

Состояние костно-мышечной системы у детей, перенесших злокачественное заболевание

Н.Ю. Крутикова, О.А. Юденкова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Современные технологии лечения детей с онкогематологическими заболеваниями способствуют значительному увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов, но они находятся в группе риска по развитию поздних осложнений со стороны костно-мышечной системы. Оценка отдаленных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата и минерального обмена, разработка комплексной реабилитации и профилактики – актуальные задачи педиатрии. В обзоре литературы обобщены данные об отдаленных осложнениях со стороны костно-мышечной системы у детей после специальной терапии. Необходима оптимизация подходов к диагностике и коррекции минерального обмена. Своевременная мультидисциплинарная реабилитация детей в ремиссии помогает корректировать последствия основного заболевания и его терапии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, минеральный обмен, костно-мышечная система, дети

Крутикова Н.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 127–132.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-127-132

The state of musculoskeletal system in children cured of cancer

N.Yu. Krutikova, O.A. Yudenkova

Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Smolensk

Successful implementation of modern treatment modalities for children with oncological and hematological diseases resulted in significant increase in overall and relapse-free survival. These patients are at risk of developing musculoskeletal late effects. The assessment of musculoskeletal late effects and mineral metabolism and the development of solutions for comprehensive rehabilitation and prevention of late effects are challenging issues for pediatrics. A literature review summarizes information related to musculoskeletal late effects associated with special treatment and demonstrates a need for the optimization of diagnostic approaches and corrective therapy of mineral metabolism. Up-to-date multidisciplinary rehabilitation treatment for children in remission can correct the consequences of their main disease and treatment-related side effects.

Key words: malignant neoplasms, mineral metabolism, musculoskeletal system, children

Krutikova N.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 127–132.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-127-132

Онкологические заболевания у детей – актуальная проблема здравоохранения во всем мире [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) у детей во всем мире занимает второе место после травм и несчастных случаев [3, 4].

В России неуклонно растет число онкологических больных среди детей. К концу 2016 года в российских онкологических учреждениях состояли на учете 19 136 детей в возрасте 0–14 лет (в 2006 году – 12 405) [5]. Распространенность онкологических заболеваний составляет 15 на 100 000 детского населения. В структуре заболеваемости ЗНО у детей до 14 лет удельный вес гемобластозов составил 45,3%; солидных опухолей – 54,7%. Новые технологии и развитие системы скрининга позволили выявлять ЗНО у детей более раннего возраста [5, 6], когда происходит становление иммунной, нервной, эндокринной, костно-мышечной систем, формируются морфофункциональные особенности, психические

и личностные качества ребенка. При нарушении работы какой-либо структуры в организме детей запускается «эффект домино» – меняется работа всех органов и систем [7].

Современные технологии лечения детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями значительно увеличили общую и безрецидивную выживаемость пациентов [8, 9]. После внедрения в практику новых протоколов интенсивной химиотерапии, комбинированного лечения 5-летняя выживаемость детей с опухолями головного мозга достигла 25–60% (в зависимости от локализации и распространенности процесса), с опухолями костей и мягких тканей – 60–65%, с неходжкинскими лимфомами – 60–70%, с острым лимфобластным лейкозом – 70–80%, с нефробластомами – 75%, с ретинобластомой – до 90%, с лимфогранулематозом – 95% [10, 11].

Но интенсивные методы лечения имеют оборотную сторону. Агрессивная терапия (химиотерапия, облучение, иммунодепрессанты) оказывает влияние не только на опухоль, но и на здоровые ткани, спо-

Контактная информация:

Юденкова Ольга Андреевна, клинический ординатор, Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ
Адрес: 241019, Смоленск, ул. Крупской, 28
E-mail: olya.tikhonova.sm@gmail.com

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Olga A. Yudenkova, resident, Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia
Address: Russia, 241019, Smolensk, Krupskoj st, 28
E-mail: olya.tikhonova.sm@gmail.com

способствуя увеличению частоты и тяжести осложнений со стороны различных органов и систем [12]. В отдаленном периоде после окончания комбинированной терапии ЗНО происходит углубление метаболических и структурных изменений в организме ребенка [13]. Согласно последним наблюдениям, у 80% детей с ЗНО по окончании специального лечения сохраняются изменения со стороны различных органов и систем разной степени выраженности [14, 15]. Это способствует значительному снижению качества жизни маленьких пациентов и может стать причиной ограничения в выборе профессии, противопоказанием для службы в армии, проблемой в репродуктивной сфере и, возможно, приведет к инвалидности в социально активном возрасте [16]. Часто наблюдается отрицательное влияние терапии ЗНО на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, желудочно-кишечный тракт, почки [17]. Исследований и научных публикаций о влиянии терапии ЗНО на состояние опорно-двигательного аппарата и костный метаболизм мало, хотя те или иные проблемы наблюдаются у всех пациентов [18].

Роль костной ткани. Костная ткань – живая динамическая структура, которая участвует в гомеостазе кальция, фосфора, карбоната, различных микроэлементов, играет роль в регуляции кислотно-основного равновесия. Тесно связана костная ткань и с гемопозитической системой (красным костным мозгом), имея с ней общий пул клеток-предшественников и местных регуляторных факторов. Кроме того, минеральный матрикс костей скелета обладает способностью связывать некоторые токсины и ионы металлов (как тяжелых, так и легких), что имеет значение для минимизации их токсического воздействия на клетки других органов [19].

Костная ткань играет важную роль в кальций-фосфорном обмене. До недавнего времени считалось, что кость – основное место действия паратиреоидного гормона (ПТГ), или кальцитриола (КТ). На сегодняшний день установлено, что фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), продуцируемый остеобlastами костной ткани, – тоже активный гормон, участвующий в поддержании уровня фосфатов крови (фосфатурический фактор) наряду с КТ и ПТГ. А значит, аутосомно-доминантную форму гипофосфатемического рахита теперь связывают с генетически детерминированным дефицитом ФРФ-23 [20, 21]. Остеобlastы синтезируют остеокальцин, который участвует в энергетическом обмене организма и увеличивает интенсивность продукции инсулина Р-клетками поджелудочной железы и адипонектина в жировой ткани [20].

В детском возрасте в процессе своего развития опорные структуры скелета проходят последо-

вательные этапы формирования, во время которых происходят изменения микроструктуры и степени минерализации костного матрикса [22]. В результате формируется пиковая костная масса, которая определяет прочность и устойчивость скелета человека в последующие годы жизни. Ее снижение – это прогностический фактор развития остеопороза, нарушения осанки, переломов [23–25]. Костная ткань – динамическая структура, которая изменяется с возрастом, зависит от качества питания, мышечной деятельности, состояния нервной и эндокринной систем, наличия сопутствующей патологии внутренних органов и других экзогенных факторов. В то же время костная ткань способна приспосабливаться к внешним воздействиям, под влиянием которых происходят изменения внутренней структуры и внешней формы костей. Этому способствуют непрерывные процессы разрушения старой и построения новой кости – ее ремоделирование [19].

Влияние ЗНО и их терапии на костно-мышечную систему. Специфическое лечение ЗНО – крайне агрессивный экзогенный фактор – вызывает стойкие изменения в организме пациента. Пациенты, перенесшие ЗНО, находятся в группе риска по поздним осложнениям со стороны костно-мышечной системы: это дефицит костной прочности, нарушение роста костей и мышечная гипотрофия, деформирующие дорсопатии (нарушение осанки и сколиоз), переломы и аваскулярный некроз, нервно-мышечные нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке [26–30]. Раннее обнаружение и коррекция этих нарушений могут снизить тяжесть поздних осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата. Для этого необходимо хорошо представлять взаимосвязь между самим ЗНО, его терапией и отдаленными последствиями в отношении костно-мышечной системы [31]. Каждая деталь важна для прогнозирования успешного лечения и возможных отрицательных воздействий на костно-мышечную систему. Дефицит костной прочности у онкологических больных может быть следствием многих факторов: типа онкологического заболевания, способа лечения (химиотерапия, лучевая терапия), наличия осложнений со стороны эндокринной системы (дефицита гормона роста, или гипогонадизма), давности диагноза, пола пациента, генетической предрасположенности, особенностей питания и образа жизни.

Онкологическое заболевание как таковое является причиной снижения костной прочности [32]. Дефицит костной прочности (ДКП) в качестве сопутствующего состояния имеют от 10 до 20% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Установлено, что одна из причин ДКП связана с тем, что лейкозные клетки при инфильтрации костей секре-

тируют ПТГ и пептид, родственные паратиреоидному гормону, стимулируя резорбцию кальция из костной ткани [32].

Напрямую или косвенно на костную ткань влияют различные группы химиотерапевтических препаратов – кортикостероиды, метотрексат, алкилирующие агенты. Кортикостероиды оказывают прямое негативное влияние на процессы ремоделирования, опосредованно ухудшая качество костной ткани. В процессе лечения ОЛЛ у пациентов, которые длительно получали глюкокортикоиды, в 39% случаев происходили переломы костей, что приводило к сокращению продолжительности приема гормонов в последующих протоколах [33]. Глюкокортикоиды влияют на продукцию и активность других гормонов, определяющих костный и кальциевый метаболизм (гонадо-тропные гормоны, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1). Они ингибируют образование новой костной ткани путем угнетения резорбции остеокластов [34], а также ингибируют 1^{α} -гидроксилирование витамина Д, что ведет к снижению усвоения кальция в кишечнике. Высокие дозы преднизолона (≥ 20 г/м²) – фактор риска остеопении у пациентов со злокачественной лимфомой [32]. После завершения лечения клинические проявления у них уменьшаются, однако в течение длительного времени сохраняется повышенный риск остеопении и переломов [35].

Метотрексат, обладая гепатотоксичностью, опосредованно влияет и на костную ткань [36], а также супрессирует активность остеобластов, но стимулирует пополнение рядов остеокластов, что ведет к замедлению формирования костной ткани и ускорению ее резорбции. Отмечено, что высокие кумулятивные дозы метотрексата связаны с большей встречаемостью остеопении; при общей дозе более 4 г/м² риск остеопении повышается, и после завершения терапии восстановление нормальной минеральной прочности костей невозможно [32].

Алкилирующие агенты – циклофосфамид, ифосфамид – вызывают гипогонадизм, который в свою очередь ведет к нарушению формирования кости. Эстроген играет ключевую роль в достижении и поддержании на должном уровне пика костной прочности, предохраняя от резорбции и стимулируя ростовые факторы костной ткани. Андрогены важны для наращивания надкостницы. Ифосфамид вызывает также синдром Фанкони, следствием которого могут быть гипофосфатемия и некоторые метаболические болезни костей [19].

Другие лекарственные препараты – винкристин, даунорубин, этопозид, аспарагиназа – угнетают синтез коллагена 1-го типа остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа – основного белка, который составляет 90% органического матрикса кости. Недавние исследования показали, что

ингибирующее действие L-аспарагиназы на синтез белка и нейротоксичность винкристина могут быть причиной потери мышечной силы и гибкости [37, 38].

Лучевая терапия – наиболее опасный фактор риска возникновения остеопороза, особенно у пациентов с опухолями головного мозга. Облучение может влиять на минеральную костную прочность, непосредственно разрушая костный мозг, а также вызывая дефицит гормонов – половых и соматотропного [39]. У детей, которые получили лучевую терапию на область гипофиза в дозе 44 Гр, через 4 года после лечения в 93% случаев [40] был отмечен дефицит гормона роста, необходимого для достижения нормальной пиковой костной массы и поддержания ее на должном уровне [41]. При тотальном облучении тела у пациентов детского возраста практически в 100% случаев наблюдается дефицит гормона роста [35]. Краниальное и тотальное облучение может быть причиной дефицита гормона роста и центрального гипогонадизма, которые приводят к ДКП [42]. Некоторые авторы отмечают задержку роста у пациентов не только из-за дефицита соматотропина, но и из-за нарушения роста позвонков после облучения у детей, не достигших полового созревания [43].

Механизмы непосредственного влияния лучевой терапии на функции костно-мышечной системы до конца не ясны. Считается, что острое излучение угнетает митоз миосателлитных клеток-предшественников [44], нарушает проницаемость клеточной мембраны и может привести к отказу натрий-калиевого насоса в нервно-мышечном соединении [45]. Кроме того, воспаление после облучения может приостанавливать рост мышц, а радиационно-индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение нарушает мышечное питание, тем самым приводя к миопатии, способствующей развитию мышечной атрофии, фиброза и гипоплазии [46]. Наиболее значимые факторы риска описанных выше осложнений – маленький возраст пациента и большие дозы облучения (≥ 20 Гр) [47]. Отдаленные эффекты наиболее распространены среди выживших пациентов с опухолью Вильмса и нейробластомой, поскольку они встречаются в раннем возрасте [48]. Часто страдают от поздних осложнений и пациенты с саркомами, которые получают высокие дозы облучения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток вызывает ДКП у трети пациентов [49]. Основные факторы риска: ранний возраст пациента и морфофункциональная незрелость; сопутствующие – низкие масса тела и показатель индекса массы тела, недостаток кальция [50]. Кондиционирование в составе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вызывает серьезные стойкие количественные и качественные нарушения у предшественников остеобластов. Метотрексат, стероиды, поврежде-

ние костного мозга, высокие дозы алкилирующих агентов как часть лечения отрицательно влияют на состояние костной прочности, а также на функцию половых желез [51], повреждают почки и печень, вызывают дисфункцию кишечника, уменьшение абсорбции и, соответственно, нарушение метаболизма кальция и витамина Д [52, 53].

Часто пациенты, выжившие после онкологических заболеваний, не достигают оптимальной костной массы из-за недостаточности питания или физической активности. Многие не получают необходимого количества нутриентов во время лечения, госпитализации и вынужденной иммобилизации, поэтому у них нарушен костный обмен. Во время и после лечения эти дети зачастую не получают физической нагрузки. Физическую активность может ограничивать боль на фоне остеопении у пациентов с ЗНО, а при сокращении физической активности ухудшается уровень костной минерализации [32, 41].

Реабилитация онкологических пациентов.

Направление реабилитации онкологических пациентов в РФ находится на стартовой позиции, хотя основная часть пациентов, перенесших опухолевые заболевания, нуждается в комплексной реабилитации, в частности, восстановлении двигательных функций [11]. Данный факт ставит новую организационную задачу – разработать и внедрить в практику медицинскую реабилитационно-адаптационную программу для детей после терапии ЗНО. Это необходимо для формирования компенсации функций организма, нарушенных как вследствие развития заболевания, так и в результате проведения терапии [18].

Способность к движению – базовая характеристика жизни, которая определяет развитие и гармонизацию сенсорных, когнитивных и психических процессов. Для лучшего реабилитационного прогноза пациентов, перенесших ЗНО, крайне необходимы онтогенетическая физическая реабилитация с использованием кинезиотерапии, по методикам про-

приоцептивного ремоделирования и реинтеграции двигательных стереотипов, механотерапия, занятия на роботизированных комплексах с биологической обратной связью [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре обобщены данные о влиянии ЗНО и их терапии на костно-мышечную систему. К сожалению, проведено очень мало исследований, посвященных анализу влияния лечения ЗНО на физическое состояние пациентов, особенности их опорно-двигательного аппарата и костной прочности. Необходимо продолжить работу по документированию и анализу отдаленных последствий у пациентов, получавших химиотерапию, лучевую терапию, хирургическую помощь [54–56]. Требуется оптимизация подходов к диагностике и коррекции не только наиболее распространенных осложнений, но и малоизученных состояний, таких как состояние минерализации костной ткани [57]. Ранняя диагностика и лечение осложнений со стороны костно-мышечной системы, реабилитация пациентов – главные факторы улучшения как результатов лечения, так и качества жизни детей, вылеченных от ЗНО. Необходима разработка алгоритма и стандартов диагностических мероприятий в амбулаторных условиях. Реабилитационные мероприятия должны быть максимально ранними и активными. Особого внимания требует коррекция нарушений физического развития и костно-мышечной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

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

Yudenkova O.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0927-6786>

Литература

1. Честнов О., Ульрих А., Вартанян К. Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016; 3 (4): 56–9.
2. WHO. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide. <http://globocan.iarc.fr> (accessed Jan 2, 2013).
3. Papathoma P., Thomopoulos T., Karalexi M.A. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. *Eur J Cancer* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.014>
4. Колосов А.Е., Мильчаков Д.Е. Злокачественные опухоли у детей. Вятский медицинский вестник 2015; 2: 55–8.
5. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал
6. ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018, 250 с.
7. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014; 1: 5–12.
8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

- «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015, 250 с.
8. Баянова Н.А., Маколдина И.М., Набиуллина В.В., Пантелева Е.В. Злокачественные новообразования в формировании детской инвалидности в Оренбургской области. *Российский онкологический журнал* 2013; 6: 33–5
 9. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Вестник восстановительной медицины* 2015; 1: 7–15.
 10. Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Карелин А.Ф. Предпосылки изучения содержания микроэлементов в биосубстратах у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в период реабилитации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 9 (3): 365–8.
 11. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. *Вестник восстановительной медицины* 2015; 1: 7–15.
 12. Поляков В.Г. Обращение к участникам VI съезда детских онкологов. *Онкопедиатрия* 2015; 2 (3): 173.
 13. Чечельницкая С.М., Касаткин В.Н., Баербрах А.В., Горбылев П.М., Алексеева С.И., Столярова Е.С. и др. Толерантность к физическим нагрузкам и причины ее снижения у детей, переживших онкологическое заболевание. *Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: Естественные науки* 2017; 3 (27): 54–64.
 14. Kinahan K.E., Sharp L.K., Seidel K. Scarring, Disfigurement, and Quality of Life in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (20): 2466–74. DOI:10.1200/JCO.2011.39.3611
 15. Киргизов К.И. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (2): 29–39. DOI:10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39
 16. Поспелова Т.И., Солдатова Г.С., Пуртова Л.А., Агеева Т.А., Маслова Л.М., Лосева М.И. Обоснование реабилитации больных гемобластозами в отдаленном периоде полихимиотерапии. *Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины* 2015; 57 (3): 73–4.
 17. Спичак И.И., Богачева М.В., Билялудинова Д.И. Частота стероидного диабета на программной полихимиотерапии у детей с лимфобластным лейкозом. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2014; 1–2: 30–3.
 18. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской онкологии и гематологии* 2014; 2: 13–8.
 19. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Миронова Е.В., Митраков Н.Н. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2015; 10 (1): 7–15. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-7-15.
 20. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. *Сообщение I. Нефрология* 2014; 18 (6): 9–25.
 21. Quarles L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008; 118 (12): 3820–8. DOI: 10.1172/JCI36479
 22. Fukumoto S., Martin T.J. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (5): 230–6. DOI: 10.1016/j.tem
 23. Крутикова Н.Ю. Особенности определения костной прочности у детей по данным количественной ультрасонометрии. *Смоленский медицинский альманах* 2016; 15 (3): 89–98.
 24. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. – *Вопросы современной педиатрии* 2015; 14 (5): 573–8. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442
 25. Рябухин Ю.В., Крутикова Н.Ю., Пересецкая О.В. Клиническое значение оценки прочности костной ткани у 6-летних детей, родившихся недоношенными. – *Детская больница* 2011; 3: 35–8.
 26. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 64 с.
 27. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Румянцев А.Г. Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии длительной ремиссии. *Онкогематология* 2009; 2: 42–51.
 28. Wilson C.L., Ness K.K. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11 (4): 329–37. DOI: 10.1007/s11914-013-0165-0
 29. Wasilewski-Masker K., Kaste S.C., Hudson M.M. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008 Mar; 121 (3): e705–13. DOI: 10.1542/peds.2007-1396
 30. Kaste S.C., Karimova E.J., Neel M.D. Osteonecrosis in Children After Therapy for Malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196 (5): 1011–8. DOI: 10.2214/AJR.10.6073
 31. Li X., Brazauskas R., Wang Z. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 587–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.567
 32. Gawade P.L., Hudson M.M., Kaste S.C., Neglia J.P. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2015; 10 (4): 249–62.
 33. Kang M.J., Lim J.S. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management. *Korean J Pediatr* 2013; 56 (2): 60–7. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.2.60
 34. Halton J.M., Atkinson S.A., Fraher L. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J of Bone and Mineral Res* 1996; 11: 1774–83. DOI: 10.1002/jbmr.5650111122

35. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. *Остеопороз и остеопатии* 2012; 3: 18–24.
36. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте. *Педиатр* 2016; 7 (1): 120–8. DOI: 10.17816/PED71120-128
37. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Курбатова Т.Л. Применение количественной ультрасонометрии (кус) в амбулаторных условиях у пациентов псориатическим артритом, принимающих кортикостероидную терапию. *Остеопороз и остеопатии* 2016; 2: 53–4.
38. Ness K.K., Hudson M.M., Pui C.H. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer* 2012; 118 (3): 828–38. DOI: 10.1002/cncr.26337
39. Hartman A., van den Bos C., Stijnen T., Pieters R. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 833–7. DOI: 10.1002/pbc.21325
40. Cohen L.E., Gordon J.H., Popovsky E.Y., Sainath N.N., Feldman H.A., Kieran M.W., et al. Bone density in post-pubertal adolescent survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 959–63.
41. Laughton S.J., Merchant T.E., Sklar C.A. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJB 96 trial. *J of Clin Oncol* 2008; 26: 1112–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.13.5293
42. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 3.0. Arcadia, CA: Children's Oncology Group; 2008. <http://www.survivorshipguidelines.org>. Accessed November 4, 2009.
43. Kang M.J., Kim S.M., Lee Y.A., Shin C.H., Yang S.W., Lim J.S. Risk factors for osteoporosis in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1921–9. DOI: 10.1007/s00198-011-1821-9.
44. Chow E.J., Friedman D.L., Yasui Y. Decreased Adult Height in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007; 150 (4): 370–5.
45. Caiozzo V.J., Giedzinski E., Baker M. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res* 2010; 174 (5): 582–9. DOI: 10.1667/RR2190.1
46. Leyko W., Bartosz G. Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986; 49 (5): 743–70.
47. Gawade P.L., Hudson M.M., Kaste S.C., Neglia J.P., Wasilewski-Masker K., Constine L.S., et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2015; 10 (4): 249–62.
48. Van Dijk I.W., Oldenburger F., Cardous-Ubbink M.C. Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (2): 370–37.
49. Green D.M., Kun L.E., Matthay K.K., et al. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7). DOI: 10.1002/pbc.24487
50. Petryk A., Polgreen L.E., Zhang L. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of young age at transplant. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 258–63.
51. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 578–85.
52. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1239–47.
53. Benmiloud S., Steffens M., Beaufoye V., de Wandeleer A., Devogelaer J.P., Brichard B., et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 241–50.
54. Le Meignen M., Auquier P., Barlogis V., Sirvent N., Contet A., Simeoni MC., et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* 2011; 118: 1481–9.
55. Kun L.E. In: *General Principles of Radiation Oncology*. Pizzo P.A., Poplack D.G., ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011. pp. 406–25.
56. Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012; 120 (6): 1165–74. DOI: 10.1182/blood-2012-05-378943
57. Shamberger R.C. Cooperative group trials in pediatric oncology: The surgeon's role. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (1): 1–13.
58. Nieder M.L., McDonald G.B., Kida A. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1573–84.