

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Оренбургский государственный медицинский  
университет»

**«Отдаленные последствия  
противоопухолевого лечения  
злокачественных новообразований у детей,  
индивидуальный подход в разработке  
персонализированных программ  
медико-психологической и социальной  
реабилитации пациентов, излеченных от  
онкологического заболевания в детском  
возрасте»**

Методические рекомендации по диспансерному  
наблюдению

г. Оренбург

2020 г.

Работа выполнена в рамках реализации грантового проекта Президента Российской Федерации по развитию гражданского общества 2019 года «Разработка персонализированных программ реабилитации пациентов, излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте» при инициативном участии Оренбургской областной общественной организации родителей детей, больных злокачественными заболеваниями «ОРЕНОНК», председатель правления Захарова Татьяна Николаевна

**Автор Сидоренко Людмила Васильевна**, кандидат медицинских наук, врач- детский онколог высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, сотрудник отдела организации научной деятельности подведомственных учреждений, осуществляющих научные исследования и разработки Департамента науки, инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Автор выражает искреннюю благодарность коллегам, оказавшим помощь в реализации проекта**

Главному врачу ГАУЗ «ГКБ им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга А.В.Карпецу

Главному врачу АО Санатория «Дубовая роща», г.Оренбург В.В. Акопян

**Рецензент Вялкова Альбина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения Высшего образования « Оренбургский государственный медицинский университет»

**Рецензент Жуковская Елена Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, врач- детский онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделом изучения поздних эффектов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Злокачественные новообразования являются одним из определяющих факторов инвалидизации детского населения, обуславливая необходимость решения обществом сложных психологических и экономических вопросов Достижения в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями с выживаемостью 70–95 % привели к накоплению популяции пациентов-инвалидов с серьезными органическими и функциональными отклонениями здоровья. Успех в лечении раковых заболеваний у детей достигнут благодаря мультимодальному подходу, связанному с комбинированной химиотерапией, лучевой терапией, оперативной хирургией и повышением опыта сопроводительного лечения. Проблемы со здоровьем, развивающиеся через много лет как результат лечения рака известны как поздние эффекты. Несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости от

детского рака в течение периода от пяти до двадцати лет после лечения, приблизительно три четверти излеченных от детского рака имеют по крайней мере одно, если не больше хронических заболеваний, связанных либо с последствиями основного заболевания либо с терапевтическими воздействиями по поводу него. Частотные характеристики контингента излеченных от детского рака пациентов влияют на эпидемиологические показатели популяции в целом. Исследователями Американской ассоциации по изучению рака была использована база данных регистров 26 онкологических центров по всей территории США и Канады для обработки информации по целому ряду неблагоприятных последствий лечения детского рака. При изучении распространенности ежегодный прирост лиц, имеющих ремиссию злокачественного новообразования более 5 лет, составил в среднем около 10 тысяч [1]. В настоящее время нет должной оценки частотных характеристик популяции лиц излеченных от опухолевого заболевания в детском возрасте, к 2020 году число выживших приближается к полумиллионному рубежу, из них 83,5% - пациенты со сроками наблюдения более 5 лет после установления диагноза [2]

В Российской Федерации так же неуклонно растет число онкологических больных излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте, состоящих на учете в онкологических диспансерах и кабинетах, в том числе лица репродуктивного и трудоспособного возраста, которые нуждаются в определении своего статуса. Большинство из них считается излеченными, однако интерес к долгосрочному здоровью выживших возрастает. По данным Национального института рака (NCI) США около 70% пациентов указанного контингента имеют легкую или умеренную формы хронических заболеваний, около 30%, имеют тяжелую форму или угрожающие жизни хронические заболевания. В Соединенных Штатах в рамках программы Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program было проведено изучение показателей распространенности, заболеваемости и смертности в данной популяции за 20-летний период. Изучались следующие параметры: наличие хронических заболеваний, соматические, нейрокогнитивные дисфункции, снижение качества жизни (общее состояние здоровья, психическое здоровье, функциональные нарушения, функциональные ограничения, боль, и страх / беспокойство и т. д). Распространенность любого хронического заболевания среди них колебалась в диапазоне от 66% (в возрасте 5-19 лет) до 88% (40-49 лет) [3]. Пациенты, излеченные от рака в детском возрасте в восемь раз чаще, чем их сиблинги, не имеющие злокачественных новообразований, развивают тяжелые, угрожающие жизни хронические заболевания, а 25% имеют три или более проблемы со здоровьем. С увеличением возраста увеличивается число отклонений в состоянии соматического здоровья. Психическое здоровье, как правило, относительно стабильно - нейрокогнитивные дисфункции выставленные в процессе наблюдения и по окончании лечения, остаются без особой динамики [3].

Исследование выживаемости в течение последних трех десятилетий продемонстрировали устойчивую связь между специфическим лечебным воздействием и неблагоприятными исходами такими как кардиореспираторные

дисфункции, эндокринопатии, вторые опухоли, нейросенсорные расстройства и др. [4].

Противоопухолевые препараты и облучение поражают как опухолевые клетки, так и здоровые ткани в период развития гомеостатических систем (клеточной, иммунной, нервной, эндокринной).

**В таблице №1** представлена вовлеченность различных органов и систем и потенциальный эффект развития патологических процессов организма как следствие противоопухолевого лечения в отдаленном периоде.

В рамках проекта изучения состояния здоровья пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте, в отдаленном периоде наблюдения, изучался опыт зарубежных стран. Собственный опыт ограничился небольшой группой наблюдения: 26 участников, излеченных от злокачественного новообразования (основная группа), 26 участников практически здоровых детей (контрольная группа), в том числе 8 сиблингов, в 1 случае родственник 2 линии идентичный по возрасту и полу (двоюродный брат), в одном случае идентичный по фоновому заболеванию участник (с-м Дауна). Выделение сиблингов предполагало минимизацию различий, связанных с генетическими особенностями и образом жизни (особенности питания, физические нагрузки, экология). В 16 случаях контрольную группу составили идентичные по полу и возрасту дети и молодые взрослые. Проводилась комплексное изучение состояния соматического здоровья, психологический дисфункций у детей основной и контрольной группы, сравнительный анализ выявленных отклонений, результативность медикаментозной коррекции, психологического тренинга, физической и социально-педагогической реабилитации.

### ***Сердечно-сосудистая система.***

Сердечно-сосудистые осложнения являются одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности в результате терапии детского рака в отдаленном периоде наблюдения. [7]. Выжившие пациенты подвержены 15-кратному увеличению риска развития застойной сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с возрастной группой контроля. [8]. Хроническая сердечная недостаточность часто развивается спустя годы после прекращения терапии. Важными факторами риска развития кардиотоксичности являются возраст менее 5 лет на момент проведения терапии и доза лучевой терапии на область сердца более 30 Гр. Важно знать, что вероятность развития кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности возрастает по мере увеличения длительности интервала от момента проведения лечения [9, 10]. Прогноз у таких пациентов плохой - 5-летняя общая выживаемость составляет менее 50%. [7,11,12]. Известен дозозависимый эффект антрациклиновых препаратов в развитии хронической сердечной недостаточности [9,10]. С увеличением продолжительности жизни пациентов стали появляться сообщения о развитии ХСН после применения низких доз антрациклинов (менее 150мг/м<sup>2</sup>). Напротив, у ряда пациентов даже более высокие дозы не вызывали сердечных нарушений. Это

позволило рассмотреть вопрос о возможности индивидуальной изменчивости фармакодинамики антрациклиновых препаратов, что, безусловно, оказывает влияние на риск развития кардиотоксических эффектов [7]. Было выявлено, что замена некоторых нуклеотидов в структуре гена может изменить метаболические пути антрациклинов. Например гомозиготность по аллелю G карбонильной редуктазы-3 (CBR3) способствует увеличению риска кардиомиопатии, связанной с низкой и умеренной дозой антрациклиновых препаратов (1-250 мг / м<sup>2</sup>), [6]. В последующем предстоит оценить роль генетических модификаторов ранней и поздней кардиотоксичности ассоциированной с модификацией гена SLC28A3. [13] Определение генного полиморфизма может быть важным для осуществлению целевых стратегий первичной профилактики застойной сердечной недостаточности.

По нашим данным изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в 92,3% отмечались у пациентов основной группы, против 15,4 % контрольной группы. Миокардиодистрофия, подтвержденная результатами инструментальных исследований, с последующей консультацией кардиолога имела место у пациентов основной группы, причем снижение сократительной способности миокарда, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия отмечались в единичных случаях. В обеих группах с одинаковой частотой регистрировался синдром дисфункции синусового узла: у пациентов основной группы как проявление миокардиодистрофии, у пациентов контрольной группы как проявление вегетативной дистонии.

### ***Респираторная система***

В отдаленном периоде наблюдения после облучения легких, применения конкретных, химиотерапевтических препаратов (блеомицин), оперативных вмешательств, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) возрастает угроза дыхательной функции выживших пациентов. Легочные осложнения: ХОБЛ, легочный фиброз и спонтанный пневмоторакс являются редкостью и проявляются, зачастую, в виде субклинических форм, выявляемых при визуализации или выполнении функциональных проб [14]. Облучение легких, напротив, приводит к выраженной легочной дисфункции, связанной с сокращением объема легких, нарушением динамического соответствия и деформации как легких, так и грудной стенки [15]. Степень нарушения напрямую связана с дозой облучения и объемом легких. Например, уменьшение РД с 1,8 Гр до 1,5 Гр снижает риск легочных дисфункций. [16,17]. Среди респираторных проявлений, связанных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток ведущим является облитерирующий бронхиолит с или без организации пневмонии, диффузных альвеолярных повреждений. Интерстициальная пневмония может возникнуть в качестве компонента этого синдрома, как правило, между 6 и 12 месяцами после трансплантации. Возможны кашель, свистящее дыхание, однако большинство пациентов не демонстрируют никаких симптомов [18,19,20]. Легочные осложнения в отдаленном периоде могут усугубляться курением сигарет или других веществ, хотя распространенность курения

среди выживших от рака детства, как правило, ниже, чем среди населения в целом [21]. По нашим данным хронических изменений со стороны респираторного тракта не было зафиксировано, возможно это связано с бессимптомным течением или с малой выборкой пациентов и относительно коротким периодом наблюдения.

### *Эндокринная система*

Эндокринные нарушения в отдаленном периоде после терапии рака включают проблемы с ростом, весом, нарушением полового созревания, функцией половых желез, снижением минеральной плотности костей, дисфункцией щитовидной железы и надпочечников [22]. Было обнаружено, что 57,6% пациентов излеченных от детского рака в последующем развивают одно заболевание эндокринной системы, 22,7% имеют множественные эндокринные расстройства: избыточный вес (31%), нарушение функции половых желез (25,2%) и нарушения роста (19,4%), снижение минеральной плотности кости [23,24]. Хирургия, лучевая терапия, химиотерапия, как компоненты комплексного лечения злокачественного новообразования, негативно отражаются на функции гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез, что ставит под угрозу репродуктивную функцию излеченных от детского рака пациентов. Облучение тазовой области, гонад или всего тела при кондиционировании у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток является ведущим фактором риска бесплодия у мужчин. Герминативный эпителий является более чувствительным к облучению и повреждается при гораздо более низких дозах (<1 Гр), чем клетки Лейдига (20-30 Гр).. Снижение количества сперматозоидов можно увидеть через 3 до 6 недель после облучения. В зависимости от дозы облучения восстановление может занять от 1 до 3 лет. Необратимая недостаточность зародышевых клеток может происходить при облученной дозе 2 Гр - 4 Гр. [25].

Использование при лечении тестикулярного рецидива острого лимфобластного лейкоза высоких доз облучения (24 Гр) приводит к полному бесплодию пациентов [26]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, как правило, проводится при рецидивах или рефрактерных формах злокачественных новообразований. Предшествующая лучевая терапия, лечение алкилирующими агентами может давать дополнительные риски. Возраст пациента при лечении также влияет на риск повреждения половых желез. Мальчики и подростки, получавшие высокие дозы циклофосфида, как правило, могут поддерживать функцию клеток Лейдига и продукцию тестостерона, однако необратимое повреждение зародышевых клеток является достаточно распространенным явлением [27].

Комплексное лечение злокачественных новообразований у девочек так же оказывает влияние на репродуктивную функцию: хирургическое лечение (удаление яичников), лучевая терапия (облучение гипоталамо-гипофизарной области или яичников), химиотерапия (алкилирующие агенты, прокарбазин), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В целом, девочки способны поддерживать функции половых желез при более высоких суммарных дозах алкилирующих агентов,

чем мальчики. Большинство выживших женщин приспособлены к комбинированной химиотерапии и могут сохранить или восстановить функцию яичников [28-30]. Тем не менее, риск дисфункции яичников и преждевременной менопаузы является существенным, особенно в комбинации химиотерапии с облучением. Частота радиационного повреждения яичников при облучении брюшной полости зависит от возраста во время облучения и облученной дозы. Яичники молодых лиц, более устойчивы к радиации, ввиду большего количества примордиальных фолликулов. Облучение в дозах 20 Гр или больше связано с высоким риском дисфункции яичников: 71% женщин не выходит в период полового созревания, а 26% имеют преждевременную менопаузу. Лучевая терапия парааортальных и подвздошных лимфатических узлов может повлиять на функции половых желез как у мужчин и женщин. Сопутствующая химиотерапия с алкилирующими агентами, такими как циклофосфамид и особенно прокарбазин обладающих синергическим действием, может привести к преждевременной менопаузе и бесплодию. [31].

По наши данным поражение эндокринной системы отмечено у 61,5% пациентов основной группы и 7,7 % (n-2) у пациентов контрольной группы. Причем в основной группе спектр поражения включал помимо поражения щитовидной железы, метаболический синдром, задержку физического развития, нарушение функции гонад и снижение толерантности к глюкозе. В контрольной группе у пациентов отмечалась гиперплазия щитовидной железы без нарушения функции. Медиана появления признаков дисфункции щитовидной железы составила 6 лет (диапазон 2-11). Минимальные сроки были зарегистрированы у пациентов, получавших комплексную терапию по поводу гистиоцитоза Лангерганса (применение высоких доз метатрексата, облучение головного мозга в возрасте до 3 лет), максимальные - у пациентов, получавших противоопухолевое лечение алкилирующими агентами в возрасте до 5 лет, без облучения (промиелоцитарный, острый миелобластный лейкоз). Примечательно, что у 2 пациентов с диагнозом ретинобластома, получавших в возрасте до 3 лет облучение в СОД 40 Гр и более, при ежегодном УЗ-контроле изменений со стороны щитовидной железы не было зафиксировано. В 38,5% случаев зарегистрированы эндокринные дисфункции, затрагивающие 2 и более системы: дисфункция щитовидной железы в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гипоталамической дисфункцией. Гипоплазия гонад в сочетании с дисфункцией щитовидной железы отмечена у 46% мальчиков. У 50 % девочек отмечались нарушения становления репродуктивной функции (дисменорея, синдром ускоренного пубертатного периода), диагноз выставлен гинекологом на основании клинических симптомов по обращаемости.

### ***Желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарная система***

Многокомпонентная химиотерапия, лучевая терапия, локальная хирургия могут вызвать косметические и функциональные нарушения в полости рта и зубов. Аномалии развития зубов включают отсутствие развития зубов, гиподонтию, микродонтию, гипоплазию эмали и корневые пороки развития [32, 33-35]. Чем моложе

пациент, реципиент гемопозитических стволовых клеток, тем, более серьезно нарушается формирование лицевого скелета. Это пациенты высокого риска по формированию челюсто-лицевого дисморфизма, что требует тесного наблюдения и надлежащих мер [36]

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта, связанные с лечением по поводу злокачественного новообразования, включают в себя нарушение моторики, хронические воспалительные процессы, последующие злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Риск развития тяжелых осложнений таких как некроз, язвы, стеноз или перфорация с клиническими проявлениями в виде болевого синдрома, мальабсорбции, рецидивов кишечной непроходимости, перфорации и генерализованной инфекции напрямую связан с облучением органов брюшной полости. [37-39]. В целом, фракционированные дозы от 20 Гр до 30 Гр, как правило, не приводят к отдаленным осложнениям. Дозы выше 40 Гр вызывают непроходимость кишечника или хронический энтероколит [40]. Печеночные дисфункции в результате терапии рака детства, проявляются, в основном, в качестве острой токсичности при лечении основного заболевания. [41]. В отдаленном периоде, зачастую, имеет место бессимптомное повышение печеночных ферментов в сыворотке крови: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы. Тем не менее, риск развития цирроза печени у выживших пациентов в девять раз выше в сравнении с контрольной группой родственников [42].

По нашим данным абдоминальные боли различной степени интенсивности регистрировались у всех пациентов, что явилось причиной обращения за медицинской помощью к участковому педиатру и гастроэнтерологу. В обеих группах отмечено поражение желудочно-кишечного тракта.: в основной- 61,5% , в контрольной- 30,1% . Диагноз патологии ЖКТ выставлен врачом-гастроэнтерологом на основании клинических данных и дополнительных методов обследования. В большинстве случаев был диагностирован поверхностный гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, функциональные нарушения моторики ЖКТ, аномалии развития желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы. Дуодено-гастральный рефлюкс, гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, полип желчного пузыря, гастроптоз отмечались только у пациентов основной группы. Во всех случаях диагноз хронического гастрита и рефлюксной болезни был подтвержден результатами эзофагогастродуоденоскопии. Кроме этого, у пациентов основной группы с большей частотой встречались УЗ-изменения печени по типу нарушения структуры, причем изменения лабораторных показателей в виде повышения уровня печеночных ферментов отмечены только в одном случае у пациента с сопутствующей абдоминальной формой болезни Вильсона- Коновалова.

### ***Опорно-двигательная система***

Опорно-двигательный аппарат растущих детей и подростков уязвим для эффектов комплексного лечения опухолевого заболевания. Отдаленные последствия включают в себя: аномальное развитие костной ткани или роста мышц, деформацию и



функциональные потери, связанные с ампутацией конечности, остеонекроз, остеопороз, переломы, изменения состава тела (ожирение, потеря мышечной массы). В то время как эти отдаленные последствия обсуждаются индивидуально, важно помнить, что компоненты опорно-двигательного аппарата являются взаимосвязанными. Например, гипоплазия в группе мышц может негативно повлиять на функцию длинных костей, а приобретенная дисфункция может впоследствии привести к остеопорозу. При лучевой терапии ингибирование нормального роста костей, нарушение роста и развития мышц, имеет возрастной и дозозависимый характер, особенно у детей, получавших облучение в возрасте до 5 лет в суммарной облученной дозе 20 Гр и более [43-47].

Поражение мягких тканей орбиты является наиболее распространенным осложнением лучевой терапии при программном лечении ретинобластомы и рабдомиосаркомы с локализацией в области шеи и [3,48,49, При краниальном облучении при лечении острого лимфобластного лейкоза и опухолях центральной нервной системы помимо косметического дефекта, связанного с формированием черепно-лицевых аномалий, страдает гипоталамо-гипофизарная система, что приводит к дефициту гормона роста и низкорослости во взрослом состоянии. [50-54], [7].

Остеонекроз (асептический некроз) является хорошо известным и распространенным осложнением лечения гематологических опухолей в результате применения кортикостероидов, в большей степени дексаметазона [5]. По некоторым данным распространенность этого осложнения в популяции колеблется от 1 до 22% [55]. Не исключено, что одним из факторов повышающих риск развития остеонекроза является одновременный прием дексаметазона, метотрексата и аспарагиназы [45,56].

Остеопороз и риск развития переломов связаны с нарушением минерализации костной ткани в результате цитотоксического действия на остеобласты (метотрексат), деминерализации кости при использовании кортикостероидов для лечения гематологических опухолей. Радиационно-связанные эндокринопатии субоптимальное питание и отсутствие физической активности также приводят к снижению плотности костной ткани. [19,20]. Остеопения является потенциальным осложнением лечения рака у детей, может квалифицироваться как проявление эндокринной дисфункции щитовидной железы, так и как результат побочного действия противоопухолевых препаратов

В нашем исследовании в половине случаев в основной группе 53,8% имели место переломы преимущественно мелких костей конечностей (стопы, кисти), лучевой кости, копчика. У одной трети пациентов основной группы зарегистрировано нарушение осанки 34%, причем в 4 случаях нарушение осанки было результатом укорочения конечности. В основной группе плоскостопие зарегистрировано в 61,5% случаев. В контрольной группе случаев переломов конечностей не было зарегистрировано, в 27 % случаев зафиксировано нарушение осанки, в 38,5% - плоскостопие. Изменения лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена в виде незначительной гиперфосфатэмии, повышения уровня щелочной фосфатазы

минимально в 2 раза максимально в 8 раз, зарегистрировано только у пациентов основной группы. У пациентов контрольной группы изменений лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена не было. У половины пациентов основной группы по результатам остеоденситометрии было зарегистрировано снижение минеральной плотности костей. В контрольной группе остеоденситометрия не проводилась из-за отсутствия показаний.

### ***Выделительная система***

Риск и степень почечной дисфункции зависит от типа и интенсивности терапии. Лечение злокачественных новообразований в детском возрасте предрасполагает к повреждению клубочкового аппарата и тубулярной дисфункции [25]. Применение в программном лечении ифосфамида [57-59] и метотрексата [60,61] является причиной поздней почечной токсичности. Проявления острого или хронического геморрагического цистита связано с облучением тазовых органов и непосредственно с суммарной дозой облучения. Риск радиационного геморрагического цистита является наибольшим среди выживших пациентов, получавших дозы облучения более 30 Гр на всю площадь мочевого пузыря или более 60 Гр на какую-либо его часть мочевого. Отдаленными последствиями геморрагического цистита или лучевой терапии может быть фиброз мочевого пузыря или его контрактура [55]. Хирургические вмешательства, опухолевая инфильтрация, могут нарушать иннервацию мочевого пузыря и негативно влиять на формирование нормальных механизмов мочеиспускания. В нашем исследовании изменения со стороны мочевой системы были зарегистрированы в 19,2% случаев у пациентов основной группы, в большинстве случаев они были связаны с транзиторными изменениями в анализах мочи, в основном оксалурией. Изменений со стороны мочевой системы у пациентов контрольной группы не было.

### ***Иммунная система***

В нашем исследовании иммунологические нарушения по типу вторичного иммунодефицитного состояния были зарегистрированы в 34,5% случаев пациентов основной группы, по типу транзиторной дисиммуноглобулинемии в 26,9% случаев пациентов контрольной группы. Основанием для исследования иммунограммы в основной группе послужила высокая заболеваемость респираторными инфекциями более 6 раз в году, максимально ежемесячно. Все пациенты консультированы иммунологом,

### ***ЦНС и нейрокогнитивный дефицит***

Нейрокогнитивные осложнения могут возникнуть в результате хирургического вмешательства, облучения головного мозга, системной терапии высокими дозами метотрексата или интратекального введения химиопрепаратов. Дети с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, злокачественные новообразования головного мозга имеют высокий риск нейрокогнитивных нарушений.

Краниальное облучение приводит к нейрокогнитивному дефициту, который, как правило, становится очевидным в течение 1-2 лет после завершения терапии, и может иметь прогрессирующий характер [63,64]. У детей отмечаются сложности в обработке полученной информации, нарушение внимания и исполнительных функций (рабочая память, резоны, гибкость в принятии решений, планирование и исполнение), что в конечном итоге приводит к нарушению академической успеваемости, к трудностям социальной и профессиональной адаптации во взрослой жизни [65]. Нейрокогнитивные и поведенческие последствия перенесенного лечения диагностируются спустя годы и десятилетия после прекращения лечения. В соответствии с современными протоколами снижение дозы облучения головного мозга у детей с ОЛЛ, модификация полей облучения у детей с опухолями головного мозга привело к снижению распространенности и тяжести нейрокогнитивных нарушений. [66-68]. Связь нейрокогнитивных осложнений с химиотерапией менее установлена. Описанные дефициты, ограничиваются снижением внимания, нарушением исполнительных функций [68, 69]. Для многих излеченных от детского рака пациентов, нейрокогнитивный дефицит может повлиять на возможность участвовать в общественной жизни, в том числе в трудоустройстве, профилактической направленности в отношении собственного здоровья (физическая активность, посещение стоматолога и т.д.) [70,71]. Этиологию многих поведенческих реакций определить, будет сложно, однако все более становится ясно, что излеченные от детского рака пациенты требуют динамического наблюдения за нейрокогнитивными нарушениями и разработки коррекционных мероприятий до развития дополнительных побочных психологических и медицинских осложнений. В нашем исследовании поражение центральной нервной системы отмечалось в- 77 % случаев у пациентов основной группы против 15,4 % у пациентов контрольной группы. В обеих группах ведущим клиническим проявлением был цереброастенический синдром, в ряде случаев как проявление вегетативной дистонии и артериальной гипертензии. В обеих группах различий в частоте отягощающих перинатальных органических поражений головного мозга не было отмечено.

### ***Последующие неоплазии***

Выжившие от детского рака находятся в опасности для развития последующих злокачественных новообразований [72-76]. Этот риск приблизительно в 10 раз выше, чем в общей популяции, что представляется важным, в связи с увеличением числа выживших от рака. [77]. Вторая опухоль, развившаяся в результате лечения, является ведущей причиной смерти в долгосрочном периоде. Важно отметить, что выжившие, при первом эпизоде последующей неоплазии находятся в зоне особо высокого риска множественных случаев новообразований, в течение последующих 20 лет. Риск заболеваемости другой формой злокачественного новообразования составляет 47% [11]. Как правило, это солидные опухоли, рак молочной железы, опухоли щитовидной железы, кожи и злокачественные опухоли головного мозга. Существует отчетливая связь вышеперечисленных опухолей с радиационным воздействием, которое характеризуется латентным периодом превышающим 10 лет [5]. Последующие

опухоли, такие как лейкоз, ассоциированный со специфическим лечением (миелоидные формы или МДС) отличаются более коротким временем ожидания - обычно менее 10 лет с момента постановки диагноза первичного рака, что связано с применением алкилирующих агентов и / или производных топоизомеразы II на этапе химиотерапии [5]. Недавние исследования увеличили возможность изучения генетической предрасположенности в качестве модификатора риска развития второй опухоли. Исследователи нашли два фрагмента на хромосоме 6p21, связанных с радиационно-индуцированными вторыми опухолями у выживших после лечения лимфомы Ходжкина. Хотя эти выводы требуют дальнейшей проверки, они дают возможность изучения новых позиций, которые могут помочь в выработке прямых стратегий профилактики у выживших пациентов при высоком риске вторичных радиационно-индуцированных новообразований. Хорошо известно, что облучение во многом способствует риску развития вторых солидных опухолей, появляются данные, что химиотерапия может дополнительно изменить возросший риск с течением времени [79].

По нашим данным за 15 летний период наблюдения диагноз последующей неоплазии был выставлен у 1,2 % ( n-5) пациентов от числа всех детей, состоящих на учете в региональном регистре. Показатель несколько ниже, чем у других авторов (2-4 %). Возможно, это связано с миграцией за пределы региона или с недооценкой данных о второй опухоли уже у взрослого пациента. В трех случаях последующая неоплазия была представлена раком щитовидной железы - у пациентов с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, ретинобластома, опухоль ЦНС выставленными в возрасте 18, 12 лет и 22 года с периодом ремиссии 7 , 9, 10 лет соответственно. Все пациенты получали облучение головы в СОД 18Гр-42гр. В одном случае имел место рак волосистой части головы, после краниального облучения по поводу острой лимфобластной лейкемии в другом развитие доброкачественной менингеомы у пациента после комплексного лечения злокачественного новообразования ЦНС. Все пациенты были прооперированы, на момент написания методических рекомендаций живы. [80]. В основную группу исследования ни один из пациентов с последующей неоплазией не был включен.

Необходимость изучения многоуровневой системы факторов по снижению и коррекции хронических заболеваний и психологических дисфункций, смягчению многих осложнений противоопухолевого лечения указанного контингента пациентов в отдаленном периоде не вызывает сомнения. Развитие системы комплексной медико-психолого-социальной реабилитации и диспансерного наблюдения больного ребенка, особенно актуально в нашей стране, где система адаптации детей-инвалидов к сложным и постоянно меняющимся социальным условиям только начинает складываться

**В таблице №2** представлен перечень необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования для ранней диагностики нарушений соматического статуса в процессе диспансерного наблюдения.

Под излечением в настоящее время следует понимать не только клиническое выздоровление больных, но и качественную жизнь их после выздоровления, включая социальное и психологическое функционирование. Запланированное наблюдение и междисциплинарное взаимодействие специалистов, скрининг отклонений в состоянии соматического и психологического здоровья, соответствующее коррекционное, в том числе превентивное лечение, изменение образа жизни могут минимизировать краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты терапии, уменьшить риск сопутствующих заболеваний, улучшить выживаемость и в конечном итоге повысить качество жизни излеченных от онкопатологии пациентов [81].

**В таблице №3** представлен перечень специалистов междисциплинарной бригады и примерный перечень лекарственных препаратов для коррекции имеющихся и вероятных нарушений в состоянии здоровья пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в отдаленном периоде.

Персонализированные программы реабилитации - залог эффективного восстановительного лечения пациентов. Эффективность реабилитации основывается на анализе результатов реализации индивидуальной программы реабилитации и заключается в оценке изменений в рамках отдельного статуса (соматического, психологического, социального педагогического).

В нашем исследовании медикаментозная реабилитация у пациентов, излеченных от онкологического заболевания в раннем возрасте, заключалась в назначении кардиотрофических препаратов (карнитин, предуктал, магне-В6, коэнзим Q) в возрастных дозировках в течение 1-1,5 месяцев, назначении гипотензивных препаратов (капотен), фитотерапии (мочегонный сбор трав) при артериальной гипертензии. Для улучшения нейротрофических функций назначался пантогам и пентоксифиллин в возрастных дозировках в течение 1 месяца. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта выполнялись рекомендации по диете, пациенты получали минеральную воду «Нарзан», за 15-20 мин. до еды, 3-4 раза в сутки в течение 1 месяца. При ГЭРБ назначалось медикаментозное сезонное профилактическое лечение (ингибиторы протонной помпы- омез, антациды-альмагель, альгинаты-гевискон, блокаторы дофаминовых рецепторов- метоклопрамид, адсорбенты-смекта) амбулаторно а при госпитализации в реабилитационное отделение - парафиновые аппликации на область эпигастрия. Для минимизации последствий токсико-специфического поражения гепатобилиарной системы. назначаются гепатопротекторы (эссенциале-форте, эсливер, гептрал). При экзокринной недостаточности функции поджелудочной железы назначаются ферментные препараты (креон, мезим-форте). Для профилактики остеопении назначаются препараты кальция и витамин Д2 в возрастных дозировках, при нарушении функции почек-канефрон.

В рамках психолого-социально-педагогической реабилитации в процессе психологического тренинга групповой и индивидуальной работы психологов улучшаются показатели концентрации и устойчивости внимания, планирования и контроля деятельности. В нашем исследовании, у пациентов, излеченных от

онкологического заболевания отмечался средний темп деятельности, а при увеличении когнитивной нагрузки отмечались снижение работоспособности и общего тонуса, быстрая утомляемость, эмоциональное истощение.

При анализе протекания социально-психологических процессов и общих способностей большинство пациентов, излеченных от онкологического заболевания демонстрируют выраженный интерес к конструктивному характеру взаимодействия в социальной среде. У большинства исследуемых при групповой стратегии деятельности повышается включенность в работу. Однако, в отличие от здоровых участников, коммуникации пациентов, излеченных от онкологического заболевания пассивны, безинициативны, ведущей стратегией является ориентация на действия других участников.

Реабилитация ребенка с онкологическим заболеванием органически связана с профилактикой инвалидности, чем раньше начата реабилитация, и чем она эффективнее, тем больше вероятность достичь максимальной реализации физического, интеллектуального и социального потенциала ребенка. Собственное исследование показало необходимость развития специализированной реабилитационной службы в регионах, поскольку только 26,8% пациентов получают восстановительное лечение на местах. Это данные получены при анкетировании 2200 респондентов из 24 регионов Российской Федерации. По мнению респондентов это связано с финансовыми трудностями поездки в специализированный реабилитационный центр федерального уровня, отрывом от семьи, отсутствием возможности обучения в соответствии с намеченной программой. [82].

### ***Заключение***

Важно отметить, что большая часть данных, о состоянии здоровья пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте, является результатом лечения детей до начала 2000 годов. На сегодняшний день клинические рекомендации по наблюдению за лицами, пережившими терапию по поводу злокачественной опухоли в детском возрасте, в нашей стране не совершенны. Будущие исследования должны оценить долгосрочное воздействие повреждающих факторов в результате снижения интенсивности терапии для многих детских злокачественных опухолей, таких как острый лимфобластный лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, и некоторые злокачественные опухоли ЦНС, такие как медуллобластома [73]. Персонализированные программы терапии злокачественных новообразований - залог эффективного лечения пациентов. Запланированное наблюдение специалиста, скрининг угрожающих состояний, соответствующее лечение и изменение образа жизни могут минимизировать краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты терапии, уменьшить риск сопутствующих заболеваний, улучшить выживаемость и качество жизни излеченных пациентов.

## Использованная литература

1. Saro H. Armenian and Leslie L. Robison Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects *Current Opinion in Pediatrics*: February 2013 - Volume 25 - Issue 1 - p 16–22
2. Chaya S. Moskowitz, Kevin C. Oeffinger Predicting Adverse Health Outcomes in Long-Term Survivors of a Childhood Cancer, *Children* 2014, 1(2), 63-73
3. Siobhan M. Phillips et al. Survivors of Childhood Cancer in the United States: Prevalence and Burden of Morbidity *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 24(4); 653–663. ©2015 AACR.
4. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22:4979–4990.
5. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94:525–533.
6. Тимаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластомами и другими онкологическими заболеваниями. Авто- реф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. [Timakov A.M. Late cardiotoxic effects of chemoradiation therapy in children with hematological malignancies and other cancers. Dissert. PhD. M., 1994. (In Russ.)].
7. Герасимова О.А., Шапочник А.П., Климушкин А. В., Сидоренко Л. В. Вторичные опухоли у пациентов, излечившихся от злокачественных новообразований в детском возрасте. Материалы Конгресса SIOP Asia, 2016.
8. Сабирова А. В., Жуковская Е. В., Башарова Е. В. Качество жизни как критерий эффективности лечения // *Иероглиф*. — 2005.— Т. 8, № 27. — С. 1035–1038.
9. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Миронова Е.В., Митраков Н.Н., Мирошкин Р.Б., Щеглова Д.Д., Румянцев А.Г. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология. 2015. Т. 10. № 1. С. 7-15.