. Поэтому оценка отдаленных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата и минерального обмена у пациентов, разработка их комплексной реабилитации и профилактики являются актуальной проблемой детской онкологии и гематологии. В настоящем обзоре обобщены данные об отдаленных осложнениях со стороны костно-мышечной системы после специальной терапии. Показана необходимость гармонизации подходов к диагностике и коррекции не только наиболее распространенных осложнений, но и мало изученных состояний, таких как снижение минерализации костной ткани. Отмечено, что своевременное мультидисциплинарное реабилитационное лечение детей в ремиссии может не только корректировать последствия основного заболевания, сопутствующей патологии и специальной терапии, но и снижать инвалидизацию детей.

Ключевые слова: безрецидивная выживаемость, дети, злокачественное новообразование, минеральный обмен, опорно-двигательный аппарат

Для цитирования: Тихонова О.А., Крутикова Н.Ю., Карелин А.Ф. и др. Влияние злокачественных новообразований на состояние костно-мышечной системы у детей (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(4):60–6.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-60-66

Impact of malignant neoplasms on musculoskeletal system in children (literature review)

O.A. Tikhonova¹, N. Yu. Krutikova¹, A.F. Karelin², E.V. Zhukovskaya², A.G. Rumyantsev²

¹Smolensk State Medical University; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Because of the successful implementation of modern treatment technologies at any stage of therapy of children with oncohematological diseases, their overall and disease-free survival has increased significantly. According to recent observations, 80 % of children after the completion of a special antitumor treatment continue to have changes of different organs. Almost all patients are at risk for late complications from the musculoskeletal system but little attention is paid to this issue. Evaluation of long-term complications from the musculoskeletal system and mineral metabolism in patients, development of their complex rehabilitation and prevention is an actual problem of pediatric oncology and hematology. This review summarizes data on long-term complications from the musculoskeletal system after special therapy. The necessity of diagnostics approaches harmonization and correction of not only the most common complications, but also little studied conditions, such as reduction of bone mineralization, is shown. It is noted that multidisciplinary rehabilitation treatment of children in remission can not only correct the consequences of the underlying disease, concomitant pathology and the consequences of special therapy but also reduce the disability of children.

Key words: disease-free survival, child, neoplasm, mineral exchange, musculoskeletal system

For citation: Tikhonova O.A., Krutikova N. Yu., Karelin A.F. et al. Impact of malignant neoplasms on musculoskeletal system in children (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(4):60–6.

Детская онкология является одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения,

злокачественные новообразования (ЗНО) у детей всего мира встречаются часто, занимая 2-е место после травм и несчастных случаев [3, 4]. В России также

продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей. В российских онкологических учреждениях к концу 2015 г. на учете состояли 17 515 детей в возрасте 0–14 лет и 22 484 ребенка в возрасте 0–17 лет.

В структуре заболеваемости ЗНО у детей до 14 лет удельный вес гемобластозов составил 44,4 %. Солидные опухоли встречались у 55,6 % пациентов в возрасте до 15 лет. Наиболее частыми локализациями ЗНО были головной мозг и другие отделы нервной системы (18,8 %), почки (6,9 %), мягкие ткани (4,7 %), кости и суставные хрящи (4,1 %). Особенно возрастает актуальность онкологии у детей и подростков, так как благодаря новым технологиям и развивающейся системе скрининга все чаще ЗНО выявляют у детей более раннего возраста [5, 6].

ЗНО у детей особенно опасны тем, что они развиваются в возрасте, когда происходит становление иммунной, нервной, эндокринной, костно-мышечной систем, формируются морфофункциональные особенности, психические и личностные качества ребенка. Поэтому при нарушении какой-либо структуры в организме ребенка запускается «эффект домино» — меняется работа не только этих, но и других органов и систем. Это приводит к дисгармоничности развития организма и ограничивает возможности жизнедеятельности, способствуя появлению социальной недостаточности [7].

Благодаря успешной реализации современных технологий лечения на любом этапе терапии детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями их общая и безрецидивная выживаемость значительно увеличилась [8, 9]. После внедрения и использования новых протоколов интенсивной химиотерапии, комбинированного лечения 5-летняя выживаемость детей с опухолями головного мозга достигла 25–60 % (в зависимости от локализации и распространенности), опухолями костей и мягких тканей — 60–65 %, неходжкинскими лимфомами — 60–70 %, острым лимфобластным лейкозом — 70–80 %, нефробластомами — 75 %, ретинобластомой — до 90 %, лимфогранулематозом — 95 % [10, 11].

Однако у столь интенсивного лечения есть и обратная сторона. Агрессивное лечение, включающее химиотерапию, облучение, иммунодепрессанты, оказывает влияние не только на опухоль, но и на здоровые ткани. Это приводит к увеличению частоты и тяжести осложнений со стороны различных органов и систем во время лечения [12].

В отдаленном периоде после окончания лечения оно способствует углублению метаболических и структурных изменений органов и систем [13]. Согласно последним наблюдениям у 80 % детей со ЗНО после окончания специального лечения сохраняются изменения со стороны различных органов и систем разной степени выраженности [14, 15]. Все это значительно снижает качество жизни пациентов и может стать причиной ограничения в выборе профессии, противопоказанием для службы в армии, проблемой в ре-

продуктивной сфере, а также привести к инвалидизации в социально активном возрасте [16].

Особенно часто говорится об отрицательном влиянии на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, желудочно-кишечный тракт, почки [17].

Исследования на тему изменения опорно-двигательного аппарата единичны. В доступных научных публикациях мало работ, посвященных изучению кальциевого обмена и костного метаболизма у детей, перенесших лечение ЗНО, хотя этот вопрос весьма актуален, так как рассматривая вопрос о физических нарушениях, можно смело заявить, что те или иные проблемы наблюдаются у всех пациентов [18].

Костная ткань является живой динамической структурой, которая участвует в гомеостазе кальция, фосфора, карбоната, других микроэлементов, а также в регуляции кислотно-основного равновесия. Также она тесно контактирует с гемопоэтической системой (красным костным мозгом), имея с ней общий пул клеток-предшественников и местных регуляторных факторов. Кроме того, минеральный матрикс костей скелета обладает способностью связывать некоторые токсины и ионы металлов (как тяжелых, так и легких), что имеет значение в минимизации их токсического воздействия на клетки других органов [19].

Костная ткань играет большую роль в кальций-фосфорном обмене. До недавнего времени ее участие в данном виде обмена рассматривали исключительно в том плане, что кость — основное место действия паратиреоидного гормона (ПТГ) или кальцитриола. В настоящее время установлено, что фактор роста фибробластов 23, продуцируемый остеокитами костной ткани, сам является активным гормоном, участвующим в поддержании уровня фосфатов крови (фосфатурический фактор), наряду с кальцитриолом и ПТГ. Теперь ауто-сомно-доминантную форму гипофосфатемического рахита связывают с генетически детерминированным дефицитом фактора роста фибробластов 23 [20, 21].

В свою очередь, остеобласты синтезируют остеокальцин, который участвует в энергетическом обмене организма и увеличивает интенсивность продукции инсулина Р-клетками поджелудочной железы и адипонектина в жировой ткани [20].

В процессе развития ребенка опорные структуры скелета проходят последовательные этапы формирования, во время которых происходят изменения микроструктуры и степени минерализации костного матрикса [22]. В результате формируется пиковая костная масса, которая определяет прочность и устойчивость скелета в последующие годы жизни. Ее снижение является прогностическим фактором развития остеопороза, нарушений осанки, переломов в дальнейшей жизни [23–25].

Поскольку костная ткань — динамическая структура, ее физиологические свойства могут изменяться в зависимости от возраста, условий питания, мышечной деятельности, состояния нервной и эндокринной

систем, наличия сопутствующей патологии внутренних органов и других экзогенных факторов. Также костная ткань способна приспосабливаться к внешним воздействиям, под влиянием которых происходит изменение внутренней структуры и внешней формы кости. Это возможно благодаря непрерывным процессам разрушения старой и построения новой кости (ее ремоделированию) [19].

Специфическое лечение ЗНО является крайне агрессивным экзогенным фактором и вызывает стойкие изменения в организме пациента.

Пациенты, перенесшие ЗНО, находятся в группе риска по поздним осложнениям со стороны костно-мышечной системы, таким как дефицит костной прочности (ДКП), нарушение роста костей, мышечная гипотрофия, деформирующие дорсопатии (нарушение осанки и сколиоз), переломы и аваскулярный некроз, нервно-мышечные нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке [26–30].

Раннее обнаружение и коррекция нарушений могут снизить тяжесть поздних осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата. Для этого необходимо хорошо представлять взаимосвязь между самой онкологией, ее терапией и отдаленными последствиями относительно костно-мышечной системы [31].

Каждая деталь важна для прогнозирования успешности лечения и возможных отрицательных воздействий на костно-мышечную систему. ДКП у онкологических больных может вызываться большим количеством различных факторов. К ним относят тип онкологии, способы лечения (химиотерапия, лучевая терапия), наличие осложнений со стороны эндокринной системы (дефицит гормона роста или гипогонадизм), давность диагноза, пол пациента, генетическую предрасположенность, особенности питания и образа жизни.

Онкология сама по себе — причина снижения костной прочности. От 10 до 20 % детей с острым лимфобластным лейкозом имеют в качестве сопутствующего состояния ДКП. Установлено, что одной из причин является то, что лейкозные клетки при инфильтрации костей секретируют ПТГ и пептид, родственные ПТГ, которые стимулируют резорбцию кальция из костной ткани [32].

Давно известно, что различные группы химиотерапевтических препаратов, такие как кортикостероиды, метотрексат, алкилирующие агенты, напрямую или косвенно влияют на ДКП.

Кортикостероиды оказывают прямое отрицательное влияние на процессы ремоделирования, опосредованно ухудшают качество костной ткани. В процессе лечения острого лимфобластного лейкоза пациенты длительно получают глюкокортикоиды, в 39 % случаев диагностируют переломы, что приводит к уменьшению длительности приема гормонов в последующих протоколах [33]. Глюкокортикоиды оказывают действие на продукцию и активность других гормонов, влияющих на костный и кальциевый метаболизм (го-

надотропные гормоны, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1). Они ингибируют образование новой костной ткани путем угнетения резорбции остеокластов [34]. Также они ингибируют 1 α -гидроксирование витамина D, что ведет к уменьшению усвоения кальция в кишечнике. Высокие дозы преднизолонa (≥ 20 г/м²) являются фактором риска развития остеопении у пациентов со злокачественной лимфомой [32]. После завершения лечения клиническая картина уменьшается, однако эти пациенты еще в течение длительного времени имеют повышенный риск остеопении и переломов [35].

Метотрексат, обладая гепатотоксичностью, опосредованно влияет и на снижение костной прочности [36]. Также он супрессирует активность остеобластов, но стимулирует пополнение рядов остеокластов, в итоге формирование костной ткани замедляется, а ее резорбция ускоряется. Причем высокие кумулятивные дозы метотрексата связаны с большей встречаемостью остеопении. При превышении общей дозы более 4 г/м² увеличивается риск остеопении и невозможности восстановления нормальной минеральной прочности костей после завершения терапии препаратом [32].

Алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид и ифосфамид, вызывают гипогонадизм, который, в свою очередь, ведет к нарушению формирования кости. Эстроген играет ключевую роль в достижении и поддержании на должном уровне пика костной прочности, предохраняя от резорбции и стимулируя ростовые факторы костной ткани. Андрогены важны для наращивания надкостницы. Практически все противоопухолевые препараты оказывают нефротоксическое действие, результатом которого может быть гипофосфатемия и некоторые метаболические болезни костей [19].

Другие лекарственные препараты, такие как винкристин, даунорубин, этопозид, аспарагиназа, угнетают синтез коллагена 1-го типа (который синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа) — основного белка, составляющего 90 % органического матрикса кости. Результаты недавних исследований показали, что ингибирующее действие L-аспарагиназы на синтез белка и нейротоксичность винкристина могут быть причиной потери мышечной силы и гибкости [37, 38].

Лучевая терапия — наиболее опасный фактор риска возникновения остеопороза, особенно у пациентов с опухолями головного мозга. Облучение может влиять на минеральную костную прочность, непосредственно разрушая костный мозг, а также вызывая дефицит гормонов — половых и соматотропного [39]. Дети, которые получили лучевую терапию на область гипофиза в дозе 44 Гр, через 4 года после лечения в 93 % случаев имели дефицит гормона роста [40], который важен для достижения нормальной пиковой костной массы и поддержания ее на должном уровне [41]. При тотальном облучении тела пациентов детского возраста практически в 100 % случаев наблюдается

дефицит гормона роста [35]. Краниальное и общее облучение могут приводить к дефициту гормона роста и центральному гипогонадизму, каждый из которых ведет к ДКП [42]. Некоторые авторы отмечают задержку роста у пациентов не только из-за дефицита гормона роста, но и из-за нарушения роста позвонков после облучения у детей различного возраста, не достигших полового созревания [43].

Механизмы непосредственного влияния лучевой терапии на функции костно-мышечной системы до конца не ясны. Считается, что излучение угнетает митоз миосателлитных клеток-предшественников [44], нарушает проницаемость клеточной мембраны и может привести к отказу натрий-калиевого насоса в нервно-мышечном соединении [45]. Кроме того, воспаление после облучения приостанавливает рост мышц, а радиационно-индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение может влиять на мышечное питание, тем самым приводить к миопатии, способствующей мышечной атрофии, фиброзу и гипоплазии [46]. Наибольшими факторами риска для вышеописанных осложнений являются маленький возраст пациента и большие дозы облучения ≥ 20 Гр [47]. Отдаленные эффекты наиболее распространены среди выживших пациентов с опухолью Вильмса и нейробластомой, так как они встречаются в раннем возрасте [48]. Также часто страдают от поздних осложнений пациенты с саркомами, поскольку получают высокие дозы облучения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток вызывает ДКП у трети пациентов [49]. Основные факторы риска — малый возраст пациентов или незрелость, которым сопутствуют небольшая масса тела и показатель индекса массы тела, недостаток кальция [50]. Сама процедура вызывает серьезные стойкие количественные и качественные нарушения у предшественников остеобластов. Метотрексат, стероиды, травматическое повреждение мозга, высокие дозы алкилирующих агентов, являясь частью лечения, также наносят удар по состоянию костной прочности. Кроме того, они влияют на функцию половых желез [51], повреждают почки и печень, вызывают дисфункцию кишечника и уменьшение абсорбции, а соответственно, нарушение метаболизма кальция и витамина D [52, 53].

Часто пациенты, выжившие после онкологических заболеваний, не достигают оптимальной костной массы из-за недостаточности питания или физической активности. Многие пациенты не получают необходимого количества нутриентов во время лечения, госпитализации и вынужденной иммобилизации, поэтому у них нарушен обмен кальция, магния, 1,25-дигидроксивитамина D. Также зачастую такие дети во время лечения и после него не вовлекаются в занятия каким-либо видом физической нагрузки. Физическую активность может ограничивать боль на фоне остеопении у детей с опухолями головного мозга. Поэтому при уменьшении физической активности ухудшается уровень костной минерализации [32, 41].

Направление реабилитации онкологических пациентов в России находится в начальной стадии развития, хотя основная часть пациентов, перенесших опухолевые заболевания, нуждаются в комплексной реабилитации, в частности в восстановлении двигательных функций [11].

Данный факт ставит новую организационную задачу — разработать и внедрить в практику медицинскую реабилитационно-адаптационную программу детей со ЗНО. Она необходима для формирования компенсации функций организма, нарушенных как вследствие развития заболевания, так и в результате проведенной терапии [18].

Поскольку способность к движению является базовой характеристикой жизни, она определяет развитие и калибровку сенсорных, когнитивных и психических процессов. Крайне важна онтогенетическая физическая реабилитация в виде кинезиотерапии, использующей методики проприоцептивного ремоделирования и реинтеграции двигательных стереотипов, механотерапии, роботизированных комплексов с биологической обратной связью для лучшего реабилитационного прогноза пациентов, перенесших ЗНО [26].

В настоящем обзоре обобщены данные о влиянии ЗНО и их терапии на костно-мышечную систему и прочность костной ткани. К сожалению, сейчас существует мало исследований, анализирующих влияние терапии ЗНО на физическое состояние пациентов, особенно их опорно-двигательного аппарата и костной прочности. Поэтому необходимо продолжить работу по документированию и анализу отдаленных последствий у пациентов, получавших химиотерапию, лучевую терапию, хирургическую помощь [54–56].

Необходима гармонизация подходов к диагностике и коррекции не только наиболее распространенных осложнений, но и мало изученных состояний, таких как снижение минерализации костной ткани [57].

Ранняя диагностика, лечение осложнений со стороны костно-мышечной системы и реабилитация пациентов — главные факторы улучшения как результатов лечения, так и качества жизни детей, вылеченных от ЗНО [58]. Необходимо разработать стандарты и обеспечить регулярность диспансерного наблюдения, организовать реабилитацию детей, перенесших такое тяжелое заболевание.

Реабилитационные мероприятия должны быть максимально ранними и активными. Особое внимание следует уделить коррекции нарушений физического состояния и костно-мышечной системы. Существует необходимость своевременного проведения остеоденситометрии, участия врача-ортопеда, реабилитолога, специалиста ЛФК в реабилитационных мероприятиях.

Своевременное мультидисциплинарное реабилитационное лечение детей в ремиссии может не только корректировать последствия основного заболевания, сопутствующей патологии и специальной терапии, но и снижать инвалидизацию.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Честнов О., Ульрих А., Вартанян К. Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(4):56–9. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4. [Chestnov O., Ulrich A., Vartanyan K. WHO struggle against childhood cancer. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2016;3(4):56–9. (In Russ.)].
2. WHO. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide. Available at: <http://globocan.iarc.fr> (accessed Jan 2, 2013).
3. Papathoma P., Thomopoulos T., Karalexi M.A. et al. Childhood central nervous system tumours: incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. Eur J Cancer 2015;51(11):1444–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.014. PMID: 25971531.
4. Колосов А.Е., Мильчаков Д.Е. Злокачественные опухоли у детей. Вятский медицинский вестник 2015;58(2):55–8. [Kolosov A.E., Milchakov D.E. Malignant tumors in children. Vaytskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka 2015;58(2):55–8. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014;1:5–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2014;1:5–12. (In Russ.)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. 250 p. (In Russ.)].
8. Баянова Н.А., Маколдина И.М., Набиуллина В.В., Пантелеева Е.В. Злокачественные новообразования в формировании детской инвалидности в Оренбургской области. Российский онкологический журнал 2013;6:33–3. [Bayanova N.A., Makoldina I.M., Nabiullina V.V., Panteleeva E.V. Malignant neoplasms in the formation of childhood disability in the Orenburg region. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2013;6:33–5. (In Russ.)].
9. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;1:7–15. [Rumyantsev A.G., Volodin N.N., Kasatkin V.N., Mitrakov N.N. The concept of medical, neurocognitive, psychological and social rehabilitation of children with cancer and hematological diseases. Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine 2015;1:7–15. (In Russ.)].
10. Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Карелин А.Ф. Предпосылки изучения содержания микроэлементов в биосубстратах у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в период реабилитации. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016;9(часть 3):365–8. [Zhukovskaya E.V., Bondarenko V.P., Karelin A.F. The background of study of trace elements content in biosubstrates of children and adolescents with oncological diseases in rehabilitation period. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research 2016;9(Part 3):365–8. (In Russ.)].
11. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;1:7–15. [Tseytlin G.Ya., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. Current approaches to rehabilitation of children with cancer. Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine 2015;1:7–15. (In Russ.)].
12. Поляков В.Г. Обращение к участникам VI съезда детских онкологов. Онкопедиатрия 2015;2(3):173. [Polyakov V.G. Address to the participants of the VI Congress of Pediatric Oncologists. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2015;2(3):173. (In Russ.)].
13. Чечельницкая С.М., Касаткин В.Н., Баербах А.В. и др. Толерантность к физическим нагрузкам и причины ее снижения у детей, переживших онкологическое заболевание. Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: Естественные науки 2017;27(3):54–64. [Chechel'nitskaya S.M., Kasatkin V.N., Baerbakh A.V. et al. Exercise tolerance and the reasons for its decline in children who survived cancer. Vestnik Moskovskogo gorodskogo pedagogicheskogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki = Bulletin of the Moscow City Pedagogical University. Series: Natural Sciences 2017;27(3):54–64. (In Russ.)].
14. Kinahan K.E., Sharp L.K., Seidel K. et al. Scarring, disfigurement, and quality of life in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2012;30(20):2466–74. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.3611. PMID: 22614987.
15. Киргизов К.И. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(2):29–39. [Kirgizov K.I. Late effects in children after hematopoietic stem cell transplantation (review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):29–39. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39.
16. Поспелова Т.И., Солдатова Г.С., Пуртова Л.А. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов и подходы к реабилитации больных. Гематология и трансфузиология 2012;57(S3):73–4. [Pospelova T.I., Soldatova G.S., Purtova L.A. et al. Long-term effects of antitumor therapy and approaches to the rehabilitation of patients with hematological malignancies. Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology 2015;57(S3):73–4. (In Russ.)].
17. Спичак И.И., Богачева М.В., Билялутдинова Д.И. и др. Частота стероидного диабета на программной полихимиотерапии у детей с лимфобластным лейкозом. Педиатрический вестник Южного Урала 2014;1–2:30–3. [Spichak I.I., Bogacheva M.V., Bilyalutdinova D.I. et al. Frequency of steroid diabetes on program polychemotherapy at children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatricheskii vestnik Uyzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of South Ural 2014;1–2:30–3. (In Russ.)].

18. Сковцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М. и др. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской онкологии и гематологии* 2014;1(2):13–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2014-0-2-13-18. [Skvortsova Yu. V., Maschan A. A., Delyagin V. M. et al. The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = The Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2014;1(2):13–8. (In Russ.)].
19. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2015;10(1):7–15. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-7-15. [Volodin N. N., Kasatkin V. N., Tseytlin G. Ya. et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2015;10(1):7–15. (In Russ.)].
20. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. *Сообщение I. Нефрология* 2014;18(6):9–25. [Smirnov A. V., Rumiyansev A. Sh. Bone tissue function and structure under normal and pathological conditions. *Message I. Nefrologiya* = *Nephrology* 2014;18(6):9–25. (In Russ.)].
21. Quarles L. D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118(12):3820–8. DOI: 10.1172/JCI36479. PMID: 19033649.
22. Fukumoto S., Martin T. J. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(5):230–6. DOI: 10.1016/j.tem.2009.02.001. PMID: 19546009.
23. Крутикова Н.Ю. Особенности определения костной прочности у детей по данным количественной ультрасонометрии. *Смоленский медицинский альманах* 2016;15(3):89–98. [Krutikova N. Yu. Determining features of bone strength in children according to quantitative ultrasonometry. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* = *Smolensk Medical Almanac* 2016;15(3):89–98. (In Russ.)].
24. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопросы современной педиатрии* 2015;14(5):573–8. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442. [Maltsev S. V., Mansurova G. Sh. Reduced bone mineral density in children and adolescents: causes, incidence and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = *Current Pediatrics* 2015;14(5):573–8. (In Russ.)].
25. Рябухин Ю.В., Крутикова Н.Ю., Пересецкая О.В. Клиническое значение оценки прочности костной ткани у 6-летних детей, родившихся недоношенными. *Детская больница* 2011;3:35–8. [Ryabukhin Yu. V., Krutikova N. Yu., Peresetskaya O. V. Clinical implications of bone strength assessment in six-year-old children born preterm. *Detskaya bol'nitsa* = *Children Hospital* 2011;3:35–8. (In Russ.)].
26. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 64 с. [Osteoporosis: a physician guide. Ed.: O. M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 64 p. (In Russ.)].
27. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Румянцев А.Г. Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии длительной ремиссии. *Онкогематология* 2009;4(2):42–51. [Tkachenko I. V., Teslenko B. V., Rumiyansev A. G. Complex rehabilitation of children with acute lymphoblastic leukemia in long-term remission. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2009;4(2):42–51. (In Russ.)].
28. Wilson C. L., Ness K. K. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporosis Rep* 2013;11(4):329–37. DOI: 10.1007/s11914-013-0165-0. PMID: 24043370.
29. Wasilewski-Masker K., Kaste S. C., Hudson M. M. et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008;121(3):e705–13. DOI: 10.1542/peds.2007-1396. PMID: 18310191.
30. Kaste S. C., Karimova E. J., Neel M. D. Osteonecrosis in children after therapy for malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(5):1011–8. DOI: 10.2214/AJR.10.6073. PMID: 21512065.
31. Li X., Brazauskas R., Wang Z. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(4):587–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.567. PMID: 24388803.
32. Gawade P. L., Hudson M. M., Kaste S. C. et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2015;10(4):249–62. PMID: 25403639.
33. Kang M. J., Lim J. S. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: pathophysiology, prevalence, screening, and management. *Korean J Pediatr* 2013;56(2):60–7. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.2.60. PMID: 23482662.
34. Halton J. M., Atkinson S. A., Fraher L. et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1774–83. DOI: 10.1002/jbmr.5650111122. PMID: 8915786.
35. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. *Остеопороз и остеопатии* 2012;15(3):18–24. DOI: 10.14341/osteo2012318–24. [Dragunova N. V., Belaya Zh. E., Rojinskaya L. Ya. The musculoskeletal system in patients with endogenous hypercorticism. *Osteoporosis and bone diseases* 2012;15(3):18–24. (In Russ.)].
36. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте. *Педиатр* 2016;7(1):120–8. DOI: 10.17816/PED71120–128. [Radulescu G. G., Matchenkova N. V., Belogurova M. B. The endocrinologic complications in children after anticancer treatment. *Pediatr* = *Pediatrician* 2016;7(1):120–8. (In Russ.)].
37. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Курбатова Т.Л. Применение количественной ультрасонометрии (кус) в амбулаторных условиях у пациентов псориатическим артритом, принимающих кортикостероидную терапию. *Остеопороз и остеопатии* 2016;19(2):53–4. DOI: 10.14341/osteo2016253–54. [Vasil'eva L. V., Evstratova E. F., Kurbatova T. L. The use of quantitative ultrasonometry (qus) on an outpatient basis in patients with psoriatic arthritis, receiving corticosteroid therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2016;19(2):53–4. (In Russ.)].
38. Ness K. K., Hudson M. M., Pui C. H. et al. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer* 2012;118(3):828–38. DOI: 10.1002/cncr.26337. PMID: 21766297.
39. Hartman A., van den Bos C., Stijnen T., Pieters R. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):833–7. DOI: 10.1002/pbc.21325. PMID: 17763466.
40. Cohen L. E., Gordon J. H., Popovsky E. Y. et al. Bone density in post-pubertal adolescent survivors of childhood brain

- tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:959–63. DOI: 10.1002/pbc.23300. PMID: 22431246.
41. Laughton S.J., Merchant T.E., Sklar C.A. et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJBM-96 trial. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1112–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.13.5293. PMID: 18309946.
 42. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 3.0. Arcadia, CA: Children's Oncology Group, 2008. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org>. Accessed November 4, 2009.
 43. Kang M.J., Kim S.M., Lee Y.A., et al. Risk factors for osteoporosis in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Osteoporos Int* 2012;23(7):1921–9. DOI: 10.1007/s00198-011-1821-9. PMID: 22057549.
 44. Chow E.J., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Pediatr* 2007;150(4):370–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.11.036. PMID: 17382112.
 45. Caiozzo V.J., Giedzinski E., Baker M. et al. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res* 2010;174(5):582–9. DOI: 10.1667/RR2190.1. PMID: 20726709.
 46. Leyko W., Bartosz G. Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986;49(5):743–70. PMID: 3009342.
 47. Gawade P.L., Hudson M.M., Kaste S.C. et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2014;10(4):249–62. PMID: 25403639.
 48. Van Dijk I.W., Oldenburger F., Cardous-Ubbink M.C. et al. Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):370–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.016. PMID: 20137867.
 49. Green D.M., Kun L.E., Matthay K.K. et al. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1083–94. DOI: 10.1002/pbc.24487. PMID: 23418018.
 50. Petryk A., Polgreen L.E., Zhang L. et al. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of young age at transplant. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(2):258–3. DOI: 10.1038/bmt.2013.156. PMID: 24121211.
 51. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;117(2):578–85. DOI: 10.1542/peds.2005-2822. PMID: 16452385.
 52. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1239–47. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.5511. PMID: 23382474.
 53. Benmiloud S., Steffens M., Beauoye V. et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;74(4):241–50. DOI: 10.1159/000313397. PMID: 20395671.
 54. Le Meignen M., Auquier P., Barlogis V. et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* 2011;118(6):1481–9. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332866. PMID: 21596857.
 55. Kun L.E. General principles of radiation oncology. Eds.: P.A. Pizzo, D.G. Poplack. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2011. Pp. 406–425.
 56. Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120(6):1165–74. DOI: 10.1182/blood-2012-05-378943. PMID: 22730540.
 57. Shamberger R.C. Cooperative group trials in pediatric oncology: the surgeon's role. *J Pediatr Surg* 2013;48(1):1–13. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.068. PMID: 23331786.
 58. Nieder M.L., McDonald G.B., Kida A. et al. National cancer institute-national heart, lung and blood institute/pediatric blood and marrow transplant consortium first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(11):1573–84. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.09.013. PMID: 21963877.

Вклад авторов

О.А. Тихонова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Н.Ю. Крутикова, А.Ф. Карелин, Е.В. Жуковская, А.Г. Румянцев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Tikhonova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

N.Yu. Krutikova, A.F. Karelin, E.V. Zhukovskaya, A.G. Rumyantsev: study design development, reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Тихонова/O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0003-0927-6786>

Н.Ю. Крутикова/N.Yu. Krutikova: <http://orcid.org/0000-0003-0900-078x>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.04.2018. Принята к публикации: 14.11.2018.

Article received: 06.04.2018. Accepted for publication: 14.11.2018.