

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.04.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-114-127

Клинический анализ видеоизображения базовых двигательных стереотипов «КЛАВИР» для оценки двигательных нарушений у пациентов детского возраста и подростков с острым лимфобластным лейкозом

Н.Н. Митраков¹, А.В. Щербуха¹, П.А. Шафран², К.А. Воронин¹, О.А. Лайшева³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

³Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Митраков Николай Николаевич,
заведующий центром медицинской
реабилитации консультативного
отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lokomokolya@gmail.com

Возникающие у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в процессе лечения двигательные нарушения требуют более дифференцированного подхода к диагностике и выбору реабилитационных технологий. Цель работы: изучить смысловую структуру паттерна вертикализации (из положения лежа на спине в положение стоя) и разработать методику диагностики двигательных нарушений и оценки эффективности медицинской реабилитации у детей и подростков с ОЛЛ. Было проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование. Работа поддержана независимым этическим комитетом и одобрена ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Всего в исследовании приняли участие 184 ребенка, которые были распределены на 3 группы. Группа 1 (исследовательская) – пациенты с ОЛЛ, проходившие лечение в Центре ($n = 48$, медиана возраста 14 лет). Группа 2 (контрольная) – пациенты с различными тяжелыми заболеваниями (острый миелоидный лейкоз, первичные иммунодефицитные состояния, злокачественные заболевания центральной нервной системы, опухоли костей и т. д.), также проходившие лечение в Центре ($n = 69$, медиана возраста 14,5 года). Группа 3 (контрольная) – здоровые дети и подростки ($n = 67$, медиана возраста 14,2 года). Исследовались характеристики видеоизображения процесса вертикализации у условно здоровых детей (группа 3) и у пациентов Центра (группы 1 и 2) с последующим сравнительным анализом. Удалось выявить, формально описать и этапировать критерии видеоизображения инвариантных черт ациклического локомоторного стереотипа вертикализации из положения лежа на спине в положение стоя на двух ногах на горизонтальной поверхности. Выявлены этапы вертикализации и клинически значимые варианты паттернов вертикализации, легко детектируемые на видеоизображении. Объективизация анализа видеокритериев инвариантных черт ациклического локомоторного стереотипа вертикализации достигнута путем регистрации временных характеристик видеоизображения этапов локомоторного стереотипа. В результате расчетов ракурс-независимости и межисследовательской вариабельности были выявлены наиболее репрезентативные этапы видеоизображения локомоторного стереотипа процесса вертикализации. Анализ количественных характеристик локомоторного теста вертикализации позволил обнаружить статистически достоверные для данной выборки отличия здоровых детей от пациентов с онкологической патологией. Клинический анализ видеоизображения рефлексолокомоций «КЛАВИР» дает значительный объем объективных данных при клинической оценке диагностического теста вертикализации у пациентов детского возраста и подростков, получающих лечение по поводу ОЛЛ.

Ключевые слова: двигательные нарушения, диагностика двигательных нарушений, клинический видеоанализ, анализ движений, видеоанализ движений, рефлексолокомоции, острый лимфобластный лейкоз

Митраков Н.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 114–127. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-114-127

Clinical analysis of video recordings of the basic motor patterns (CLAVIR) for the assessment of movement disorders in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia

N.N. Mitrakov¹, A.V. Shcherbukha¹, P.A. Shafran², K.A. Voronin¹, O.A. Laysheva³

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Movement disorders arising in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during treatment require a more differentiated approach to diagnosis and the choice of rehabilitation methods. The aim of this study was to investigate the conceptual structure of supine-to-stand (STS) transition patterns and to develop a method for the diagnosis of movement disorders and the assessment of the effectiveness of medical rehabilitation in children and adolescents with ALL. We carried out a prospective comparative non-randomized study. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 184 children who were assigned to three groups. Group 1 (study group) included patients with ALL treated at the Center ($n = 48$, the median age was 14.0 years). Group 2 (control group) included patients with various serious diseases (acute myeloid leukemia, primary immunodeficiency, CNS malignancies, bone tumors, etc.) who also underwent treatment at the Center ($n = 69$, the median age was 14.5 years). Group 3 (control group) included healthy children and adolescents ($n = 67$, the median age was 14.2 years). We analyzed the characteristics of video recordings of the supine-to-stand process in apparently healthy children (Group 3) and in the patients treated at the Center (Groups 1 and 2) and then performed comparative analysis. We managed to detect, document, and divide into phases the video-based criteria of invariant characteristics of the acyclic locomotor pattern of the STS movement (from a supine to standing position with both feet on the floor). We identified the STS movement phases and clinically significant variants of STS transition patterns which were easily detectable on the video recordings. The objectivity of the analysis of the video-based criteria of invariant characteristics of the STS movement was achieved by the registration of timing characteristics of the locomotion pattern phases on video recordings. By calculating the coefficients of variation for observations from different angles and inter-researcher variability, we detected the most representative phases of the STS movement pattern on video recordings. A quantitative analysis of the STS test performance revealed significant differences between healthy controls and children with oncological diseases. The clinical analysis of video recordings of the basic motor patterns (CLAVIR) contributes a substantial amount of objective data to the clinical assessment of the diagnostic supine-to-stand test results in children and adolescents treated for ALL.

Key words: *movement disorders, diagnosis of movement disorders, clinical video analysis, movement analysis, video movement analysis, reflexolocomotion, acute lymphoblastic leukemia*

Mitrakov N.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 114–127.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-114-127

Применение методов физической терапии у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) для коррекции осложнений, возникающих в ходе лечения, становится актуальнее с каждым годом в связи с увеличением их выживаемости [1].

Высокая выживаемость пациентов при педиатрических онкологических заболеваниях вообще и при ОЛЛ в частности привела к тому, что в настоящее время все большее внимание уделяется минимизации краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных последствий как основного заболевания, так и химио- и лучевой терапии [2]. Уровень выживаемости детей и подростков с онкологическими заболеваниями составляет от 70 до 95%, половина из них – это пациенты с ОЛЛ. Доказано, что 60% долгожителей имеют хронические проблемы со здоровьем, связанные с последствиями лечения в течение многих лет или десятилетий после завершения терапии [1, 3, 4]. Таким образом, в настоящее время крайне актуальными являются мероприятия по повышению качества жизни детей, переживших ОЛЛ [5].

Интерес к физической активности пациента в первую очередь связан с ее потенциальным воздействием на снижение влияния краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов лечения на качество жизни [6, 7]. Физическая активность оказывает благотворное влияние на широкий спектр функ-

циональных систем организма человека, включая центральную нервную, кардиореспираторную, опорно-двигательную [8]. Текущие данные свидетельствуют о том, что постельный режим, традиционно рекомендуемый пациентам детского возраста с онкологическими заболеваниями, усугубляет некоторые побочные эффекты терапии, в частности провоцирует потерю двигательной активности и мышечной силы [9].

На сегодняшний день нам удалось найти всего 5 рандомизированных контролируемых исследований в педиатрической онкологии, посвященных применению физической терапии для коррекции осложнений [10–14]. Из них 3 были проведены у детей с гемато-онкологическими новообразованиями [10, 11, 13], 1 – у смешанной группы детей с онкологическими заболеваниями (солидными опухолями и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ)) [12] и 1 – у пациентов детского возраста с солидными образованиями [14].

Большинство публикаций на тему применения физической терапии у детей в процессе лечения онкологических заболеваний посвящено поискам универсального критического показателя для оценки двигательных нарушений. Универсальный критерий часто приводит к значительному сужению взгляда на проблему применения методов физической терапии для решения некоторых локальных задач, связанных

Correspondence:

Nikolay N. Mitrakov,
Head of Medical Rehabilitation Center of the
Outpatient Department, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare of the
Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lokomokolya@gmail.com

с осложнениями, возникающими в ходе лечения от онкологического заболевания (например, коррекция функции тыльного сгибания голеностопных суставов в качестве оценки эффективности коррекции полиневритических нарушений в целом) [11, 13].

Наиболее актуальные направления исследований, связанные с применением методов физической терапии в рамках лечения онкологических заболеваний:

- 1) повышение толерантности к физической нагрузке [10, 12, 13, 15, 16];
- 2) повышение общего уровня активности [17];
- 3) коррекция наиболее актуальных двигательных нарушений (в основном объем движений и мышечная сила) [11, 13, 18, 19];
- 4) влияние физической терапии на болевой синдром [20, 21];
- 5) улучшение качества жизни [22–25];
- 6) влияние физической терапии на эмоционально-психологическое состояние, мотивацию и работоспособность [36];
- 7) коррекция лимфатического оттока [27];
- 8) коррекция выделительной функции [27];
- 9) коррекция массы/состава тела [16, 28, 29];
- 10) влияние на течение основного заболевания или сроки лечения [30–32];
- 11) влияние на частоту инфекционных осложнений [33];
- 12) влияние на качество и продолжительность сна [34];
- 13) экономическая эффективность применения активной физической терапии в сравнении с методами стандартного выхаживания [35].

В отношении спектра нарушений, подвергаемых коррекции при помощи физической терапии у взрослых больных, перенесших онкологическое заболевание, было проведено ретроспективное исследование, в котором анализировались функции, связанные с мобильностью у амбулаторных пациентов, получивших физическую терапию после окончания лечения основного заболевания. В этом исследовании принимали участие также и подростки с 14 лет. Частота встречаемости тех или иных расстройств в данной работе непоказательна для педиатрии, так как большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, взрослые, но сам спектр расстройств, связанных с двигательной активностью, достаточно показателен в том числе и для пациентов с ОЛЛ [27].

Публикации 2017–2018 гг. отражают наиболее актуальный на сегодня список показателей при исследовании двигательной функции у пациентов детского возраста, получающих лечение от злокачественного заболевания. Наиболее широкими в этом направлении стали работы исследователей, занима-

ющихся изучением влияния контролируемой физической активности у пациентов детского возраста, получающих лечение от ОЛЛ [8, 9]. Ими разработан наиболее перспективный в настоящее время протокол диагностики двигательных нарушений и контроля эффективности физической интервенции у пациентов детского возраста в ходе лечения ОЛЛ Stoplight Program – программа «Светофор» [8]. Программа представляет собой исчерпывающий перечень диагностических и лечебных процедур, стратифицированных в зависимости от тяжести возникших двигательных осложнений у пациента. К недостаткам программы «Светофор» можно отнести:

1. Громоздкость диагностического комплекса. Полное обследование пациента может занимать несколько часов и редко может быть выполнено за 1 день, что не позволяет реализовать программу у пациента, находящегося в процессе терапии ОЛЛ.

2. Второй недостаток, вероятно, обусловлен первым – рекомендуемое начало программы – 6–8 нед от начала терапии ОЛЛ. Трудно обосновать и провести такое громоздкое обследование пациенту, находящемуся в тяжелом состоянии и в психологическом замешательстве после только что объявленного диагноза.

При этом прошедшие от начала терапии 1,5–2 мес до старта программы «Светофор», на наш взгляд, являются критичными для формирования двигательных осложнений, что не позволяет такие сроки начала двигательной реабилитации считать ранними.

Все проанализированные нами диагностические подходы к двигательным проблемам, возникающим у детей, получающих терапию от онкологических заболеваний, сводятся к попыткам выбора и коррекции некоторой условно выбранной значимой функции на фоне оценки стандартными клиническими тестами. Например, ограничение подвижности коленных и голеностопных суставов выбрано как основной критерий двигательных осложнений высокодозной химиотерапии и гиподинамии при лечении пациентов с ОЛЛ. Эти критерии объявляются факторами, влияющими на походку. Затем проводится исследование, изучающее влияние упражнений на растяжку (stretching) и общее укрепление (strengthening) в коленных и голеностопных суставах на подвижность и мышечную силу соответственно. В исследуемой группе выявляется лучшая функция исследуемых показателей (объем движений гониометром в коленном и голеностопном суставах и мышечная сила в них динамометром), чем в контрольной. На основании этого делается вполне корректный вывод о позитивном влиянии упражнений на функции, значимые для походки [18].

Необходимо учитывать, что острая и подострая лекарственная полинейропатия в спектре невроло-

гических осложнений в ходе лечения ОЛЛ встречается приблизительно в 6% случаев, а общий процент неврологических осложнений с двигательными нарушениями составляет более 50% [36]. Почти 80% из всех неврологических осложнений, возникающих в ходе лечения ОЛЛ, – это энцефаломиелополинейропатии [36]. Очевидно, что факторы, влияющие на походку, не ограничиваются тугоподвижностью в голеностопном и коленном суставах, а также снижением мышечной силы в разгибателях бедра и тыльных сгибателях стопы.

В программе «Светофор» предпринята попытка учета всех специфических актуальных факторов путем раздельного учета двигательных функций: баланса, нарушения глобального моторного стереотипа и уровня общей активности пациента плюс к уже перечисленным ограничениям объема движения и снижения мышечной силы. Это очень актуальный подход, который, к сожалению, имеет ряд уже описанных нами ограничений, не позволяющих заниматься диагностикой, профилактикой и лечением двигательных нарушений, на самых ранних сроках ОЛЛ.

Наша гипотеза заключалась в том, что возникающие у пациентов детского возраста с ОЛЛ в процессе лечения двигательные нарушения являются звеньями одной патогенетической цепи и требуют более дифференцированного подхода к диагностике и физической терапии. Контрактуры коленных и голеностопных суставов являются компенсацией недостатка афферентации от дистальных отделов нижних конечностей, характерной для сенсорной полинейропатии. В этом случае прямое возвращение объема движений в этих суставах может разрушить физиологический паттерн походки. В случае с сенсорной полинейропатией мышечная слабость разгибателей бедра и тыльных сгибателей голеностопа чаще всего является следствием антальгического режима при гиперпатии. Силовая тренировка в этом случае будет усиливать болевой синдром. При формировании компенсаторных паттернов моторной полиневритической походки гипермобильность голеностопных суставов и некоторая инерционность движений компенсируются при участии вестибулярной системы и зрительного контроля.

Функция движений представляет собой гармоничный баланс между системой регуляции движений, представленной центральной нервной системой (ЦНС), и непосредственно мобильностью, имеющей две составляющие – стабилизацию (предвосхищающую постуральный контроль) и передвижение/перемещение, которое может быть реализовано за счет реактивного постурального контроля и реализации программы коактивации системы «агонист–антагонист».

У детей с ОЛЛ возникает крайне сложный дисбаланс этой функциональной системы, потому что спектр одномоментно пораженных факторов со стороны патогенеза ОЛЛ и применяемых методов лечения разнонаправлен.

Это не позволяет выстроить логическую структуру первичности и последовательности ограничений функции движения, но понятным становится постоянно наблюдаемый в клинике факт, что прямая тренировка движений для скомпрометированных групп мышц будет малоэффективна – в процессе необходимого упражнения с тренировкой предвосхищающего постурального контроля иллюзию положительной динамики будут давать доминирующие в этом случае мышцы-стабилизаторы, что на фоне непосредственного токсического или лучевого поражения нервной и мышечной ткани укрепляет патологический двигательный стереотип при некотором действительном расширении двигательных возможностей пациента. При смешанной полинейропатии или энцефаломиелополинейропатии сочетание патологических факторов будет еще сложнее. Создание дизайна исследования, доказывающего описанную гипотезу, может столкнуться с рядом технических (субъективность исполнения методической программы физической интервенции) и этических сложностей.

В связи с этим определилась необходимость кардинально нового подхода к диагностике двигательных нарушений.

Мы предлагаем разработанный нами метод видеоанализа «КЛАВИР» онтогенетически обусловленного процесса вертикализации пациента из положения лежа на спине в положение стоя (floor to stand), что позволит выявить скомпрометированный уровень нейрофизиологической организации двигательной активности. Выбор двигательной интервенции при этом осуществляется не по принципу восполнения отдельных элементов двигательного состава паттерна вертикализации, а по принципу восстановления смысловой структуры утраченного или нарушенного моторного навыка [37].

В настоящее время не удалось найти ни одной публикации, посвященной анализу спектра двигательных нарушений у пациентов детского возраста, получающих лечение ОЛЛ, и методам контроля эффективности физической терапии, применяемой на раннем этапе реабилитации (до 6 нед от начала терапии).

Цель настоящего исследования: изучить смысловую структуру паттерна вертикализации (из положения лежа на спине в положение стоя) и разработать методику диагностики двигательных нарушений и оценки эффективности медицинской реабилитации у детей и подростков с ОЛЛ.

Задачи исследования:

- 1) изучить ракурс-независимые инвариантные черты видеоизображения теста на вертикализацию из положения лежа на спине в положение стоя;
- 2) выявить и описать смысловую структуру теста на вертикализацию;
- 3) разработать методику оценки временных характеристик инвариантных черт видеоизображения теста на вертикализацию;
- 4) определить клинические характеристики моторных составляющих (двигательного состава) теста на вертикализацию;
- 5) систематизировать изменения смысловой структуры и двигательного состава теста на вертикализацию, характерные для пациентов с ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа поддержана независимым этическим комитетом и одобрена ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование. На нулевом этапе был поставлен эксперимент. Проводилась видеозапись процесса вертикализации из положения лежа на спине в положение стоя на двух ногах у 30 испытуемых (условно здоровых детей сотрудников ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) с медианой возраста 8,3 года. Всем испытуемым была дана инструкция последовательно вертикализироваться из положения лежа в положение стоя не повторяющимися способами максимальное количество раз. На полученных видеозаписях исследователями при помощи маркированного поиска на замедленном видеоизображении с повторами и реверсами проводился поиск общих признаков вертикализации, не зависящих от ее способа.

На основных этапах в исследовании приняли участие 3 группы пациентов (таблица 1):

1-я (исследовательская) группа – дети и подростки с ОЛЛ, проходящие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ($n = 48$, медиана возраста 14 лет);

2-я (1-я контрольная) группа – дети и подростки с другими заболеваниями, распределенные по диагнозам, проходящие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ($n = 69$, медиана возраста 14,5 года):

- пациенты с ОМЛ ($n = 25$; медиана возраста 15,5 года);
- больные с идиопатическими иммунодефицитами (ИИД) ($n = 31$; медиана возраста 16 лет);
- пациенты с нейроонкологическими заболеваниями ($n = 4$; медиана возраста 5 лет);
- больные со злокачественными новообразованиями костей ($n = 4$; медиана возраста 14,7 года);

- пациенты с различными патологиями, которые встречались по одному и не могли быть объединены в группы (апластическая анемия, новообразования мягких тканей лица и др.) ($n = 3$; медиана возраста 15 лет);

3-я (2-я контрольная) группа – условно здоровые дети и подростки, проходившие сборы в летнем спортивном лагере Федерации Айкидо России, занимающиеся первый год ($n = 67$, медиана возраста 14,2 года).

Всем испытуемым проводили:

1. Анкетирование по общим данным (пол, возраст, рост, вес, факторы настороженности, основной диагноз и причина обращения к реабилитологу). Факторы настороженности – это факторы, непосредственно оказывающие влияние на двигательную активность, такие как изоляция, боль, тромбозы, стомы, дренажи и т. д., всего 43 показателя. Они были распределены на 3 уровня опасности: зеленый, желтый, красный. Красный – факторы, исключающие возможность активной двигательной интервенции; желтый – факторы, требующие индивидуального решения о возможности двигательной интервенции; зеленые – факторы, оказывающие влияние на объем интервенции без ограничения самой интервенции (например, изоляция). Факторы суммировались и пересчитывались в коэффициент с максимальным значением до единицы, где единица означала абсолютные противопоказания к двигательной интер-

Таблица 1
Распределение участников исследования по группам
Table 1
Allocation of the study participants to the groups

Группа Group	Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n Number of patients, n	Медиана возраста, годы Median age, years
Исследуемая (группа 1) Study group (group 1)	ОЛЛ ALL	48	14
Контрольная (группа 3) Control group (group 3)	Условно здоровые Apparently healthy	67	14,2
Контрольная (группа 2) Control group (group 2)	Различные тяжелые заболевания: Various severe diseases:	69	14,5
	ОМЛ AML	25	15,5
	ИИД IID	31	16
	НОЗ NOD	4	5
	ЗНОК MNB	4	14,7
	Другое Other	3	15

Примечание. НОЗ – нейроонкологические заболевания; ЗНОК – злокачественные новообразования костей; другое – апластическая анемия, новообразования мягких тканей лица, нейробластома забрюшинного пространства
Note. ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; IID – idiopathic immunodeficiency; NOD – neuro-oncological diseases; MNB – malignant neoplasm of bones; other – aplastic anemia, neoplasms of soft tissues of the face, retroperitoneal neuroblastoma

венции. Этот коэффициент учитывался при конечных расчетах.

2. Видеозапись на индивидуальные мобильные устройства (смартфоны/планшеты) процесса вертикализации из положения лежа на спине в положение стоя на двух ногах.

3. Видеозапись загружалась в программу DartFish для маркированного поиска на замедленном видеоизображении базового рефлексолокомоторного стереотипа с повторами и реверсами.

4. Расчеты инвариантности (ракурс независимости) выявленных черт путем вычисления коэффициента вариации значений временных показателей, маркированных на параллельных видеозаписях с 5 разных ракурсов одного и того же процесса вертикализации. Данные получены путем рандомного предъявления 5 разным исследователям видеозаписей с разных ракурсов одного и того же процесса вертикализации таким образом, чтобы маркируемый период в своем числовом значении был скрыт от исследователя. Другими словами, исследователи отмечали точки на непрерывной временной шкале видеозаписи, не видя числовых значений маркера.

5. Расчеты межисследовательской вариативности путем вычисления ее коэффициента в процентах значений временных показателей инвариантных черт видеоизображения локомоторного стереотипа вертикализации, полученных от 64 исследователей, впервые проводивших подобный анализ. Всем исследователям предъявлялся 1 набор из 10 видеозаписей разных пациентов, локомоторного стереотипа с одной и той же письменной инструкцией по маркированию инвариантных черт. Полученные данные сравнивались с эталонными результатами опытного исследователя.

6. Двухэтапный статистический анализ с кластеризацией зависимости полученных результатов от пола, возраста, факторов настороженности и диагнозов с целью обнаружить закономерности между этими показателями и временными характеристиками инвариантных черт видеоизображения локомоторного стереотипа вертикализации.

На первом этапе сравнивались условно здоровые испытуемые из 2-й контрольной группы со всеми пациентами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, вошедшими в исследование (исследуемая группа + 1-я контрольная группа).

На втором этапе сравнивались пациенты с ОЛП из исследуемой группы с пациентами с другими онкологическими заболеваниями, вошедшими в 1-ю контрольную группу (таблица 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате нулевого эксперимента удалось выявить следующие закономерности двигательных

стереотипов вертикализации из положения лежа на спине в положение стоя на двух ногах:

1. Основные способы вертикализации, реализованные испытуемыми:

- вертикализация комфортным способом через поперечное скручивание (наиболее вариативный способ: по типу переноса центра тяжести через точку опоры (симметричный и асимметричный W-образные, «по турецки», через стопы), по способу формирования опоры для отрыва центра тяжести от нее (с задним, боковым и передним упорами));
- вертикализация комфортным способом через продольное скручивание (два способа: с выходом на четвереньки или в положение на одном колене);
- вертикализация через «мостик» и стойку на руках (два варианта: латерализовано или симметрично);
- вертикализация через «мостик» с выходом на стопы (два варианта: латерализовано или симметрично);
- вертикализация подъем-разгибом (два варианта: с упором руками или затылком);
- вертикализация через кувырок назад (два варианта: через голову или плечо).

2. Пространственные характеристики движений вне зависимости от способа вертикализации:

- скручивание и/или поворот. Это первая фаза вертикализации, характеризуется снижением площади опоры за счет преимущественно продольного или поперечного скручивания относительно продольной или поперечной оси тела соответственно. При продольном скручивании можно выделить по инициальной фазе плечевой или тазовый тип поворота, в то время как при поперечном скручивании встречается краниокаудальный и каудокраниальный типы. Может также встречаться смешанный вариант, когда оба вида скручивания представлены в равных долях;
- смещение пятна контакта к центру тяжести. Это вторая фаза вертикализации, характеризуется

Таблица 2
Этапность дизайна исследования

Table 2
Stages of the study design

Группа Group	Число пациентов, n Number of patients, n	Медиана возраста, годы Median age, years	Диагноз Diagnosis	1-й этап* 1st stage*	2-й этап* 2nd stage*
Исследуемая (группа 1) Study group	48	14	ОЛП ALL		
Контрольная (группа 2) Control (group 2)	69	14,5	ДОЗ Other		
Контрольная (группа 3) Control (group 3)	67	14,2	Условно здоровые Apparently healthy		

Примечание. Красные ячейки – исследуемая группа; синие ячейки – группа сравнения; ДОЗ – другие онкологические заболевания
Note: red cells of the table represent the study group; blue cells of the table represent the comparison group; other – other oncological diseases

проекционным сближением дистальных отделов туловища и конечностей с фактическим центром тяжести. Фактический центр тяжести может быть сформирован как каудально, близко к реальному центру масс тела, так и краниально, например, при каудокраниальном скручивании;

- отрыв фактического центра тяжести от опоры. Это третья фаза вертикализации, характеризуется отрывом и удержанием центра тяжести над опорой. Наиболее характерной в этой фазе является поза на четвереньках;

- подведение опоры под центр тяжести или накатывание центра тяжести над опорой. Это четвертая фаза вертикализации, характеризующаяся приведением проекции центра тяжести над опорными конечностями;

- центрация – это завершающая фаза вертикализации, характеризующаяся формированием сбалансированной конечной позы стоя на двух ногах.

Наиболее сложными для детекции являются фазы скручивания/поворота (фаза «Поворот») и смещения пятна контакта (фаза «Смещение»), так как они могут сочетаться с другими фазами, а фаза подведения опоры под центр тяжести (фаза «Опора») сложна для детекции из-за своей скоротечности.

Таким образом, были установлены инвариантные черты локомоторного стереотипа вертикализации, не зависящие от способа вертикализации. Всего 5 фаз:

1. «Поворот» – фаза скручивания и/или поворота.
2. «Смещение» – фаза смещения пятна контакта к фактическому центру тяжести.
3. «Отрыв» – фаза отрыва фактического центра тяжести от опоры.
4. «Опора» – фаза подведения опоры под центр тяжести или накатывания центра тяжести над опорой.
5. «Центрация» – фаза стабилизации в конечном положении стоя на двух ногах.

Коэффициент вариации при расчете ракурса независимости временных характеристик инвариантных черт видеоизображения локомоторного стереотипа вертикализации представлен на *рисунке 1* и равен 20% для детекции фазы «Поворот»; 54% для детекции фазы «Смещение»; 4% для детекции фазы «Отрыв»; 28% для детекции фазы «Опора»; 6% для детекции фазы «Центрация». Данный расклад свидетельствует, что наибольшую проблему для детекции вызывают фазы «Поворот», «Смещение» и «Опора». Причем только фаза «Смещение» превышает критическую величину коэффициента варируемости в 33%.

Коэффициент вариации при изучении межисследовательской варируемости представлен на *рисунке 2*.

При маркировании всех показателей межисследовательская варируемость оставалась в пределах

Рисунок 1
Коэффициент вариации маркирования инвариантных черт локомоторного стереотипа вертикализации в зависимости от ракурса видеосъемки

Figure 1
The coefficient of variation of markers indicating invariant characteristics of the supine-to-stand movement pattern depending on the angle of video recording

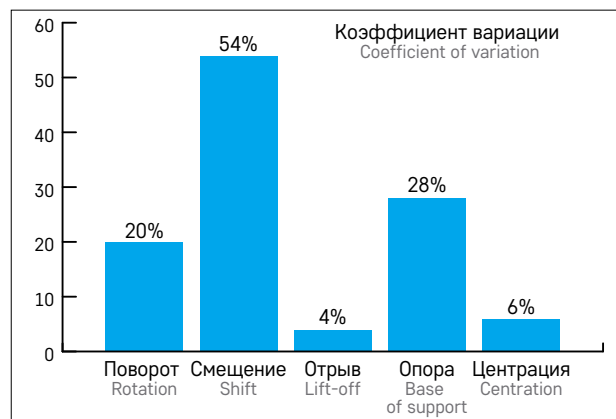
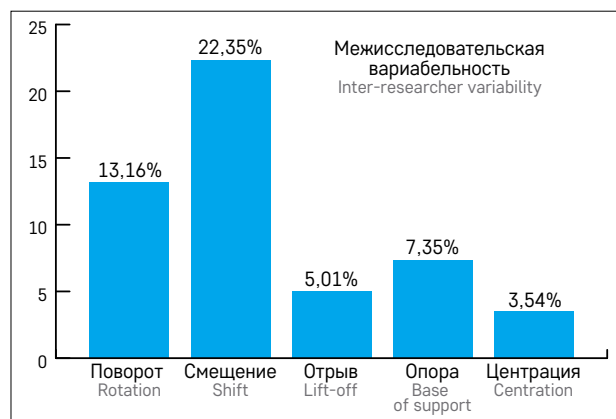


Рисунок 2
Коэффициент вариации при изучении межисследовательской варируемости

Figure 2
The coefficient of variation for inter-researcher variability



допустимых значений – до 33%. Также сохранилась тенденция внесения наибольшей ошибки со стороны маркирования фаз «Поворот» и «Смещение».

Для проспективного исследования пациентов было принято решение считать репрезентативными только фазы «Отрыв», «Опора» и «Центрация» как наиболее стабильные для маркирования и анализа.

Кластеризация данных, полученных в проспективном исследовании:

- различия по возрасту составили 1,5 года в пользу контрольной группы ($p < 0,005$). Таким образом, группы оказались несколько неоднородными по возрасту. Распределение по возрасту показано на *рисунке 3*. Однако при кластеризации количественных показателей абсолютного времени выполнения теста выяснилось, что возраст не оказывает статистически значимого влияния на распределение временных показателей теста (*рисунк 4*);

• группы также оказались неоднородны по полу ($p < 0,05$). В группе условно здоровых лиц было на 25% больше мальчиков. Распределение по полу показано в таблице 3. После кластеризации данных было установлено, что в данной выборке пол не оказывает статистически значимого влияния на временные характеристики локомоторного теста (рисунок 5);

Рисунок 3

Диаграмма возраста пациентов. Возраст различается на 1,5 года (95% ДИ 0,5–2,8 года) в пользу экспериментальной группы ($p < 0,005$)

Figure 3

A plot illustrating patients' age. The study group patients were 1.5 years older than the controls (95% confidence interval (CI) 0.5–2.8 years, $p < 0.005$)

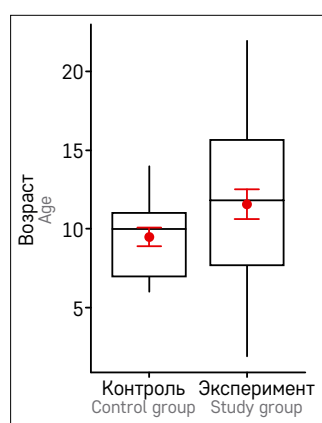


Рисунок 4

При кластеризации не выявлено значимой зависимости временных характеристик теста от возраста испытуемых

Figure 4

Clustering revealed no significant dependence between time characteristics of the test and the age of the study subjects

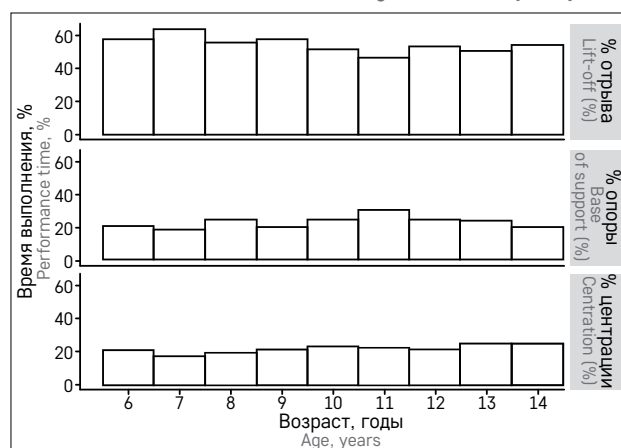


Таблица 3

Абсолютное число пациентов по полу в группах

Table 3

Distribution of patients in groups by sex

Группа пациентов Patient group	Пол, n (%) Sex, n (%)	
	мужской male	женский female
Контроль Control group	49 (73,1)	18 (26,9)
Эксперимент Study group	60 (51,3)	57 (48,7)

• количественные характеристики локомоторного теста. Сравнение абсолютного времени выполнения теста в целом и абсолютного времени выполнения его отдельных фаз. Так как в группе условно здоровых детей получилось нормальное распределение – медиана и среднее в одной точке, а в группах с пациентами наблюдался сдвиг распределения в сторону низких значений, поэтому для описания абсолютного времени используется медиана (таблица 4). Установлено статистически значимое различие условно здоровых испытуемых (контроль) с пациентами (эксперимент) ($p < 0,05$). Пациенты выполняют весь тест и его фазы по отдельности значительно медленнее условно здоровых детей. Распределение временных характеристик показано на рисунке 6;

• показатели «настороженности», т. е. факторы способные оказать влияние на двигательную активность (стомы, катетеры, послеоперационные рубцы, реакция «трансплантат против хозяина» и т. д.) также не оказали статистически значимого влияния на временную структуру теста в рамках исследования (рисунок 7);

• зависимость от двигательной патологии. Вследствие несовершенства выборки (почти все наблюдения – это пациенты с полинейропатией) определить доверительные интервалы (ДИ) для различных видов двигательной патологии не удалось из-за малого количества наблюдений пациентов с патологией отличной от подострой лекарственной полинейропатии (рисунок 8);

• зависимость от основного диагноза. Статистически достоверных различий от временных характеристик репрезентативных этапов локомоторного стереотипа вертикализации в нашей выборке выявить не удалось (рисунок 9);

• в результате кластерного анализа выборки данных методом К-средних удалось получить до 14 групп кластеров (рисунок 10). В качестве наиболее репрезентативных были выбраны варианты из 3–6 кластеров. Лучше всего классифицировать по соответствию клиническим данным удалось вариант с 3 кластерами (рисунок 11). Первый кластер соответствует пациентам с преимущественным поражением ЦНС, второй – с преимущественно ортопедической патологией и третий кластер – с практически изолированной подострой полинейропатией (рисунок 12).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нулевой эксперимент можно считать успешным, так как удалось выявить, формально описать и этапировать критерии видеоизображения инвариантных черт ациклического локомоторного стереотипа вертикализации из положения лежа на спине

Таблица 4
Распределение по времени

Table 4
Distribution by time

Показатель Parameter	Группа Group	Минимум Min	Q1	Медиана Median	Q3	Максимум Max	Среднее Average	СКО MSD	Нижний 95% ДИ Lower 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper 95% CI	N	NA
Общее время теста Total test time	Контроль Control	1,6	2,2	2,4	2,8	4,2	2,5	2,5	2,4	2,6	103	0
	Эксперимент Study	3,0	7,6	9,5	13,1	33,4	11,2	11,2	10,1	12,2	117	0
Отрыв Lift-off	Контроль Control	0,7	1,1	1,3	1,5	2,7	1,3	1,3	1,3	1,4	103	0
	Эксперимент Study	0,2	3,6	5,3	7,3	29,8	6,2	6,2	5,4	6,9	117	0
Опора Base of support	Контроль Control	0,2	0,4	0,6	0,7	1,7	0,6	0,6	0,5	0,6	103	0
	Эксперимент Study	0,0	1,2	2,0	3,3	14,6	2,6	2,6	2,2	3,1	117	0
Центрация Centration	Контроль Control	0,3	0,4	0,6	0,7	1,9	0,6	0,6	0,6	0,6	103	0
	Эксперимент Study	0,0	1,4	1,9	2,9	10,3	2,3	2,3	2,0	2,7	117	0

Примечание. СКО – среднее квадратическое отклонение.
Note. MSD – mean square deviation

Рисунок 5

Распределение влияния на временные характеристики локомоторного теста в зависимости от пола испытуемых после кластеризации. NA – 2 пациента с не указанным полом

Figure 5

Distribution of the influence on time characteristics of the STS test depending on the sex of the subjects after clustering. NA – in 2 patients, the sex in not specified

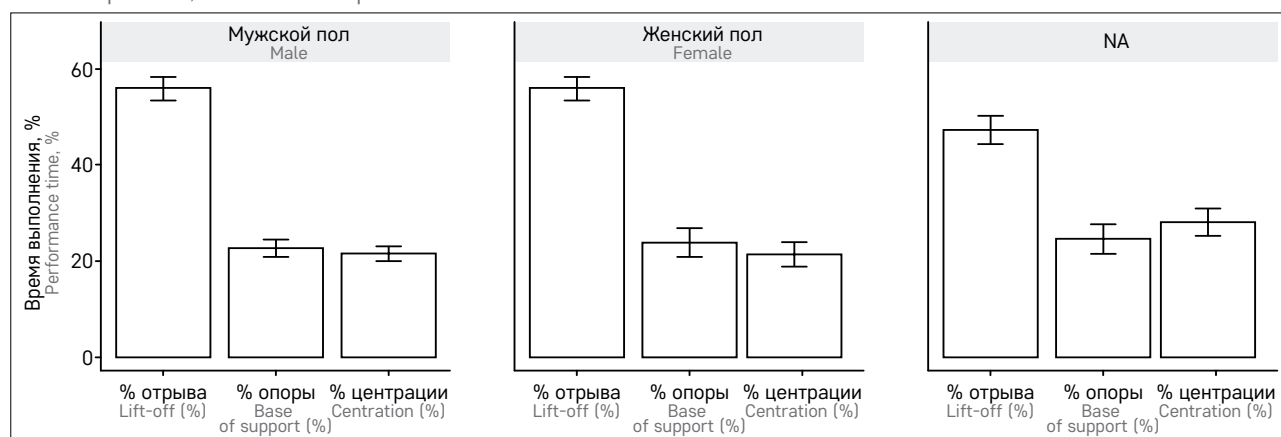


Рисунок 6

Количественное распределение временных характеристик локомоторного теста вертикализации у условно здоровых детей (контроль) и пациентов с онкологическими заболеваниями (эксперимент). Проверка с помощью статистических критериев – во всех случаях $p < 0,05$ (разница статистически значимая)

Figure 6

A quantitative distribution of time characteristics of the STS test in apparently healthy children (control group) and in patients with oncological diseases (study group). Verification using statistical tests: in all cases, $p < 0.05$ (the difference is statistically significant)

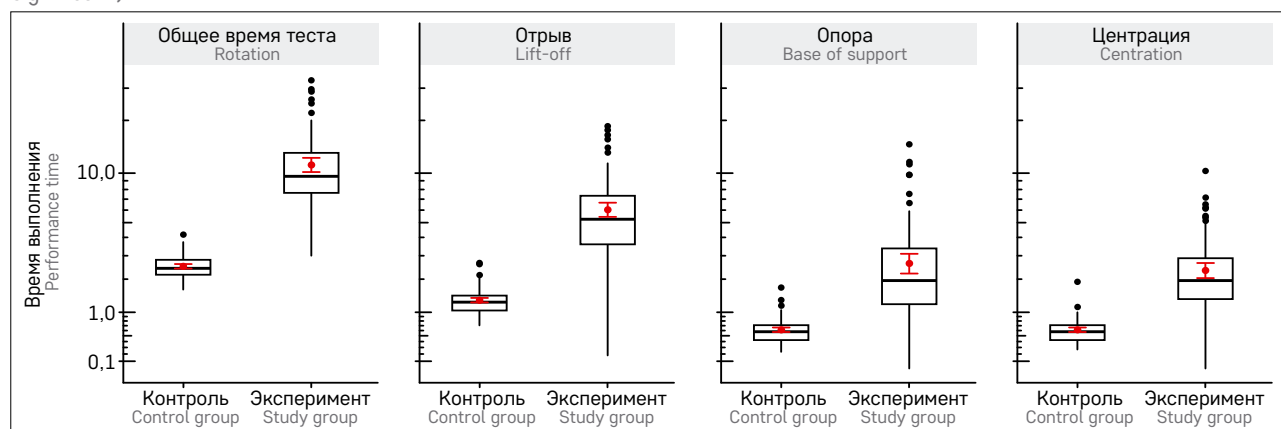
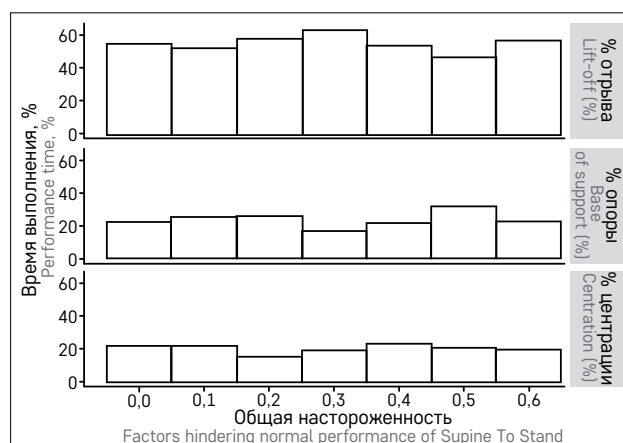


Рисунок 7

Зависимость распределения временных показателей локомоторного теста от наличия факторов, способных оказать влияние на двигательную активность (стомы, катетеры, реакция «трансплантат против хозяина» и т. д.)

Figure 7

The dependence of the distribution of time parameters of the STS test on factors that can affect motor activity (stomas, catheters, graft versus host disease, etc.)



в положение стоя на двух ногах на горизонтальной поверхности. Выявлены этапы вертикализации и клинически значимые варианты ее паттернов легко детектируемые на видеоизображении. Объективизация анализа видеокритериев инвариантных черт ациклического локомоторного стереотипа вертикализации достигнута путем регистрации временных характеристик видеоизображения этапов локомоторного стереотипа. В результате расчетов ракурса независимости и межисследовательской вариабельности были выявлены наиболее репрезентативные этапы видеоизображения локомоторного стереотипа процесса вертикализации.

Анализ количественных характеристик локомоторного теста вертикализации позволил обнаружить статистически достоверные для данной выборки отличия здоровых детей от пациентов с онкологической патологией. Сразу же обнаружались и некоторые проблемы дизайна исследования. Так как целью работы было выявить закономерности

Рисунок 8

Форма столбиковых гистограмм временных характеристик репрезентативных этапов вертикализации при различных видах двигательных нарушений. ВН – вестибулярные нарушения; ЭПН – экстрапирамидные нарушения; ПНП – полиневропатия; СПУ – синдром патологической усталости; ОН – ортопедические нарушения (эндопротезирование)

Figure 8

Bar histograms showing time characteristics of representative STS phases in various types of movement disorders. VD – vestibular disorders; EPD – extrapyramidal disorders; PNP – polyneuropathy; CFS – chronic fatigue syndrome; OD – orthopedic disorders (endoprosthesis)

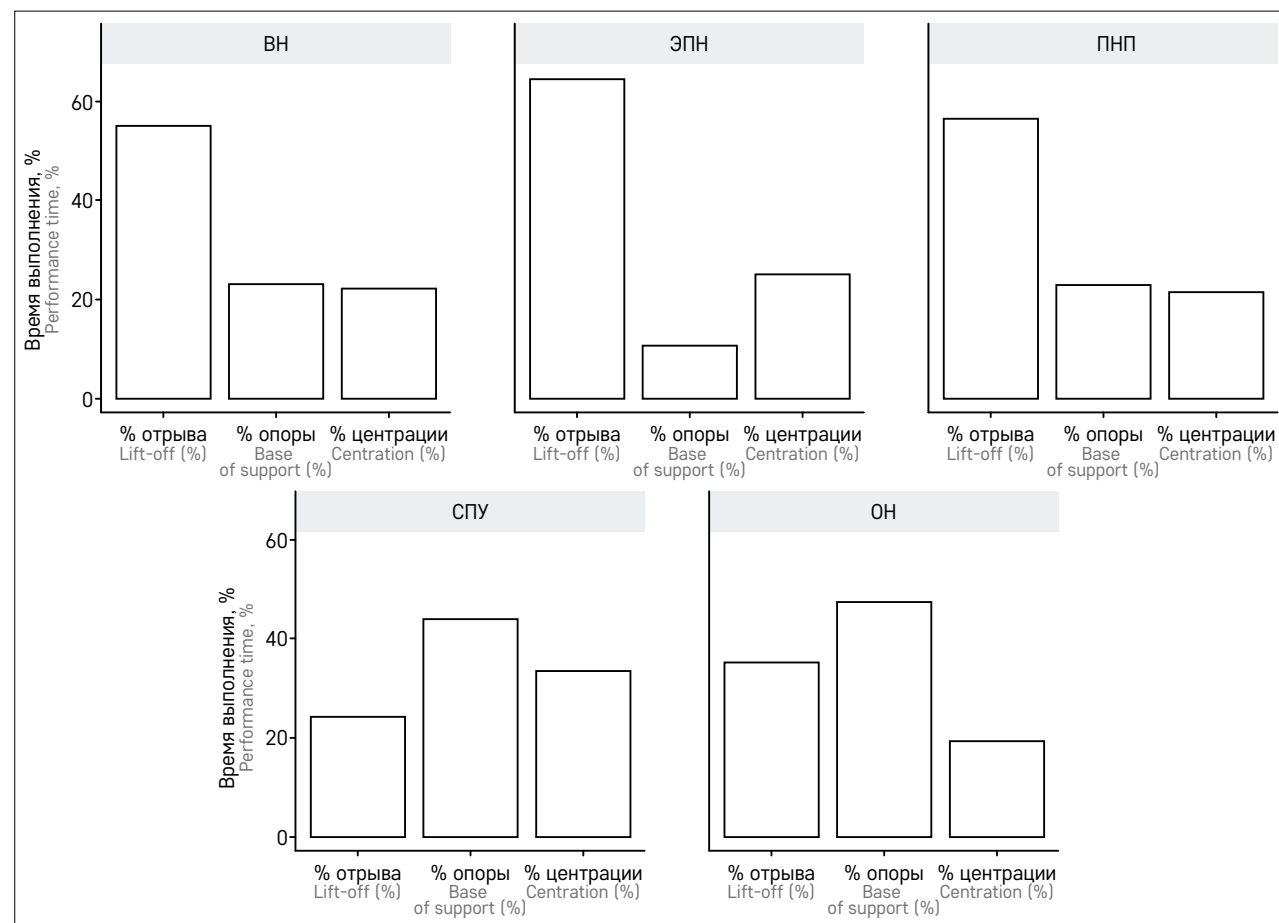
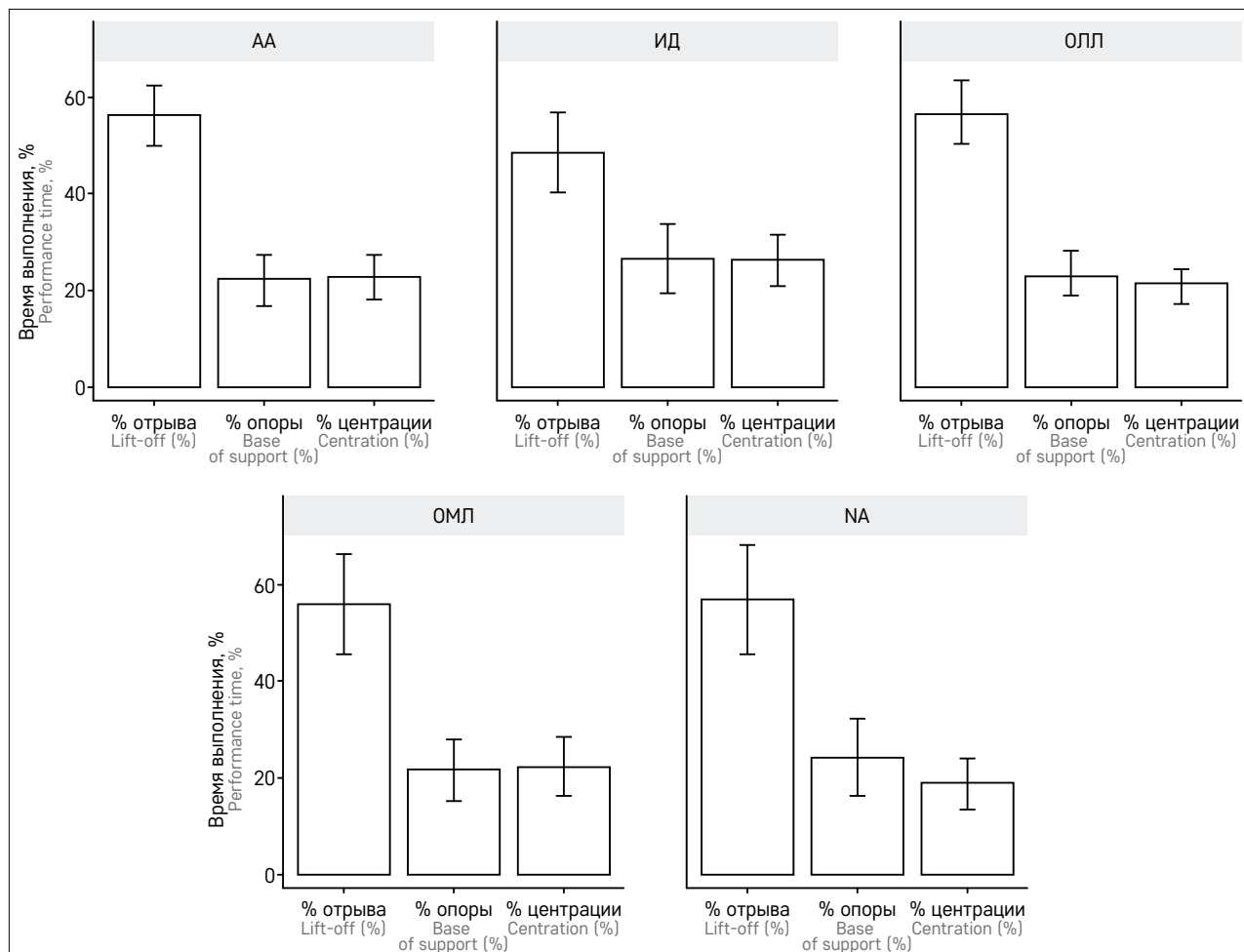


Рисунок 9

Форма столбиковых гистограмм временных характеристик репрезентативных этапов вертикализации в зависимости от основного диагноза. АА – апластическая анемия; ИД – иммунодефицит; НА – диагнозы, встречающиеся по одному (3 пациента после различных видов эндопротезирования)

Figure 9

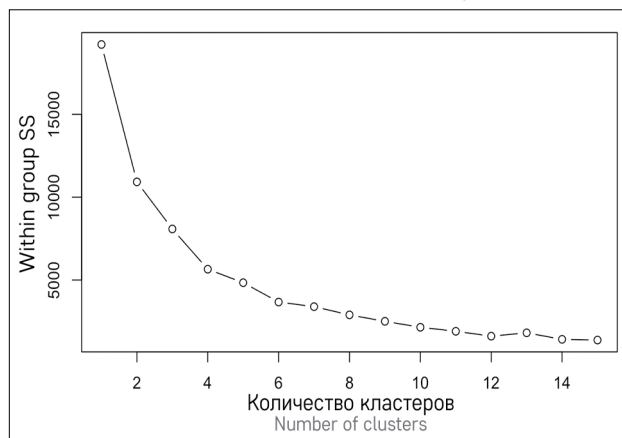
Bar histograms showing time characteristics of representative STS phases depending on the primary diagnosis. AA – aplastic anemia; ID – immunodeficiency; NA – single cases (3 patients after various types of endoprosthesis)

**Рисунок 10**

Кластеры по медиане времени выполнения репрезентативных фаз теста. Интервалы на графиках – это среднее значение ± 2 СКО, внутри него лежат ~ 95% наблюдений этой выборки

Figure 10

Clusters by median time of performance of the representative phases of the test. The intervals in the plots represent the mean value ± 2 standard deviations, within which ~ 95% of the observations of this sample lie



изменений локомоций у больных ОЛЛ, то в выборке большинство пациентов оказались с последствиями терапии именно этого заболевания, однако для сравнения требуются данные по детям с другими патологиями. Так, не удалось из-за несовершенства выборки получить статистически значимые данные по различиям временных показателей репрезентативных этапов локомоторного стереотипа вертикализации в зависимости от основного заболевания и реабилитационного диагноза, поставленного клинически на этапе направления пациента на физическую реабилитацию.

Самые интересные данные позволили получить кластерный анализ, фактически изменивший наш фокус внимания. Три наиболее удобных для клинического осознания кластера показали, что пациенты легко группируются в 3 основные реабилитационные парадигмы (общетерапевтическую, неврологическую и ортопедическую), однако эти кластеры не соответствуют ни разделению по основ-

Рисунок 11

Распределение по наиболее репрезентативным кластерам

Figure 11

Distribution by the most representative clusters

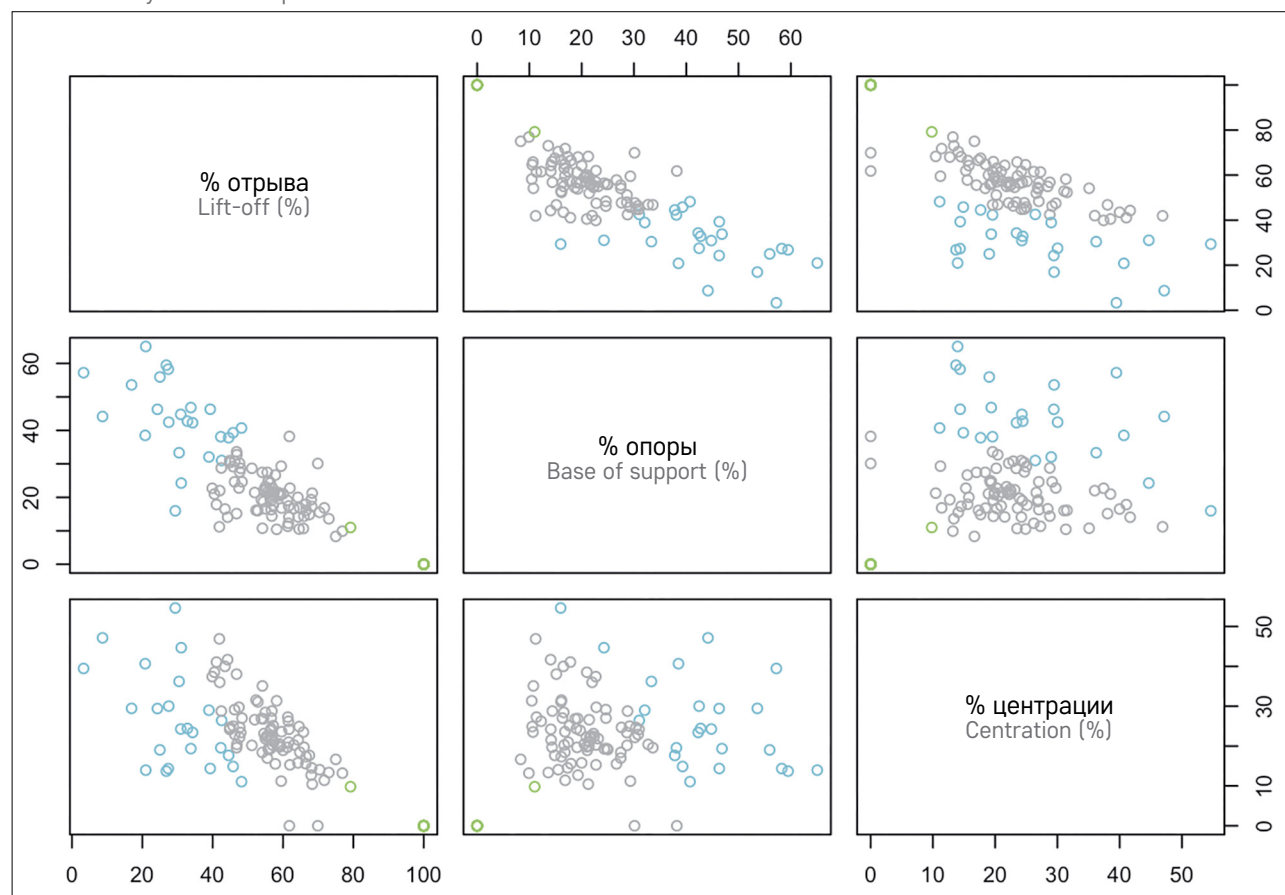
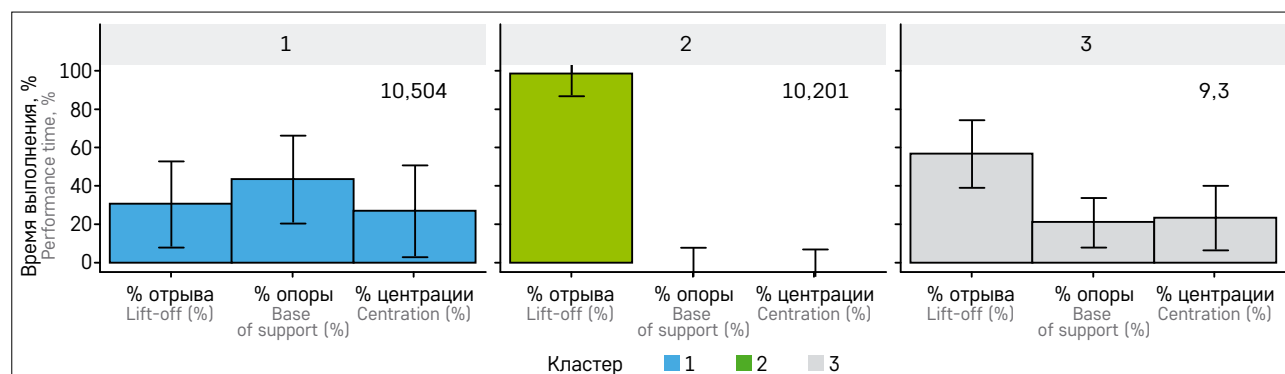


Рисунок 12

Распределение по кластерам в соответствии с базовыми реабилитационными парадигмами. Кластер 1 – пациенты с ведущей клинической картиной поражения ЦНС; кластер 2 – пациенты с ведущей клинической картиной поражения опорно-двигательного аппарата; кластер 3 – пациенты с типичной клинической картиной полинейропатии

Figure 12

Distribution by clusters according to the basic rehabilitation paradigms. Cluster 1: patients with a prevailing clinical presentation of CNS involvement; cluster 2: patients with a prevailing clinical presentation of musculoskeletal system involvement; cluster 3: patients with a typical clinical presentation of polyneuropathy



ному заболеванию, ни причинам направления пациента на реабилитацию. Другими словами, в условно неврологическом кластере были как нейроонкологические пациенты, так и больные ОЛЛ, ОМЛ и с иммунодефицитом, в то время как в условно общетерапевтическом кластере были также пациенты с нейроонкологическим диагнозом и с опухо-

лями костей после эндопротезирования, которые казались на 100% ортопедическими. Мы получили подтверждение известному представлению о том, что в процессе лечения от онкологического заболевания клиническая парадигма пациента может непредсказуемо меняться. Теперь мы думаем, что это не просто изменение парадигмы, а своего рода

«снежный ком» из парадигм. Например, для реабилитолога пациент с ОЛЛ в процессе лечения может из общепедиатрической/-терапевтической парадигмы в какой-то момент перейти в парадигму неврологическую в результате развития нейролейкоза или в результате индивидуальной реакции на химиопрепарат с развитием тяжелой энцефалопатии, а на следующем этапе, скажем, после рецидива и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток этот же больной переключается в ортопедическую парадигму в результате развития остеонекроза или тяжелого остеопороза. Надо понимать, что в этой ситуации происходит не переход из парадигмы в парадигму, а сложное сочетание всех парадигм у одного пациента с клинической доминантой одной из них.

Таким образом, кластерный анализ параметров видеоизображения локомоторного стереотипа вертикализации позволил нам усомниться в том, что двигательные нарушения у пациентов, получающих лечение от ОЛЛ на данном этапе исследований, можно считать специфическими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что клинический анализ видеоизображения рефлексолокомоций «КЛАВИР» дает значительный объем объективных данных при клинической оценке диагностического теста вертикализации у пациентов детского возраста и подростков, получающих лечение ОЛЛ.

Удалось решить все поставленные в исследовании задачи:

1. Выявить и описать ракурс-независимые инвариантные черты видеоизображения теста на вертикализацию.

2. Разработать и применить методику оценки временных характеристик инвариантных черт видеоизображения теста на вертикализацию.

3. Выявить и описать смысловую структуру теста на вертикализацию. В рамках смысловой структуры были описаны наиболее репрезентативные обязательные этапы вертикализации.

4. Выявить и описать типичные визуальные характеристики двигательного состава теста на вертикализацию.

5. Результаты контроля межисследовательской вариабельности позволяют надеяться на возможность автоматизации процесса видеорегистрации временных характеристик инвариантных черт этапов локомоторного стереотипа вертикализации.

Из-за неоднородности выборки, малого спектра вошедших в исследование заболеваний и недостаточного числа наблюдений сделать однозначные выводы о формировании полных критериев диагностики двигательных нарушений у пациентов с ОЛЛ на основе видеоизображения ациклического локомоторного стереотипа вертикализации на данном этапе исследования не представляется возможным. Однако уже на этом этапе ясно, что двигательные нарушения у детей и подростков с ОЛЛ распределены в очень широком спектре и для выделения специфических особенностей необходимо продолжать исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mitrakov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-0510>

Shcherbukha A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-9588>

Shafran P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4176-7406>

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Laysheva O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-1277>

Литература

1. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., Mariotto A.B., Kramer J.L., Rowland J.H., et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271–89. DOI: 10.3322/caac.21349
2. Robbins S.L., Kumar V., Cotran R.S. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2010.
3. Kenney L.B., Bradeen H., Kadan-Lottick N.S., Diller L., Homans A., Schwartz C.L. The current status of follow-up services for childhood cancer survivors, are we meeting goals and expectations: a report from the Consortium for New England Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1062–6.
4. Quasthoff S., Hartung H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 9–17.
5. Huang T.T., Ness K.K. Exercise interventions in children with cancer: a review. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 461512.
6. Courneya K.S., Friedenreich C.M. Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med* 2001; 23: 263–72.
7. Ness K.K., Kaste S.C., Zhu L., Pui C.-H., Jeha S., Nathan P.C., et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (4): 1004–11.
8. Tanner L., Sencer S., Hooke M.C. The Stoplight Program: A Proactive Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34 (5): 347–57.
9. Simioni C., Zauli G., Martelli A.M., Vitale M., Ultimo S., Milani D. et al. Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget* 2018; 9 (24): 17199–209.

10. Moyer-Mileur L.J., Ransdell L., Bruggers C.S. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 259–66.
11. Hartman A., te Winkel M.L., van Beek R.D., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Kemper H.C., Hop W.C., et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 64–71.
12. Hinds P.S., Hockenberry M., Rai S.N., Zhang L., Razzouk B.I., Cremer L., et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 686–97.
13. Marchese V.G., Chiarello L.A., Lange B.J. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 127–33.
14. Soares-Miranda L., Fiuza-Luces C., Las-saletta A., Santana-Sosa E., Padilla J.R., Fernández-Casanova L., et al. Physical Activity in Pediatric Cancer patients with solid tumors (PAPEC): Trial rationale and design. *Contemporary Clinical Trials* 2013; 36: 106–15.
15. Piscione P.J., Bouffet E., Timmons B., Courneya K.S., Tetzlaff D., Schneiderman J.E., et al. Exercise training improves physical function and fitness in long-term paediatric brain tumour survivors treated with cranial irradiation. *Eur J Cancer* 2017; 80: 63–72.
16. Moyer-Mileur L.J., Ransdell L., Bruggers C.S. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 259–66.
17. Winter C.C., Müller C., Harges J., Gosheger G., Boos J., Rosenbaum D. The effect of individualized exercise interventions during treatment in pediatric patients with a malignant bone tumor. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1629–36.
18. Marchese V.G., Chiarello L.A., Lange B.J. Effects of Physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 127–33.
19. Fiuza-Luces C., Padilla J.R., Soares-Miranda L., Santana-Sosa E., Quiroga J.V., Santos-Lozano A., et al. Exercise intervention in pediatric patients with solid tumors: the physical activity in pediatric cancer trial. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49 (2): 223–30.
20. da Cunha Batalha L.M., Mota A.A.S.C. Massage in children with cancer: effectiveness of a protocol. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89 (6): 595–600.
21. Casanova-García C., Lerma Lara S., Pérez Ruiz M., Ruano Domínguez D., Santana Sosa E. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer. *Medical Hypotheses* 2015; 85 (6): 791–7.
22. Speyer E., Herbinet A., Vuillemin A., Briancón S., Chastagner P. Effect of adapted physical activity sessions in the hospital on health-related quality of life for children with cancer: a cross-over randomized trial. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (6): 1160–6. DOI: 10.1002/pbc.22698
23. Tanir M.K., Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs* 2013; 38 (1): 48–59.
24. Post-White J., Fitzgerald M., Savik K., Hooke M.C., Hannahan A.B., Sencer S.F. Massage therapy for children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009; 26 (1): 16–28.
25. Diorio C., Schechter T., Lee M., O'Sullivan C., Hesser T., Tomlinson D., et al. A pilot study to evaluate the feasibility of individualized yoga for inpatient children receiving intensive chemotherapy. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 2.
26. Barlow J.H., Powell L.A., Gilchrist M., Fotiadou M. The effectiveness of the training and support program for parents of children with disabilities: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2008; 64: 55–62.
27. Alappattu M.J., Coronado R.A., Lee D., Bour B., George S.Z. Clinical characteristics of patients with cancer referred for outpatient physical therapy. *Phys Ther* 2015; 95 (4): 526–38. DOI: 10.2522/ptj.20140106
28. Huang J.S., Dillon L., Terrones L., Schubert L., Roberts W., Finklestein J., et al. Fit4Life: a weight loss intervention for children who have survived childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (5): 894–900. DOI: 10.1002/pbc.24937
29. Hartman A., te Winkel M.L., van Beek R.D., de Muinck Keizer-Schrama S.M.P.F., Kemper H.C.G., Hop W.C.J., et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 64–71.
30. Chamorro-Viña C., Ruiz J.R., Santana-Sosa E., González Vicent M., Madero L., Pérez M., et al. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42 (6): 1045–53. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181c4dac1
31. Ruiz J.R., Fleck S.J., Vingren J.L., Ramírez M., Madero L., Fraga M.S., et al. Preliminary findings of a 4-month intrahospital exercise training intervention on IGFs and IGFBPs in children with leukemia. *J Strength Cond Res* 2010; 24 (5): 1292–7. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181b22ac5
32. Bogg T.F.T., Broderick C., Shaw P., Cohn R., Naumann F.L. Feasibility of an inpatient exercise intervention for children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 925–31.
33. Kuehl R., Schmidt M.E., Dreger P., Steindorf K., Bohus M., Wiskemann J. Determinants of exercise adherence and contamination in a randomized controlled trial in cancer patients during and after allogeneic HCT. *Support Care Cancer* 2016; 24 (10): 4327–37. DOI: 10.1007/s00520-016-3271-6
34. Hinds P.S., Hockenberry M., Rai S.N., Zhang L., Razzouk B.I., Cremer L., et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (6): 686–97.
35. Braam K.I., van Dijk E.M., Veening M.A., Bierings M.B., Merks J.H.M., Grootenhuis M.A., et al. Design of the Quality of Life in Motion (QLIM) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of a combined physical exercise and psychosocial training program to improve physical fitness in children with cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 624.
36. Millan N.C., Pastrana A., Gutter M.R., Zubizarreta P.A., Monges M.S., Felice M.S. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018; 65: 86–93.
37. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. Под ред. акад. Газенко О.Г., подготовлено проф. Фейгенберг И.М. М.: «Наука»; 1990. С. 44–106.