



АНАЛИЗ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ

© А.В. Петриченко¹, Е.А. Букреева¹, П.А. Романов¹, О.А. Тиганова², Н.М. Иванова¹,
А.А. Очкуренко³, А.И. Снетков³, О.В. Кожевников³, А.К. Морозов³

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы», Москва;

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Поступила: 25.10.2018

Одобрена: 14.12.2018

Принята: 05.03.2019

Обоснование. Выжившие после заболевания злокачественными опухолями костей дети подвержены риску возникновения ортопедических последствий, связанных с многокомпонентным противоопухолевым лечением. Раннее выявление и ортопедическая коррекция неблагоприятных последствий необходимы для обеспечения приемлемого качества жизни и хорошей социальной адаптации пациентов.

Цель — улучшение качества жизни детей, перенесших саркомы костей.

Материал и методы. Ортопедическое обследование было проведено 46 детям, жителям города Москвы — 22 (47,8 %) мальчикам и 24 (52,2 %) девочкам. Средний возраст пациентов на момент ортопедического осмотра составил $15,09 \pm 0,65$ года (от 6,0 до 23,0 года, $SD = 4,42$). Период наблюдения от начала лечения до 01.06.2017 составил от 22 до 216 месяцев, в среднем — $102,29 \pm 7,51$ месяца ($SD = 50,96$). Специальное противоопухолевое лечение соответствовало морфологической форме опухоли и включало полихимиотерапию, оперативное вмешательство в случае операбельности опухоли и лучевую терапию при саркоме Юинга. Степень тяжести мышечно-скелетных последствий оценивали по шкале CTCAE Version 4.0.

Результаты. У всех обследованных детей, находящихся в периоде ремиссии заболевания костными саркомами, были выявлены ортопедические последствия. У пациентов, перенесших костные саркомы, преобладала II степень тяжести ортопедических последствий — 91 (42,9 %) случай, IV степень — паралич, переломы, требующие хирургического вмешательства, и лейкопения отмечены в пяти (2,5 %) случаях. Смерть (V степень) от генерализованного фиброза соединительной ткани наступила в одном случае у ребенка с лейкемией (второй опухолью). Менее пяти последствий отмечено у 32 (69,6 %) обследованных, более пяти — у 14 (30,4 %). Среди 14 детей с наибольшим количеством последствий дети, получавшие и не получавшие лучевую терапию, распределились поровну.

Заключение. Развитие ортопедических последствий противоопухолевого лечения у детей, больных костными саркомами, неизбежно в связи с необходимостью применения у них крайне агрессивной тактики лечения, приводящей к существенному повышению выживаемости детей, в том числе с IV стадией болезни. Своевременное выявление и соответствующая коррекция последствий противоопухолевого лечения способствуют сохранению здоровья, повышению социальной адаптации и улучшению качества жизни детей — наиболее социально значимого контингента населения.

Ключевые слова: костные саркомы; противоопухолевая терапия; ортопедические последствия.

MUSCULOSKELETAL SEQUELAE OF CHILDHOOD BONE SARCOMA SURVIVORS

© A.V. Petrichenko¹, E.A. Bukreeva¹, P.A. Romanov¹, O.A. Tiganova², N.M. Ivanova¹,
A.A. Ochukrenko³, A.I. Snetkov³, O.V. Kozhevnikov³, A.K. Morozov³

¹ St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

For citation: *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2019;7(1):57-70

Received: 25.10.2018

Revised: 14.12.2018

Accepted: 05.03.2019

Background. Childhood solid tumor survivors are known to be at risk for serious musculoskeletal late effects that may result in disability, associated with multicomponent antitumor treatment.

Aims. To improve the quality of life of childhood bone sarcoma survivors.

Materials and methods. Forty-six children and adolescents (22 males, 24 females) were treated for primary bone sarcomas (follow-up, 22–216 months). Mean age at orthopedic diagnosis was 15.09 years (range, 6–23 years). Treatment consisted of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy of the initial tumor and metastasis left after induction and/or oncologic surgery and adjuvant chemotherapy. We used the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events for reporting.

Results. The most common grade of late effects observed was grade 2 (91 cases). We observed serious adverse events, that is, grade 4 (life-threatening consequences) in five cases and grade 5 (death related to adverse events) in one. A total of 32 orthopedic patients had fewer than six late effects, while 14 had more than six late effects.

Conclusions. The development of musculoskeletal sequelae is unavoidable in the majority of the survivors due to the need to use them in very aggressive treatment strategies leading to a significant increase in survival. Early diagnosis and orthopedic correction of adverse effects are necessary to ensure an acceptable quality of life and good social adaptation of patients.

Keywords: musculoskeletal; long-term adverse effects; cancer survivors; Ewing sarcoma; osteosarcoma.

Обоснование

Агрессивное многокомпонентное лечение у детей приводит к развитию последствий, связанных не только с анатомо-физиологическими особенностями растущего организма, но и с токсическим действием химиопрепаратов, применением имплантатов, обширными резекциями, уносящими не только пораженную кость, но и окружающие мягкие ткани, и повреждающим действием ионизирующего излучения на ткани. Выжившие после злокачественного заболевания дети подвержены риску возникновения ортопедических последствий, связанных с лечением. К сожалению, до настоящего времени все еще мало изучены осложнения и отдаленные ортопедические последствия органосохраняющего хирургического лечения, а также влияние лучевой терапии и оперативного вмешательства на развитие отдаленных ортопедических последствий.

Проблеме развития поздних ортопедических последствий, существенно влияющих на качество жизни детей, перенесших злокачественные опухоли опорно-двигательного аппарата, уделено недостаточно внимания, в зарубежной литературе представлены лишь единичные публикации по данной теме. В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные изучению ортопедических последствий специального лечения и методов их коррекции, в то время как за рубежом разработаны рекомендации по своевременному выявлению и коррекции нарушений, связанных с действием комплексной терапии [1], но даже в современную классификацию осложнений эндопротезирования у детей [2] включены только два из целого ряда ортопедических последствий. В Российской Федерации исследование проблемы

ортопедических последствий противоопухолевого лечения детей, больных костными саркомами, проведено впервые.

Настоящее исследование проведено с целью улучшения качества жизни детей, перенесших саркому костей, путем выявления неблагоприятных ортопедических последствий, оценки степени их тяжести и соответствующей коррекции.

Методы

Дизайн исследования

В группу исследования вошли 46 детей (жители города Москвы), перенесших противоопухолевое лечение по поводу костных сарком, из числа проходивших контрольное обследование у детского онколога в Московском детском онкологическом кабинете Департамента здравоохранения города Москвы с целью выявления и оценки степени тяжести ортопедических последствий противоопухолевой терапии. Как правило, дети, вышедшие в ремиссию, находятся под наблюдением онколога до достижения возраста 18 лет, что дает возможность проследить катамнез, но не позволяет выявить последствия со стороны опорно-двигательного аппарата, поскольку пациенты не наблюдаются ортопедами поликлиник по месту жительства.

Критерии соответствия

Критерием включения в исследование было наличие у пациентов заболеваний костными саркомами и получение противоопухолевой терапии в детском возрасте. Ортопеды обследовали пациентов, вышедших в ремиссию.

Условия проведения

Исследование проведено в учреждениях, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, в Московском детском онкологическом кабинете Департамента здравоохранения города Москвы и ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период наблюдения от начала лечения до 01.06.2017 составил от 22 до 216 месяцев, в среднем — $102,29 \pm 7,51$ месяца ($SD = 50,96$).

Описание медицинского вмешательства

В исследование были включены 22 (47,8 %) мальчика и 24 (52,2 %) девочки. Средний возраст детей на момент ортопедического осмотра составил $15,09 \pm 0,65$ года (от 6,0 до 23,0 года, $SD = 4,42$). В возрастной группе от 6 до 12 лет было осмотрено 13 (28,3 %) детей, от 13 до 18 лет — 24 (52,2 %), старше 18 лет — 9 (19,6 %) (табл. 1).

Чаще к ортопеду обращались дети старше 13 лет — 33 (71,8 %) ребенка, что объясняется скачком роста, изменением пропорций и массы тела в период с 11 до 18 лет и, как следствие, возникновением неблагоприятных мышечно-скелетных эффектов. Распределение по морфологической форме опухоли: 29 (63,0 %) пациентов перенесли

саркому Юинга, 15 (32,6 %) — остеосаркому, по одному (2,2 %) пациенту было с хондросаркомой левой бедренной кости и рецидивом злокачественной адамантиномы левой малоберцовой кости.

Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости — в 32 (69,6 %) случаях; позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у четырех (8,7 %) пациентов, плоские кости — у трех (6,5 %), прочие кости — у пяти (10,9 %). Внеклеточная локализация костных сарком отмечена у двух (4,3 %) детей: саркома Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли мягких тканей левого бедра и паравертебральная саркома Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли области Th₈. Длинные трубчатые кости были поражены в 51,7 % случаев саркомы Юинга и в 100 % случаев при остеосаркоме и прочих опухолях (табл. 2).

Преобладали дети с ПВ стадией — 20 (45,5 %) случаев (табл. 3).

Протяженность поражения по кости до 8 см была зафиксирована у 12 (27,3 %) детей, более 8 — у 32 (72,7 %), что определило уровень резекции (табл. 4).

Масштаб унесенных мягких тканей определяли по объему мягкотканного компонента опухоли. Средний объем первичной опухоли составил $190,28 \pm 52,84$ см³ (от 0 до 1697,3 см³; $SD = 330,04$), мягкотканый компонент не определялся у де-

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу детей, находящихся в периоде ремиссии костных сарком, осмотренных ортопедом

Возраст	Мальчики		Девочки	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
6–12 лет	5	22,7	8	33,3
13–18 лет	12	54,5	12	50,0
19–23 года	5	22,7	4	16,7
Всего	22	100,0	24	100,0

Таблица 2

Поражение костей в зависимости от морфологической формы опухоли

Кости скелета	Саркома Юинга		Остеосаркома		Прочие	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Длинные трубчатые кости	15	51,7	15	100,0	2	100,0
Позвонки	4	13,8	–	–	–	–
Плоские	3	10,3	–	–	–	–
Прочие кости	5	17,2	–	–	–	–
Внеклеточные	2	6,9	–	–	–	–
Итого	29	100,0	15	100,0	2	100,0

Таблица 3

Распределение детей по стадии заболевания

Стадия	TNM	<i>n</i>	%
IIA	T1N0M0	7	15,9
IIB	T2N0M0	20	45,5
III	T3N0M0	5	11,4
IVA	T1-3N0M1a	7	15,9
IVB	T1-3N1M0-1a, b T1-3N0-1M1b	5	11,4
Итого		44	100,0

Таблица 4

Распределение по протяженности опухолевого поражения

Протяженность, см	Длинные трубчатые кости		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
До 8	4	12,5	3	75,0	1	33,3	4	80,0
Более 8	28	87,5	1	25,0	2	66,7	1	20,0
Итого	32	100,0	4	100,0	3	100,0	5	100,0

Таблица 5

Характеристика пациентов по объему специального лечения

Объем специального лечения	Число пациентов	%
Полихимиотерапия + операция + лучевая терапия	19	41,3
Полихимиотерапия + операция	22	47,8
Полихимиотерапия + лучевая терапия	5	10,9

Таблица 6

Ортопедические последствия

Неблагоприятный эффект	Количество	%
Лимфостаз	1	2,2
Фиброз соединительной ткани	1	2,2
Вывих	2	4,3
Перелом	3	6,5
Парез	13	28,3
Нарушение походки	17	36,9
Деформации	18	39,1
Укорочение конечности	25	54,3
Остеопороз	28	60,9
Сколиоз	31	67,4
Тугоподвижность в суставе	31	67,4
Мышечная (рубцовая) дистрофия	42	91,3

вяти пациентов (19,6 %), был менее 100 см³ — у 17 (37,0 %), более 100 см³ — у 20 (43,5 %).

По распространенности процесса 33 (71,7 %) ребенка имели локализованные костные саркомы, 13 (28,3 %) — диссеминированные.

Специальное противоопухолевое лечение соответствовало морфологической форме опухоли и включало полихимиотерапию (ПХТ), оперативное вмешательство в случае операбельности опухоли и лучевую терапию (ЛТ) при саркоме Юинга (табл. 5).

Оперативное лечение было проведено 41 (89,1 %) пациенту, 21 (45,6 %) ребенок перенес два и более оперативных вмешательства. Лучевая терапия была проведена 24 (52,2 %) детям.

Основной исход исследования

Наблюдение за выжившими пациентами показало, что ортопедические последствия химиолучевой терапии и агрессивной хирургической тактики лечения наблюдались у всех пациентов (табл. 6).

Количество неблагоприятных эффектов специального противоопухолевого лечения варьировало от 1 до 10 у каждого обследованного.

Методы регистрации исходов

Степень тяжести мышечно-скелетных последствий оценивали по шкале CTCAE Version 4.0 [3] (табл. 7).

Таблица 7

Степень тяжести последствий по CTCAE Version 4.0

Последствие	I степень	II степень	III степень	IV степень
Мышечная дистрофия	Незначительная	Средняя	Ограничение самообслуживания	Степень не определяется для данного эффекта
Тугоподвижность	Ограничение объема движений <25 %	Ограничение объема движений >25–50 %	Ограничение объема движений >50 %, контрактура	Степень не определяется для данного эффекта
Сколиоз	<20°; клинически не выявляемый	>20–45°; клинически выявляемый при наклоне вперед	>45°; наличие реберного горба, показана хирургическая коррекция	Степень не определяется для данного эффекта
Остеопороз	Снижение плотности костной ткани по данным рентгенографии	Выраженные изменения костной ткани, перелом	Ограничение самообслуживания, стационарное лечение	Степень не определяется для данного эффекта
Укорочение конечности	Незначительное укорочение, <2 см	Требуется коррекция длины, укорочение от 2 до 5 см	Выраженная разница в длине конечностей, укорочение >5 см; требуется хирургическая коррекция	Степень не определяется для данного эффекта
Деформации	Косметически и функционально незначительная асимметрия	Выраженный косметический и функциональный дефект, можно скрыть одеждой или корригирующими приспособлениями	Выраженный косметический и функциональный дефект, нельзя скрыть одеждой или корригирующими приспособлениями	Степень не определяется для данного эффекта
Неврологические расстройства	Слабо выраженные	Умеренно выраженные	Парез	Степень не определяется для данного эффекта
Нарушение походки	Хромота	Использование дополнительной опоры	Отсутствует самостоятельное передвижение	Степень не определяется для данного эффекта
Перелом	Бессимптомный, выявляется при обследовании	Без смещения, требующий иммобилизации	Требующий репозиции	Требующий хирургического вмешательства в стационаре
Лимфостаз	5–10 % несоответствия между конечностями по объему или окружности в точке наибольшей видимой разницы	>10–30 % несоответствия между конечностями по объему или окружности в точке наибольшей видимой разницы	>30 % несоответствия между конечностями по объему	Степень не определяется для данного эффекта

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS 20.0 для Windows. При сравнении параметрических величин достоверность результатов оценивали по сравнительному парному *t*-тесту, непарметрических — по тесту χ^2 -Пирсона с помощью таблиц сопряженности. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее часто отмечалась мышечная рубцовая дистрофия — в 42 (91,3 %) случаях. Уменьшение объема мышечной массы в области воздействия на опухолевый очаг не определялось у четырех (8,7 %) детей. Всего ЛТ была проведена 24 (57,1 %) детям с мышечной дистрофией, 18 (42,9 %) детей ЛТ не получали.

Тугоподвижность в суставе была выявлена у 31 (67,4 %) ребенка. У 21 (67,7 %) ребенка тугоподвижность развилась после эндопротезирования, а у 10 (32,3 %) — после других операций. При сравнении разницы в объеме движений у детей, перенесших эндопротезирование, и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, статистически значимой разницы получено не было, $p = 0,114$ (χ^2 -Пирсона). У детей с тугоподвижностью ЛТ была проведена в 15 (48,4 %) случаях, а в 16 (51,6 %) случаях не проводилась.

Сколиотическая деформация наблюдалась у 31 (67,4 %) ребенка: у 20 (64,5 %) — менее 20°, что соответствовало I–II степеням; у семи (22,6 %) — от 20 до 45° и у четырех (12,9 %) — более 45°, то есть III и IV степени соответственно. Из 20 детей с I–II степенями деформации у 18 (90 %) была обнаружена статическая деформация позвоночника, которая развилась из-за разницы длины нижних конечностей. У двух детей причиной статической деформации позвоночника стала выраженная контрактура. Деформация III степени была выявлена у четырех детей с укорочением конечности от 5 до 8 см, у которых компенсацию укорочения не проводили, и у трех детей деформация позвоночника развилась вследствие выполнения ЛТ на область грудной клетки. Деформация IV степени была установлена у четырех детей, перенесших ЛТ на область позвоночника. Оперативное лечение было рекомендовано трем детям, но выполнено только одному ребенку с хорошим результатом, а двое детей от операции отказались. У одного ребенка оперативное лечение не планировалось вследствие выраженного остеопороза. У детей, перенесших эндопротези-

рование, сколиотическая деформация более 45° отмечена не была в отличие от детей, перенесших прочие оперативные вмешательства на нижних конечностях, $p = 0,043$ (χ^2 -Пирсона).

Явления остеопороза в виде истончения кортикального слоя, снижения трабекулярности и архитектоники костной ткани, выявленные на рентгенограммах, наблюдались у 28 (60,9 %) детей, из них ЛТ была проведена 13 (46,4 %) детям. Были определены показатели биохимического анализа крови (белок, белковые фракции, Ca, P, ЩФ (костная), Ca⁺⁺, креатинин, мочевины) и биохимического анализа суточной мочи (Ca, P). Определение уровней дезоксипиридинолина (ДПИД) в утренней моче, паратгормона, остеокальцина, β -cross-laps крови, 25(OH)D₃ крови при онкологическом обследовании не выполняли, поэтому эти показатели были недоступны в качестве скрининга для детей, перенесших костные саркомы. В поликлиниках по месту жительства обследование на остеопороз, в том числе и денситометрию, детям не проводили.

Укорочение конечности (VI тип осложненной) наблюдалось у 25 (54,3 %) детей: из них 17 (68,0 % всех детей с укорочением) перенесли эндопротезирование, трое (12,0 %) — резекцию/экстирпацию малоберцовой кости. Укорочение конечности было выявлено у одного ребенка после экзартикуляции пяточной кости, у одного ребенка — после удаления опухоли мягких тканей бедра. ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор получили трое детей: двое — на область таза, один — на область лопатки. Всего ЛТ была проведена 11 (44,0 %) детям с укорочением, 14 (56,0 %) детей ЛТ не получали. Укорочение конечности составило от 1 до 11 см, в среднем — $3,74 \pm 0,53$ см (SD = 2,65). Укорочение конечности менее 2 см было зафиксировано у 5 (20,0 %) детей, от 2 до 5 см — у 13 (52,0 %), более 5 см — у 7 (28,0 %).

Из семи пациентов с укорочением более 5 см, которое развилось с ростом детей, у трех отмечено повреждение зон роста костей голени, у трех — повреждение зон роста бедра, у одного — голени и бедра. В шести случаях выполнено эндопротезирование, трем детям — удлиняющимся эндопротезом, у трех был перелом, ЛТ перенесли двое детей. При сравнении длин конечностей у детей, перенесших эндопротезирование, и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, статистически значимой разницы получено не было, $p = 0,484$ (χ^2 -Пирсона).

Мышечно-скелетная деформация была выявлена у 18 (39,1 %) обследованных, из них у 10 (55,6 %) была деформация конечности,

у пяти (27,8 %) — передней грудной стенки, у трех (16,7 %) — спины. У семи пациентов из 10 с деформацией конечности наблюдались явления деформирующего остеоартроза. Из 10 детей с деформацией оси конечности четверо перенесли эндопротезирование, четверо — резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, у одного ребенка после экзартикуляции пяточной кости развился деформирующий остеоартроз голеностопного сустава, у одного ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор — вальгусная деформация голени. Из пяти детей с деформацией грудной стенки четверо перенесли экстирпацию ребер с резекцией грудной стенки и ЛТ, одному ребенку была проведена ЛТ на область лопатки, у трех детей с деформацией спины была выполнена ЛТ на область позвоночника. Всего ЛТ перенесли 14 (77,8 %) детей с мышечно-скелетной деформацией, четверо (22,2 %) детей ЛТ не получили.

Неврологическое расстройство в виде пареза было диагностировано у 13 (28,4 %) детей. Парез стопы был выявлен у четырех детей, перенесших эндопротезирование: у трех детей после резекции проксимального отдела большеберцовой кости и одного ребенка после резекции коленного сустава на уровне дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей интраоперационно развился парез седалищного нерва, на фоне которого сформировались паралитическая косолапость и длительно не заживающая трофическая язва в области подошвенной поверхности стопы. Была проведена хирургическая коррекция. У шести детей выполнена резекция/экстирпация малоберцовой кости. Паралич нижних конечностей возник у одного пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D₇-D₁₂ металлоконструкцией. Парез мочевого пузыря был у двух детей, перенесших ЛТ на область крестца. У больных, получавших ЛТ, парез развился в восьми (61,5 %) случаях, а среди не получавших — в пяти (38,5 %).

Нарушение походки зарегистрировано у 16 (34,8 %) пациентов. Из них в семи (43,8 %) случаях отмечалась незначительная хромота, а в девяти (56,3 %) — пациенты были вынуждены пользоваться дополнительной опорой — двое детей с парезом стопы, семь детей с укорочением нижней конечности более 5 см. Способность к самостоятельному передвижению отсутствовала у одного пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D₇-D₁₂ металлоконструкцией.

Перипротезные переломы костей диагностированы у трех (6,5 %) детей, а вывихи головки эндопротеза — у двух (4,1 %), что привело к необходимости повторного оперативного вмешательства.

Отдельного описания заслуживает следующий клинический случай.

Девочка, 27.03.01, перенесла в 2003 г. саркому Юинга XI ребра справа, метастатическое поражение легких. Было проведено комплексное лечение: ПХТ, экстирпация ребра, крупнопольное облучение легких (СОД = 12 Гр), ЛТ на первичный очаг (СОД = 50 Гр), высокодозная терапия с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток (ПСК). Достигнута ремиссия. В 2007 г., через 33 месяца, диагностирована вторая опухоль: острый миелобластный лейкоз, морфологический вариант М2. Проведено четыре курса ПХТ, аллогенная частично совместимая родственная трансплантация ПСК, достигнута ремиссия. Однако затем наблюдалась хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), на фоне которой постепенно развивался генерализованный фиброз соединительной ткани. В 2015 г. у ребенка при осмотре выявлены выраженная мышечная дистрофия и деформация грудной стенки, нарушение костного метаболизма, тугоподвижность суставов верхних и нижних конечностей, стенозирующий лигаментит, сгибательные контрактуры суставов пальцев кистей, деформирующий остеоартроз коленных и голеностопных суставов. В 2016 г. ребенок погиб от хронической пневмонии на фоне пневмофиброза.

Тяжесть неблагоприятных последствий привела к необходимости выполнения реэндопротезирования в восьми случаях. В трех случаях операции выполнены по поводу перипротезных переломов. В двух случаях произведено открытое устранение вывихов тазобедренного и голеностопного суставов. Двум детям с парезом стопы были осуществлены пластика дефекта кожи переднелатеральной поверхности голени и корригирующая операция, устраняющая паралитическую косолапость, одному ребенку — хирургическая коррекция кифосколиоза.

К IV степени (кроме переломов) относятся угрожающие жизни состояния, паралич, urgentные состояния, лейкопения, к V степени — смерть в результате последствий. Вывих классифицировали как III степень по STCAE Version 4.0 (табл. 8).

У детей, перенесших костные саркомы, одновременно наблюдалось несколько видов ортопедических нарушений в различных сочетаниях, от 1 до 10, в среднем — $4,61 \pm 0,28$ (SD = 1,96) (табл. 9).

Таблица 8

Распределение пациентов по степени тяжести ортопедических последствий по CTCAE Version 4.0

Последствие	I	II	III	IV	Всего
Мышечная дистрофия	8 (19,0 %)	25 (59,5 %)	9 (21,4 %)	–	42 (100 %)
Тугоподвижность	2 (6,5 %)	16 (51,6 %)	13 (41,9 %)	–	31 (100 %)
Сколиоз	20 (64,5 %)	7 (22,6 %)	4 (12,9 %)	–	31 (100 %)
Остеопороз	13 (46,4 %)	12 (42,9 %)	3 (10,7 %)	–	28 (100 %)
Укорочение конечности	5 (20,0 %)	13 (52,0 %)	7 (28,0 %)	–	25(100 %)
Деформации	2 (11,1 %)	7 (38,9 %)	9 (50,0 %)	–	18 (100 %)
Неврологические расстройства	–	1 (7,7 %)	11 (84,6 %)	1 (7,7 %)	13 (100 %)
Нарушение походки	7 (41,2 %)	9 (52,9 %)	1 (5,9 %)	–	17(100 %)
Перелом	–	–	–	3 (100,0 %)	3 (100 %)
Вывих	–	–	2 (100 %)	–	2 (100 %)
Лимфостаз	–	1 (100 %)	–	–	1 (100 %)
Лейкемия	–	–	–	1 (100 %)	1 (100 %)
Всего	57 (26,8 %)	91 (42,9 %)	59 (27,8 %)	5 (2,5 %)	212 (100 %)

Таблица 9

Распределение ортопедических последствий в зависимости от локализации первичного очага

Количество осложнений	Локализация первичного очага									
	длинные трубчатые кости		позвонки		плоские кости		прочие		экстраоссальная	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1–2	4	12,5	1	25,0	–	–	–	–	–	–
3–5	17	53,1	3	75,0	2	66,7	4	80,0	1	50,0
6–8	10	31,3	–	–	1	33,3	1	20,0	–	–
9–10	1	3,1	–	–	–	–	–	–	1	50,0
Всего	32	100,0	4	100,0	3	100,0	5	100,0	2	100,0

Таблица 10

Распределение ортопедических последствий в зависимости от вида лечения

Объем специального лечения	Число пациентов		Всего
	менее 5	более 5	
Полихимиотерапия + операция + лучевая терапия	12 (63,2 %)	7 (36,8 %)	19 (100 %)
Полихимиотерапия + операция	14 (66,7 %)	7 (33,3 %)	21 (100 %)
Полихимиотерапия + лучевая терапия	6 (100,0)	–	6 (100,0)

По объему проведенного специального лечения в анамнезе статистически значимой разницы между комплексным и комбинированным лечением получено не было, $p = 0,215$ (χ^2 -Пирсона) (табл. 10).

При анализе ортопедических последствий специального лечения в зависимости от включения в программу ЛТ значимых различий установлено не было, $p = 0,695$ (χ^2 -Пирсона).

Обсуждение

В исследовании показано, что у всех обследованных детей с костными саркомами, находящихся в периоде ремиссии, наблюдались ортопедические последствия. Раннее выявление и ортопедическое вмешательство могут помочь облегчить проявление костно-мышечных поздних неблагоприятных эффектов и предотвратить

последующие осложнения. Первые упоминания о градации отдаленных последствий соответственно их тяжести относятся к лучевой терапии. В 1998 г. Национальный раковый институт США предложил первую версию СТС (Common Toxicity Criteria) для оценки тяжести отдаленных негативных эффектов в зависимости от применяющихся методов терапии (лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое пособие). В настоящее время используется четвертая версия Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 [3]. Известно, что в более молодом возрасте высокие дозы ЛТ и асимметричный или частичный объем облучения костной ткани отрицательно влияют на костно-мышечную систему. Метотрексат и винкристин оказывают влияние на эластичность и силу мышц. Ламинэктомия и резекция грудной стенки приводят к деформации позвоночника. Лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое вмешательство сказываются на развитии костно-мышечных последствий независимо и аддитивно [4]. У большинства (77 %) лиц, оставшихся в живых (≥ 5 лет) после перенесенной саркомы Юинга, зарегистрированы отдаленные последствия. Наиболее распространенными были нарушения опорно-двигательного аппарата (50 %) и сердечная токсичность (28 %). Риск второй опухоли составляет 5 % через 10 лет [5].

В швейцарском исследовании были проанализированы прожившие более 5 лет дети, у которых диагностировали злокачественные опухоли в 1976–2003 гг. в возрасте менее 16 лет. Проведена оценка ограничений физической активности в спорте и в повседневной деятельности. Наиболее сильно страдали дети, выжившие после опухолей костей и получавшие лучевую терапию, в том числе лечение по современным протоколам [6]. У выживших детей, перенесших саркому Юинга, общими хроническими побочными эффектами II степени были генерализованная мышечная слабость (23 %) и снижение общего объема движений (23 %) [7]. По нашим данным, у детей, перенесших костные саркомы, преобладала II степень тяжести ортопедических последствий — 91 (42,9 %) случай, IV степень — паралич, переломы, требующие хирургического вмешательства, и лейкопения отмечены в пяти (2,5 %) случаях. Смерть (V степень) от генерализованного фиброза соединительной ткани наступила в одном случае у ребенка с лейкемией (второй опухолью). Менее пяти последствий отмечено у 32 (69,6 %) обследованных, более пяти — у 14 (30,4 %). Среди 14 детей с наибольшим количеством ортопедических последствий подвергавшиеся и не подвергавшиеся ЛТ распределились поровну. Полученные дан-

ные свидетельствуют о переоценке некоторыми исследователями роли лучевой терапии в развитии отдаленных мышечно-скелетных последствий.

Снижение минеральной плотности костной ткани наблюдалась у 48 долгосрочно выживших пациентов с остеосаркомой высокой степени злокачественности, которые проходили лечение в соответствии с протоколами химиотерапии германо-швейцарско-австрийской кооперативной исследовательской группы остеосаркомы, которое включало высокодозный метотрексат. Средний период наблюдения составил $16 \pm 2,2$ года. У 10 пациентов был диагностирован остеопороз, у 21 — остеопения и 17 были здоровы в соответствии с определением ВОЗ, у 18 пациентов зафиксированы переломы после химиотерапии [2]. Дефицит минеральной плотности костной ткани (МПК) и последующие переломы могут возникать после воздействия метотрексата [8] вследствие остановки клеточной активности в зонах роста, уменьшения образования кальцинированного хряща и первичных костных трабекул в результате уменьшения пулов метафизарных остеобластических клеток. При многофакторном анализе было выявлено, что риск развития переломов возрастает среди выживших женщин ($p = 0,015$), перенесших терапию метотрексатом [9].

Руководство по выявлению неблагоприятных последствий (Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adults, Version 4.0) Детской онкологической группы (COG) рекомендует скрининг дефицита МПК среди выживших, получавших метотрексат [5]. Дефицит МПК среди детей и подростков также может быть вызван дефицитом витамина D [10], низким потреблением белка и низкой физической активностью [11]. Полученные нами результаты полностью подтверждают зарубежные данные. Снижение МПК наблюдалось у 60,9 % детей — носителей имплантов и/или перенесших лучевую терапию. Переломы на фоне остеопороза, лучевого остеонекроза, лоозеровской зоны перестройки кости были отмечены лишь у 6,5 % детей. Снижение МПК преобладало у носителей имплантов. При этом с учетом включения метотрексата, доксорубицина, актиномицина D и цисплатина в современные протоколы лечения сарком костей не исключено влияние последних на развитие остеопении, так же как и дефицита витамина D и низкой физической активности в процессе лечения, длящегося зачастую более 12 месяцев. Однако комплексное лабораторное исследование на остеопороз и денситометрия не входят в стандарты лечения, хотя они должны быть включены в обязательный перечень обследования детей, больных саркомами костей.

В настоящем исследовании мы отметили скелетные деформации, такие как деформации позвоночника вследствие локального воздействия на позвоночный столб и паравертебральные области, несоответствие длины конечностей, особенно у носителей имплантов, и аномалии развития грудной клетки после экстирпации ребер. Мы согласны, что во многих случаях скелетная деформация обусловлена лучевой терапией, приводящей к фиброзу мышечной ткани и асимметричному росту, но определенное влияние оказывает и обширная резекция опухолевого очага, в том числе резекция грудной стенки и ламинэктомии, и механические осложнения эндопротезирования (I–III типы по Henderson).

Исследования *in vitro* показали, что доксорубицин, актиномицин D и цисплатин напрямую воздействуют на хондроциты зон роста. Клинические исследования с применением ПХТ продемонстрировали, что антиметаболиты уменьшают рост кости и ее конечную высоту [1]. Скелетные деформации включают деформации позвоночника [12], несоответствие длины конечностей [13] и аномалии грудной клетки [14]. Во многих случаях скелетная деформация обусловлена лучевой терапией, которая может остановить хондрогенез в трубчатых костях и позвонках и повлиять на мембранную оссификацию в плоских костях (например, череп, таз или ребра), что приводит к гипоплазии и асимметричному росту. Лучевая терапия повреждает ДНК в остеоцитах, продуцирует свободные гидроксильные радикалы [15]. Клинические данные свидетельствуют о том, что ЛТ может влиять на формирование кости: вызывать остановку хондрогенеза в эпифизарной пластинке роста, индуцировать абсорбционную недостаточность кальцинированного хряща и кости в метафизе и изменять диафизарную периостальную активность [16]. Деформации позвоночника также часто встречаются среди выживших после опухолей позвоночника [17], перенесших лучевую терапию и/или ламинэктомию [18]. Сколиоз, включая грудные позвонки, способствует рестриктивным дефектам легких, характеризующимся сниженной суммарной емкостью легких, уменьшенным дыхательным объемом и повышенной частотой дыхания [19]. Эти условия обуславливают увеличение расхода энергии, необходимой для дыхания, и со временем приводят к усталости дыхательной мышцы, дыхательной недостаточности и легочной гипертензии [20]. Кифоз и аномалии грудной клетки также влияют на дыхание, сжимая легкие, и в тяжелых случаях вызывают слабость в нижних конечностях, усиливая давление на нервные корешки спинного мозга [21]. Резекция ребер со-

провождается развитием сколиотической деформации. Течение сколиоза прогрессирующее, и чем моложе пациент во время резекции ребер, тем наблюдается более серьезная прогрессия. Самая высокая скорость прогрессирования отмечается в течение первых 10 лет после резекции ребер [22].

Основная патофизиология влияния ЛТ с поздними неблагоприятными мышечными эффектами неясна. Острое облучение препятствует митозу миосателлитных клеток-предшественников [23], нарушает проницаемость клеточной мембраны и текучесть жидкости и может привести к отказу натрий-калиевого насоса в нервно-мышечном соединении [24]. Кроме того, постлучевое воспаление, опосредованное трансформирующим ростовым фактором- β , может препятствовать росту мышц [25], радиационно индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение может влиять на мышечное питание [26] и ЛТ может привести к миопатии [27], потенциально способствующей мышечной атрофии, фиброзу, гипоплазии и рубцовой дистрофии [28]. Радиационный фиброз — это патологический склероз фиброзной ткани, который может возникать в ответ на лучевую терапию. Синдром радиационного фиброза описывает множество клинических проявлений прогрессирующего склероза фиброзной ткани вследствие лучевой терапии. Повреждения, обусловленные радиацией, могут включать «миело-радикуло-плексо-нейромиопатию», вызывающую мышечную слабость и дисфункцию и способствуя нейромышечной травме [29].

Контрактуры суставов, остеопороз, аваскулярный некроз развиваются как поздние проявления хронической РТПХ у детей, перенесших трансплантацию ПСК [30]. Дети с опухолями конечностей входят в группу риска в отношении потери физической функции, хотя многие из них хорошо адаптируются к дисфункции или потере конечностей [31]. Тем не менее в соответствии с недавним исследованием, в котором изучали 1094 выживших после перенесенных в детстве злокачественных опухолей (CCSS) конечностей (медиана возраста — 33 года), фактором риска для ограничения активности были расположение опухоли в области нижней конечности, женский пол, возраст, тип опухоли, ампутация выше колена [32]. По нашим данным, нарушения функции конечности после органосохраняющих операций в той или иной степени были обнаружены у всех детей, перенесших эндопротезирование крупных суставов, поэтому для этих детей важна ранняя реабилитация, чтобы восстановить функцию, освоить компенсационные стратегии или адаптироваться к окружающей среде, максимально восстановить

функцию [7]. Нарушения функции конечности после органосохраняющих операций были зафиксированы у 83 % пациентов, связанная с этим инвалидность была зарегистрирована в 86 % случаев, когда виды деятельности требовали больших углов сгибания в коленном суставе. Не было выявлено существенных различий в степени снижения функции ($p = 0,962$) или инвалидности ($p = 0,411$) между различными типами эндопротезов [33]. Средний объем движений в тазобедренном суставе у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, составил 103° . Средний объем движений в коленном суставе у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, коленного сустава с резекцией дистального отдела бедренной кости или проксимального отдела большеберцовой кости, составил $127, 97$ и 107° соответственно. Среднее удлинение во время скелетной зрелости составляло $4,5$ см, а средняя разница длины конечности — $0,7$ см [34]. Отдаленные последствия, влияющие на качество жизни пациентов, перенесших ампутации и органосохраняющее лечение, существенно не различались [35].

Выжившие после остеосаркомы или саркомы Юинга нижней конечности ($n = 629$) хорошо адаптируются к окружающей среде. Некоторые из выживших сообщают об умеренных ограничениях в физической работоспособности и качестве жизни, большинство — об отсутствии трудностей с социальной интеграцией [36]. Очевидно, что не только болезнь, но и ее лечение могут значительно ухудшить здоровье в долгосрочной перспективе [37].

Дети, перенесшие онкологические заболевания, входят в группу повышенного риска развития отдаленных негативных состояний. Лекарственная терапия, агрессивное комплексное лечение у детей приводят к развитию последствий, связанных не только с анатомо-физиологическими особенностями растущего организма, но и с резким снижением физической активности во время интенсивной лекарственной терапии, токсическим действием химиопрепаратов, применением имплантатов, обширными резекциями и повреждающим действием ионизирующего излучения на ткани. Актуальным становится не только выживание, но и качество жизни детей, перенесших агрессивное комплексное лечение по поводу костных сарком.

Заключение

Развитие ортопедических последствий противоопухолевого лечения у детей, больных костными саркомами, неизбежно в связи с необходимостью применения у них крайне агрессивной тактики лечения, приводящей к существенному

повышению выживаемости детей, в том числе с IV стадией болезни. Чрезвычайно актуальным представляется совершенствование своевременной диагностики и коррекции ортопедических последствий многокомпонентного лечения злокачественных костных опухолей. Все дети, перенесшие специальное противоопухолевое лечение по поводу сарком опорно-двигательного аппарата, должны длительно наблюдаться ортопедом для своевременного выявления и коррекции последствий специального лечения. Своевременное выявление и соответствующая коррекция последствий противоопухолевого лечения способствуют сохранению здоровья, повышению социальной адаптации и улучшению качества жизни детей — наиболее социально значимого контингента населения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

Этическая экспертиза. Получено положительное решение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России от 18.04.2014. Пациенты (их представители) дали согласие на участие в исследовании, обработку и публикацию персональных данных.

Вклад авторов

А.В. Петриченко — сбор и обработка данных, написание текста статьи, диагностика опухолей, онкологическое лечение пациентов и лечение ортопедических последствий.

Е.А. Букреева, П.А. Романов — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

О.А. Тиганова, Н.М. Иванова — онкологическое лечение пациентов.

А.А. Очкуренко — диагностика опухолей и ортопедических последствий, написание текста и итоговое редактирование статьи.

А.И. Снетков — диагностика опухолей, ортопедических последствий и их лечение.

О.В. Кожевников — диагностика ортопедических последствий и их лечение.

А.К. Морозов — диагностика опухолей и ортопедических последствий.

Литература

1. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor

- study. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3038-3045. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9088>.
2. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system Including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J*. 2014;96-B(11):1436-1440. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34747>.
 3. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
 4. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(4):249-262.
 5. Hamilton SN, Carlson R, Hasan H, et al. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):423-428. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000176>.
 6. Rueegg CS, Michel G, Wengenroth L, et al. Physical performance limitations in adolescent and adult survivors of childhood cancer and their siblings. *PLoS One*. 2012;7(10):e47944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047944>.
 7. Lopez-Guerra JL, Marquez-Vega C, Praena-Fernandez JM, et al. Health related quality of life and late side effects of long-term survivors of Ewing's sarcoma of bone. *J BUON*. 2011;16(3):528-536.
 8. Xian CJ, Cool JC, Scherer MA, et al. Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects. *Bone*. 2007;41(5):842-850. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.07.021>.
 9. Wilson CL, Dilley K, Ness KK, et al. Fractures among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2012;118(23):5920-5928. <https://doi.org/10.1002/cncr.27626>.
 10. Frisk P, Arvidson J, Ljunggren O, Gustafsson J. Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):657-662. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.147>.
 11. Polgreen LE, Petryk A, Dietz AC, et al. Modifiable risk factors associated with bone deficits in childhood cancer survivors. *BMC Pediatr*. 2012;12:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-40>.
 12. Butler MS, Robertson WW, Jr., Rate W, et al. Skeletal sequelae of radiation therapy for malignant childhood tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 1990(251):235-240.
 13. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):265-274. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.001>.
 14. Merchant TE, Nguyen L, Nguyen D, et al. Differential attenuation of clavicle growth after asymmetric mantle radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):556-561. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.005>.
 15. Powell S, McMillan TJ. DNA damage and repair following treatment with ionizing radiation. *Radiother Oncol*. 1990;19(2):95-108. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90123-e](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90123-e).
 16. Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PRM. Response of growing bone to irradiation: A proposed late effects scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1301-1307. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00420-p](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00420-p).
 17. Poretti A, Zehnder D, Boltshauser E, Grotzer MA. Long-term complications and quality of life in children with intraspinal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):844-848. <https://doi.org/10.1002/pbc.21284>.
 18. de Jonge T, Slullitel H, Dubouset J, et al. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J*. 2005;14(8):765-771. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0778-1>.
 19. Tsiligiannis T, Grivas T. Pulmonary function in children with idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2012;7(1):7. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-7-7>.
 20. Charles YP, Dimeglio A, Marcoul M, et al. Influence of idiopathic scoliosis on three-dimensional thoracic growth. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(11):1209-1218. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181715272>.
 21. Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE, Dowling FE. Scoliosis: a review. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(2):129-144. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-2016-5>.
 22. Soyer T, Karnak I, Ciftci AO, et al. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(2):135-139. <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1537-z>.
 23. Caiozzo VJ, Giedzinski E, Baker M, et al. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res*. 2010;174(5):582-589. <https://doi.org/10.1667/RR2190.1>.
 24. Leyko W, Bartosz G. Membrane Effects of Ionizing Radiation and Hyperthermia. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 2009;49(5):743-770. <https://doi.org/10.1080/09553008514552971>.
 25. Anscher MS, Jirtle RL. Role of transforming growth factor- β and hepatocyte growth factor in late normal tissue effects of radiation. *Radiat Oncol Invest*. 1993;1(6):305-313. <https://doi.org/10.1002/roi.2970010602>.
 26. Powers BE, Gillette EL, Gillette SLM, et al. Muscle injury following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(3):463-471. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90058-c](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90058-c).
 27. Portlock CS, Boland P, Hays AP, et al. Nemaline myopathy: a possible late complication of Hodgkin's disease therapy. *Hum Pathol*. 2003;34(8):816-818. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(03\)00242-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(03)00242-9).
 28. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):265-274. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.001>.
 29. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in can-

- cer survivors. *PMR*. 2011;3(11):1041-1054. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.535>.
30. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):309-331. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.016>.
31. Nagarajan R, Mogil R, Neglia JP, et al. Self-reported global function among adult survivors of childhood lower-extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Cancer Surviv*. 2009;3(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s11764-008-0073-y>.
32. Marina N, Hudson MM, Jones KE, et al. Changes in health status among aging survivors of pediatric upper and lower extremity sarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(6):1062-1073. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.013>.
33. Carty CP, Dickinson IC, Watts MC, et al. Impairment and disability following limb salvage procedures for bone sarcoma. *Knee*. 2009;16(5):405-408. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.02.006>.
34. Henderson ER, Pepper AM, Marulanda G, et al. Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(6):537-547. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01575>.
35. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4493-4501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.006>.
36. Nagarajan R, Mogil R, Neglia JP, et al. Self-reported global function among adult survivors of childhood lower-extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Cancer Surviv*. 2009;3(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s11764-008-0073-y>.
37. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705-2715. <https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2705>.

Сведения об авторах

Анна Викторовна Петриченко — канд. мед. наук, ученый секретарь ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6876-7898>. eLibrary SPIN 6906-6292.

Елена Анатольевна Букреева — заведующая отделением ФТО и ЛФК ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», Москва. eLibrary SPIN: 2813-1090. E-mail: bukreeva191965@gmail.com.

Павел Анатольевич Романов — врач-рентгенолог ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», Москва. E-mail: Pavelromanov0305@gmail.com.

Ольга Александровна Тиганова — канд. мед. наук, врач-гематолог-онколог ГБУЗ «Морозовской ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист-онколог Департамента здравоохранения города Москвы, Москва. eLibrary SPIN 2813-1090. E-mail: svudy@yandex.ru.

Надежда Михайловна Иванова — д-р мед. наук, профессор, заведующая онкологическим отделением ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>. eLibrary SPIN 3825-8785. E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru.

Александр Алексеевич Очкуренко — д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-методическим отделом ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва.

Anna V. Petrichenko — MD, PhD, Academic Secretary of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6876-7898>. eLibrary SPIN 6906-6292. E-mail: a.shvarova@rambler.ru.

Elena A. Bukreeva — MD, Head of the Physical Therapy and Physical Training Department of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 2813-1090. E-mail: bukreeva191965@gmail.com.

Pavel A. Romanov — MD, Radiologist of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. E-mail: Pavelromanov0305@gmail.com.

Olga A. Tiganova — MD, PhD, Hematologist-Oncologist of the Morozov Children's City Clinical Hospital, Chief Visiting Oncologist of the Health Department in Moscow, Moscow, Russia. eLibrary SPIN 2813-1090. E-mail: svudy@yandex.ru.

Nadezda M. Ivanova — MD, PhD, Professor, Head of the Oncology Department of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>. eLibrary SPIN 3825-8785. E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru.

Alexander A. Ochurenko — MD, PhD, Professor, Head of the Science and Methodology Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Андрей Игоревич Снетков — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва.

Олег Всеволодович Кожевников — д-р мед. наук, заведующий отделением детской ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва.

Александр Константинович Морозов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевых методов исследования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва.

Andrey I. Snetkov — MD, PhD, Professor, Head of the Pediatric Bone Pathology and Adolescent Orthopedics Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Oleg V. Kozhevnikov — MD, PhD, Head of the 10th Traumatological and Orthopedic Children's Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Alexander K. Morozov — MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.