

І. П. Шмакова, Г. А. Шаповалова, Д. О. Уманський, О. С. Бучинський

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРИВАННЯМИ В РІЗНИХ СТАДІЯХ РЕМИСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Одеський національний медичний університет;
Реабілітаційний центр "Цандер", м. Київ

Summary. Shmakova I. P., Shapovalova A. A., Umansky D. A., Buchinsky A. S. **ANALYSIS OF LONGER TREATMENT EFFECTS OF CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES IN DIFFERENT STAGES OF REMISSION (REVIEW OF THE LITERATURE AND THE RESULTS OF OWN RESEARCH).** – The *Odessa National Medical University*; e-mail: mokienkoav56@gmail.com. **Purpose:** to analyze literature data in the context of the results of our own research regarding the generalization of existing data on the long-term effects of treatment of children with cancer in different stages of remission. **Materials and methods.** Bibliometric, analytical. **Results.** Analysis of literature data indicates the special role of comorbidity in the treatment and rehabilitation of children who have suffered from oncological pathology (OP). This is due to pathological changes in different organ systems in these patients, which causes an overstrain of the central regulatory mechanisms, inhibits and complicates the recovery processes after OP and reduces their effectiveness. As a result of the influence of the disease itself and methods of radical treatment that are toxic to many organs and systems, these children need comprehensive medical and psychological rehabilitation. Comparative characteristics of concomitant diseases in children at different periods of remission of hematological diseases and solid tumors indicates an increase in the frequency of detection of concomitant pathology with an increase in remission from five years or more for diseases of the digestive system (53.0 - 60.3%), cardiovascular system (19.9 - 33.9%), the musculoskeletal system (21.7 -30.5%), the central and peripheral nervous system (22.3 - 32.9%), respectively. The initial clinical and functional state of children in remission of OP after radical treatment according to different protocols is characterized by clinical manifestations of asthenic, dyspeptic and pain syndromes. The unidirectionality of changes in metabolic processes, the protective function of the immune system, the general adaptive potential of the organism, which differ in the corresponding treatment protocols only by small quantitative features of the studied parameters, has been established. The main metabolic disorders are the inhibition of the activity of protein metabolism and the detoxification function of the liver, which predetermines the endogenous intoxication of the body and the deterioration of the protective and adaptive functions of the immune system.

Key words: children, oncological diseases, treatment, long-term effects.

Реферат. Шмакова І. П., Шаповалова А. А., Уманський Д. А., Бучинський А. С. **АНАЛІЗ ОТДАЛЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РАЗНЫХ СТАДИЯХ РЕМИССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).** **Цель:** проанализировать данные литературы в контексте результатов собственных исследований относительно обобщения существующих сведений относительно отдаленных эффектов лечения детей с онкологическими заболеваниями (ОЗ) в разных стадиях ремиссии. **Материалы и методы.** Библиометрические, аналитические. **Результаты.** Анализ данных литературы свидетельствует об особенной роли сопутствующей патологии в

процессе лечения и реабилитации детей, которые перенесли ОЗ. Это обусловлено патологическими изменениями в разных системах органов у этих больных, что вызывают перенапряжение центральных регулирующих механизмов, тормозит и затрудняет процессы восстановления после ОЗ и снижает их результативность. В результате вредного влияния самого заболевания и токсичных для многих органов и систем методов радикального лечения эти дети нуждаются в комплексной медицинской и психологической реабилитации. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у детей в разные периоды ремиссии онкогематологических заболеваний и солидных опухолей свидетельствует о повышении частоты выявления сопутствующей патологии с ростом срока ремиссии от пяти лет и больше пяти лет для заболевания органов пищеварения - от 53,0 до 60,3%, сердечно-сосудистой системы - от 19,9 до 33,9%, опорно-двигательного аппарата - от 21,7 до 30,5%, центральной и периферической нервной системы - от 22,3 до 32,9% соответственно. Исходное клинико-функциональное состояние детей в периоде ремиссии онкологических заболеваний после радикального лечения по разным протоколам характеризуется клиническими проявлениями астеничного, диспепсического и болевого синдромов. Установлена однонаправленность изменений в метаболических процессах, защитной функции иммунной системы, общего адаптационного потенциала организма, которые отличаются в соответствующих протоколах лечения лишь небольшими количественными особенностями исследованных показателей. Основными метаболическими нарушениями определено угнетение активности белкового обмена и детоксикационной функции печени, что предопределяет эндогенную интоксикацию организма и ухудшение защитной и адаптационной функций иммунной системы.

Ключевые слова: дети, онкологические заболевания, лечение, отдаленные эффекты.

Реферат. Шмакова І. П., Шаповалова Г. А., Уманський Д. О., Бучинський О. С. **АНАЛІЗ ВІДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В РІЗНИХ СТАДІЯХ РЕМІСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ).** Мета даного огляду полягала в аналізі даних літератури в контексті результатів власних досліджень щодо узагальнення існуючих відомостей стосовно віддалених ефектів лікування дітей з онкологічними захворюваннями в різних стадіях ремісії. **Матеріали і методи.** Бібліометричні, аналітичні. **Результати.** Аналіз даних літератури свідчить про особливу роль супутньої патології в процесі лікування та реабілітації дітей, які перенесли ОЗ. Це обумовлено патологічними змінами в різних системах органів у цих хворих, які викликають перенапруження центральних регулюючих механізмів, що гальмує й утруднює перебіг процесів відновлення після ОЗ та знижує їхню результативність. Внаслідок шкідливого впливу самого захворювання та токсичних для багатьох органів та систем методів радикального лікування, ці діти потребують комплексної медичної та психологічної реабілітації. Порівняльна характеристика супутніх захворювань та солідних пухлин свідчить про підвищення частоти виявлення супутньої патології зі зростанням терміну ремісії від п'яти років і більше п'яти років для захворювання органів травлення – від 53, % до 60,3%, серцево-судинної системи – від 19,9 до 33,9%, опорно-рухового апарату – від 21,7 до 30,5%, центральної та периферійної нервової системи – від 22,3 до 32,9% відповідно. Вихідний клініко-функціональний стан дітей у періоді ремісії онкологічних захворювань після радикального лікування за різними протоколами характеризується клінічними виявами астеничного, диспепсичного та болювого синдромів. Встановлено односпрямованість змін у метаболических процесах, захисної функції імунної системи, загального адаптаційного потенціалу організму, які відрізняються у відповідних протоколах лікування лише невеликими кількісними особливостями досліджених показників. Основними метаболическими порушеннями визначено пригнічення активності білкового обміну і детоксикаційної функції печінки, що зумовлює ендогенну інтоксикацію організму й погіршення захисної та адаптаційної функцій імунної системи.

Ключові слова: діти, онкологічні захворювання, лікування, віддалені ефекти.

Вступ. Поліпшення показників довгострокової виживаності під час наявності деяких злоякісних новоутворень у дітей призводить до збільшення популяції дорослих, які пройшли лікування в дитячому віці. Так, у США ця популяція перевищила 270 тис. осіб [1]. В окремих випадках після лікування помітними є не тільки гострі ускладнення, але й віддалені наслідки застосованої терапії (Late effects). Вони виявляються в дисфункції окремих систем організму (серцево-судинна, дихальна, ендокринна, нервова, імунна тощо), що необхідно враховувати, визначаючи базові принципи медичного спостереження за дітьми і дорослими, які в дитинстві проліковані від злоякісних новоутворень [2]. При цьому здійснюють спостереження за ураженою системою або органом і за загальним здоров'ям пацієнта.

Як показує аналіз даних літератури існує нагальна потреба в узагальненні існуючих відомостей щодо даної проблеми, що і обумовило мету даного огляду.

Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати та їх обговорення. Частота пізніх ускладнень у дітей після раку в середньому становить дві третини. Так, за даними [3], у 60–70 % молодих людей, які пережили в дитинстві рак, розвивається принаймні одна медична проблема в результаті раку або, частіше, у результаті здійсненого лікування. З них найбільш руйнівним є вторинний рак. Це стосується метастазів у легнях після гепатобластоми та пухлини Вільмса [4, 5], факторів ризику та спостереження злоякісних неоплазм після раку дитинстві [6], довгострокових ризиків вторинних пухлин [7], раку молочної залози після променевої терапії грудної клітини [8] та без застосування опромінення [9], захворюваності на рак щитоподібної залози після променевої терапії в дитинстві [10], ролі променевої терапії як фактора ризику вторинної остеосаркоми [11], антрациклінів як нових факторів ризику раку молочної залози після раку в дитинстві [12].

Особливе значення для дітей після радикального лікування онкологічних захворювань (ОЗ) мають пізні ефекти – Late Effects (LEs) [13–17]. За наявними спостереженнями, у двох із трьох дітей, що залишилися живими, реєструють ці ефекти. Із 241 осіб у 193 відсотків пацієнтів принаймні з одним LEs збільшився від 63,2 % під час першого відвідування до 75,1 %, під час останнього відвідування ($p=0,001$). Пропорція пацієнтів, що мають два або більше LEs, збільшилася з першого відвідування ($p=0,001$ відповідно) [18]. У багатомірному аналізі істотними факторами ризику для LEs ($p<0,05$) були молодший вік у діагнозі, старший вік під час першого відвідування, пухлини головного мозку або лімфома і використання опромінення.

У цього контингенту хворих серед ускладнень ендокринні порушення спостерігаються в 20–50 % дорослих. Більшість ендокринних ускладнень – результат попереднього лікування раку, особливо опромінення. У спеціальних оглядах [19, 20] описаної проаналізовано основні ендокринні ускладнення, включаючи порушення гіпоталамо-гіпофізарної сфери, пубертатного розвитку, дисфункцію щитоподібної залози, гонадну дисфункцію, зменшення щільності кісткової тканини, ожиріння, зміни в метаболізмі глюкози.

Вивчено патологію щитоподібної залози після лейкемії у дитинстві. У 588 пацієнтів обстежено функцію щитоподібної залози, у 502 виявлено наявність пухлин. Сукупна захворюваність на гіпотиреоз становила 17,3 і 24,6 %з давніною діагнозу лейкемії десять і двадцять років відповідно. Пацієнти, які одержували променеву терапію (з попереднім опроміненням центральної нервової системи або без нього), мали вищі ризики гіпотиреозу порівняно з пацієнтами, які не мали опромінення. Малігнізація щитоподібної залози була виявлена у 26 (5,2 %) пацієнтів. Сукупний рівень малігнізації щитоподібної залози становив 9,6 % (у жінок ризик вищий, ніж у чоловіків [21]).

Слід зазначити численність літератури щодо ендокринологічних ускладнень в осіб після раку дитинстві. Зокрема, це стосується неправильної синхронізації менархе після лікування пухлин центральної нервової системи [22], аутоімунної дисфункції щитоподібної залози [23] та ендокринної дисфункції [24] після трансплантації кісткового мозку, гострої апоплексії яєчника [25]. Останніми роками увагу зосереджують на ідентифікації клінічних та біологічних корелятах після перенесених у дитинстві адренкортикальних пухлин [26], ендокринних Late Effects [27], репродуктивної функції в жінок, які хворіли на рак у

дитячому, підлітковому та молодому повнолітньому віці [28].

Спостережено, що пацієнти з пухлиною Вільмса перебувають у зоні ризику смерті через багато років після встановлення діагнозу [29].

Вторинні злоякісні неоплазми (SMN) є серйозним ускладненням після успішного лікування дітей із діагнозом «гостра лімфобластна лейкемія». У роботі [30] визначили захворюваність на SMN і пов'язані з ними фактори ризику серед 8831 дітей, в яких діагностовано гостру лімфобластну лейкемію, і зареєстрованих в Children's Cancer Group за терапевтичними протоколами з 1983 по 1995 рр. Середній вік – 4,7 року. Когортанаховує 54 883 осіб/рік спостереження. Шістдесят три пацієнти захворіли на SMN, включаючи солідні, негематопоеитичні пухлини (n=39), пухлини головного мозку (n=19), інші пухлини (n=20), мієлоїдну лейкемію або мієлодисплазію (n=16) і лімфому (n=8). Сукупна захворюваність на будь-які SMN становила 1,18 % за десять років, унаочнюючи 7,2-кратний збільшений ризик порівняно з населенням у цілому. Ризик був значно збільшений для гострої мієлоїдної лейкемії (стандартизоване відношення рівня – 52,3), неходжкінської лімфоми (8,3), пухлини привушної залози (33,4), раку щитоподібної залози (13,3), пухлини головного мозку (10,1) і саркоми м'яких тканин (9,1). Багатомірний аналіз показав наявність таких факторів ризику SMN: жіноча стать (1,8), опромінення краніоспінальної ділянки (1,6) і рецидив первинного захворювання (3,5). Ризик SMN збільшувався зі зростанням дози опромінення. Виживання за десять років від встановлення діагнозу SMN становило 39 %.

У роботі [17] оцінювали довгострокові наслідки для здоров'я осіб, які хворіли на рак у віці від 0 до 18 років впродовж 1990–2000 рр. до 31.12.2010 р. Крім усього іншого, наслідками були смертність, вторинний рак і хронічними коморбідні стани. У загальній сукупності проаналізовано 652 випадки раку і 6520 випадків нераку. Відношення рівня захворюваності оцінювали із використанням математичної моделі багатоваріантного регресу Пірсона. Встановлено значне перевищення цього показника в когорті раку порівняно з когортою нераку для смертності (14,1), вторинного раку (10,0), цереброваскулярної хвороби (10,1), дисліпідемії (1,9), втрати слуху/зору (5,1), хвороби серця (3,9), гіпогонадізму (4,2), ниркової недостатності (13,4), захворювань щитоподібної залози (6,4). У приблизно 40 % упродовж п'ятнадцяти років після діагнозу раку розвивалася принаймні одна хронічна хвороба.

В огляді [31], присвяченому оцінці віддалених ефектів онкопатології в дітей, проаналізовані такі питання:

- 1 – розуміння поточних методів досліджень, що провели фахівці охорони здоров'я;
- 2 – ідентифікація й оцінка досліджень хворих;
- 3 – дослідження майбутнього дизайну лікування віддалених ефектів;
- 4 – оцінка наявих визначальних принципів.

Проаналізовано 28 доповідей і 5 визначальних принципів. Доповіді проаналізовано з огляду на зразок, дизайн, результати і обмеження. Коментарі оцінено з позицій ключових питань про долікування. Визначальні принципи оцінено за глибиною розгляду користувачами на основі фактичних даних про розвиток віддалених ефектів.

Віддалені наслідки визначають щодо первинного методу лікування злоякісних новоутворень: після променевої терапії – 55 %, хірургічного лікування – 25 %, хіміотерапії – 15 % випадків. Так, відстрочені ускладнення променевої терапії найчастіше виявляються дисфункцією пізнавальних можливостей, перикардитом, пульмонітом. Під час краніального опромінення (пухлини мозку, гострий лімфобластний лейкоз, саркома голови і шиї, ретинобластома) найзначущіми ускладненнями вважають когнітивні та нейроендокринні дисфункції [32].

У монографії [33] здійснено огляд і характеристику стану проблеми у зарубіжній медицині.

В останні чотири десятиліття помітним є поліпшення показників довгострокового виживання за наявності більшості злоякісних новоутворень у дітей і підлітків. Наприклад, у США показники п'ятирічної виживання у 1960 р. становили менше 30 %, а до 1990 р. вони підвищилися до 70 %. У Санкт-Петербурзі п'ятирічна виживаність пролікованих у 1980–1987 рр. становила 34,1 %, в Англії, за даними Манчестерського дитячого ракового реєстру

60 %.

У РФ п'ятирічна виживаність пролікованих у 1994–1999 рр. становила 60,9 %, а пролікованих у 2000–2004 рр.– 69,3 %, у Європі п'ятирічна виживаність для пролікованих в 1990–1994 рр. становила 71,8 %. Поліпшення показників виживаності можна пояснити в першу чергу успіхами в лікуванні найпоширеніших локалізацій – лейкозів (30,6 %) і пухлин головного та спинного мозку (36,2 %). Традиційно задовільні результати наявні у лікуванні лімфому Ходжкіна (6,9 %) і пухлин нирки (5,5 %). За даними авторів, для пролікованих у 2002–2006 рр., п'ятирічна загальна виживаність становила (94±5) %.

Слід зазначити, що результати лікування залежать не тільки від виду злоякісного захворювання й інтенсивності лікування, але і від демографічних характеристик пацієнтів (вік, стать, етнічна належність), соціально-економічних умов країни проживання і від факторів, що характеризують пухлинний процес (морфологічна будова, локалізація, поширеність захворювання на момент діагностування).

У зв'язку з поліпшенням результатів лікування в усіх країнах збільшується контингентдорослих, які лікували ту чи іншу форму злоякісного захворювання дитячому віці. Цей контингенте унікальним за двома обставинами.

По-перше, природа механізмів і причин, які призвели до захворювання. Найбільш імовірними є генетичні дефекти, оскільки вплив зовнішнього середовища, враховуючи вік частини захворілих (діти з нейробластомою, пухлиною Вільмса, рабдіоміосаркомою сечостатевого тракту), не міг бути причиною виникнення злоякісного захворювання.

По-друге, вивчення віддалених наслідків застосування лікування (променева терапія, хіміотерапія), тобто своєрідної «плати за життя», за висловом А. Meadows, яка була однією із перших дослідниць цієї проблеми та організувала LateEffectsStudyGroup.

Так, серед 39-річних жителів США один із 640 у дитинстві був пролікований від злоякісного процесу [34]. За наявною інформацією, у США до початку XXI ст. контингентпролікованих від раку в дитячому і підлітковому віці перевищив 270 тис. осіб, при цьому серед тих, хто прожив після лікування п'ять років і більше, 24,4 % страждали на гострий лейкоз, 18,5 % – на пухлини мозку, 14,2 % – на злоякісні лімфому, рідше (4,8–7,7 %) – на пухлини м'яких тканин, кісток, нирок[35].

Якщо в ході становлення дитячої онкології як наукової дисципліни (50-ті роки XX ст.) основною метою було лікування за всяку ціну, то з розвитком методів лікування і стабілізацією віддалених результатів на досить високому рівні прийшов час звернути увагу на ціну, яку доводиться платити пацієнтові за лікування [36, 37]. Зі збільшенням контингенту вилікованих і строків спостереження за ними стали виявлятися серйозні віддалені наслідки застосовуваної терапії, у тому числі ранні смерті, інші пухлини, дисфункції органів (серце, статеві залози), відставання в рості, порушення фертильності й інтелектуальних функцій, зниження якості життя. Оскільки порівняно молодий вік пацієнтів припускає тривале життя вилікованих, відтерміновані наслідки лікування мають навіть більше значення, ніж гострі ускладнення променевої терапії (ПТ) та поліхімотерапії (ПХТ). Необхідно зазначити, що ця унікальна група пацієнтів, яких лише умовно можна вважати вилікованими від раку, становить велику проблему як у практичному, так і в науковому плані.

Вивчення віддалених наслідків лікування злоякісних новоутворень у дітей здійснюється двома шляхами – організацією наукових груп, які працюють, використовуючи опитувальники, і відкриттям клінічних відділень для дорослих, які у дитинстві застосовували протипухлинне лікування.

Дослідженнями наукових груп і клінік виявлено, що й після п'ятирічної повної ремісії пацієнти, як і раніше, залишаються в зоні ризику: якщо 90 % летальних випадків спостерігаються в перші п'ять років після діагностики злоякісного новоутворення, то 10 % смертей припадає на пізніші строки. Серед тих, хто прожив п'ять років після лікування, до 10-літнього строку спостереження кумулятивний відсоток смертельних випадків становить 5,1 %, а до 35 років – 16 %. Порівняно із загальним контингентом ризик фатальних випадків у пацієнтів цієї категорії вищий у 9–11 разів, при цьому більше половини (62,2 %) смертей пов'язані з рецидивами первинного пухлинного процесу, а 22,4 % – є наслідком здійсненого

лікування (інші пухлини, серцево-судинні захворювання та інші пізні ятрогенні ефекти) [38–49].

Сьогодні вже маємо і чітко сформульовані базові принципи К. С. Oeffinger медичного спостереження за дорослими, пролікованими в дитинстві від злоякісних новоутворень [2]:

- спостереження від встановлення первинного діагнозу до можливої смерті (незалежно від віку);

- постійний контакт між пацієнтом і координатором, який може організувати необхідне обстеження і лікування;

- багатопрофільна бригада лікарів із постійним зв'язком між єдиним координатором, фахівцями-онкопедіатрами і дорослими онкологами;

- спостереження за загальним здоров'ям пацієнта (а не тільки за ураженою системою або органом), у тому числі родину, його культурне і духовне життя.

На Заході цілеспрямоване дослідження віддалених ефектів протипухлинного лікування у дитячому та підлітковому віці розпочато наприкінці ХХ ст. CCSS аналізує дані з 26 наукових клінічних центрів США і Канади про 20 304 пацієнтів, які прожили після лікування більше п'яти років досить добре простежених. Зокрема, встановлено, що 14,8 % хворих вийшли з-під спостереження, а 82 % повністю заповнили опитувальники (у контролі цей показник дорівнював 62 %). До 2005 р. група опублікувала результати двадцяти досліджень, присвячених практично всім аспектам зазначеної проблеми [50].

Результати роботи інших авторів [51] свідчать, що з давністю основного онкологічного захворювання ризик віддалених ефектів зростає.

Мета одного із досліджень [52] полягала в оцінці мультидисциплінарної програми контролю стану дорослих молодих людей із перенесеним удитинстві раком на основі амбулаторного обстеження. До контингенту входило 96 осіб, середній вік – 22,8 року (діапазон 17–34 роки), середній інтервал від встановлення діагнозу раку – 15,2 року (діапазон 6–25 років). Основними нозоформами були: лейкемія – 33 %; саркома – 24 %; хвороба Ходжкіна – 15 %; неходжкінська лімфома – 12 %; пухлина Вільмса – 9 %; інші – 7 %. Віддалені ефекти класифіковано з використанням Common Toxicity Criteria, Version 2 – Стсв2 (розробка National Cancer Institute). Встановлено, що близько 69 % пацієнтів (66 із 96) мали віддалені ефекти: 33 % – 1, 36 % – 2, 3 % – 3 або 4.

В іншій науковій праці [53] здійснено оцінку стану здоров'я і пов'язаної зі здоров'ям якості життя (health status and health-related quality of life /HRQOL/) дорослих після перенесеного в дитинстві раку. Середній вік 123 обстежених був 33 (19–50) роки за період 1970–1990 рр. Віддалені ефекти класифіковано з використанням Загальних Критеріїв Термінології для Несприятливих Подій, версії 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3 – Стсаев3). Встановлено наявність 1–2 віддалених ефектів у 54 % обстежених, 3–4 – у 39 %, при цьому двоє або більше віддалених ефектів, які раніше не реєструвалися – у 33 %.

Під час обстеження віддалених ефектів у 363 пацієнтів після перенесеного в дитинстві раку встановлено таке: особи, в яких рак було діагностовано більше 20 років тому, мали значущіші віддалені ефекти, ніж діагностовані пізніше [54].

У роботі [55] HRQOL оцінено когорту осіб, які перенесли гостру лімфобластну лейкемію. Обстежено 74 пацієнти із середньою тривалістю 20 років після встановлення діагнозу; до 46 із них застосовано променеву терапію, до 28 – хіміотерапію. Контрольна група – 146 здорових молодих осіб. Результатом стало встановлення вірогідної відмінності порівняно з контролем за показниками, що характеризують емоційні проблеми ($p=0,030$), психічне здоров'я ($p=0,030$) і життєздатність ($p=0,004$).

Як свідчать праці [56], у Європі більше 200 організацій займаються реєстрацією дитячої онкопатології. Вони охоплюють 52 % дітей у європейській частині ВООЗ і 83 % – у Європейському Союзі. Більше 80 % інформації – на загальнонаціональних реєстрах 29 європейських країн. Ця кількість може збільшитися до 98 % за умови підвищення результативності й якості реєстрації. На думку авторів, національна реєстрація дитячого раку повинна бути правилом у Європі, що означає точну регіональну, загальнонаціональну і міжнародну статистику для забезпечення переконливого обґрунтування для дослідження, клінічної практики і політики охорони здоров'я. Обов'язкові урядова підтримка і

причетність зацікавлених осіб для гарантії оптимальної якості та повноти даних.

За різними джерелами, в Європі налічується від 300 тис. до 500 тис. дітей після онкопатології. Дослідження показали, що більшість цих дітей має несприятливі наслідки для здоров'я й передчасну смертність порівняно з населенням у цілому. Віддалені ефекти потребують особливого комплексного мультимодального лікування. Саме для ефективної відповіді на більшість із цих питань створено Європейську мережу Panscare, що дозволить поліпшити якість життя дітей, гарантувати одержання оптимальної допомоги кожній європейській дитині або підлітку, що хворіли на рак (загальну структуру і принцип роботи мережі Panscare відображено у [57, 58]).

Загальну думку про звіти, отримані в результаті системних досліджень дітей, пролікованих від онкологічних захворювань, в рамках програми Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) Когорта CCSS містить дітей, у яких рак діагностовано у 1970–1986 рр., відображено у відповідній праці [59]. Для дітей, яких лікують сьогодні, це є важливим із точки зору користування адаптованими до ризику методами лікування, насамперед обмеження променевої терапії. Реалізація CCSS показує, що відповідальність за турботу про дитину, хвору на рак, не закінчується після лікування – така турбота повинна тривати протягом багатьох місяців і років.

В останні 40 років п'ятирічні показники виживання після дитячого раку наближаються до 80 % [60]. Для багатьох діагностичних груп швидкезротання виживання почалося з 1970-х років як результат широкого впровадження підходів мультимодальності, у тому числі й хіміотерапії в комбінації з променевою терапією або без такої. Разом із тим, діти, що залишилися живими, перебувають у зоні ризику ускладнень після проведеного лікування. У 1994 р. американський Національний Онкологічний інститут CCSS обстежив більше ніж 14 тис. п'ятирічних дітей, що залишилися живими після раку, і підлітків за період між 1970 і 1986 рр. Ці тривалі дослідження мають бути динамічною основою і ресурсом для виконання поточних і майбутніх завдань.

Сьогодні у розпорядженні науковців і практичних працівників наявна значна кількість праць, присвячених аналізу психологічної якості життя (HRQOL) дітей, які залишилися живими після раку в дитячому віці. З-поміж факторів ризику для психологічного дистресу і низької якості життя (вплив хвороби та/або лікування на якісні характеристики життя пацієнта) були жіноча стать, низька освіта, безшлюбність, недостатній щорічний дохід, безробіття, відсутність медичного страхування, наявність головного захворювання і краніальне опромінення і/або хірургічне лікування. Променева терапія черепа впливала на нейрокогнітивні функції, особливо після лікування пухлин головного мозку. Психологічний дистрес поєднувався також із палінням, вживанням алкоголю, втомою, безсонням. Психологічний дистрес і біль зумовлювали використання нетрадиційної й альтернативної медицини. У цілому більшість пацієнтів психологічно здорові й задоволені життям. Однак окремі групи з них перебувають у зоні високого ризику психологічного дистресу, нейрокогнітивних дисфункцій і поганого HRQOL, особливо це стосується осіб фізичної праці [61].

Результати соціологічного дослідження показують меншу ймовірність для дітей, що залишилися живими після лікування раку, ходити до школи і більшу ймовірність бути безробітними й неодруженими порівняно зі здоровими однолітками. Цей огляд відповідних досліджень від CCSS й інших досліджень надає інформацію про фактори ризику для соціальних проблем у дорослому житті з метою запобігання несприятливим психосоціальним ефектам [62].

Огляд [63] засвідчив, що фізичні обмеження поширені серед дітей, які залишилися живими після лікування раку, і з віком можуть зростати. При цьому факторами ризику є пухлини кісткової тканини, головного мозку, хвороба Ходжкіна, жіноча стать, недостатній щорічний дохід. Фактори ризику, пов'язані із лікуванням, передбачають опромінення і комбіноване лікування алкілувальними агентами й антрациклінами. Кістково-м'язова, неврологічна, серцева, легенева, сенсорна й ендокринна системна дисфункції також збільшують ризик розвитку фізичних обмежень. Ось чому контроль фізичних обмежень у цих пацієнтів є важливим і допомагає визначити вплив цих обмежень на захворюваність, смертність та інвалідність.

Проаналізовано частоту гострої апоплексії яєчника, передчасної менопаузи, живородіння, мертвородіння, спонтанного аборт у уроджених дефектів у програмі CCSS. Зокрема, аналіз свідчить про такі показники: гостра апоплексія яєчника сталася у 6,3 % обстежених, передчасна менопауза – у 8 % учасників порівняно з 0,8 % у контролі ($p < 0,001$). Фактори ризику містили, для досягнутого віку опромінення яєчників, застосування алкілюючих агентів і лімфому Ходжкіна. Доказів збільшеного ризику вроджених дефектів не було [64].

У результаті раку в дитячі роки і проведеного лікування пацієнти перебувають у зоні ризику пізніх медичних і психосоціальних ускладнень. Заохочення здорового способу життя й надання регулярного медичного обслуговування і спостереження можуть змінити ситуацію. Встановлено, що такі особи частіше вживають тютюн і алкоголь, а також ведуть бездіяльний спосіб життя порівняно зі звичайними людьми, що збільшує ризик серцевих, легневих захворювань і метаболічних порушень. Майже 90 % осіб отримують окремі види медичного обслуговування. Однак тільки 18 % повідомляють про медичні відвідування, пов'язані з їхнім попереднім раком, що в свою чергу передбачають обговорення, тестування або рекомендації щодо зменшення певних ризиків після раку [65].

Мета роботи [66] полягала в аналізі повідомлень про вторинні неоплазми в когорті CCSS від 1 січня 2006 р. до 31 липня 2008 р. Серед 14358 учасників когорти 730 повідомили про 802 вторинні неоплазми (крім ракових утворень немеланоми шкіри). Це у 2,3 рази вище першого всебічного їхнього аналізу в когорті CCSS, який зроблено сім років тому. Крім того, діагностовано 66 випадків менінгіоми і 1007 випадків раку немеланоми шкіри. Тридцятирічний сукупний рівень вторинної неоплазми становив 9,3 %, ризик залишається підвищеним протягом двадцяти років після верифікації раку в дитинстві.

В одній із праць [67] представлено характеристику основних хронічних захворювань у дітей після раку: ендокринологічні порушення (у тому числі й захворювання щитоподібної залози, розлади росту, маси тіла, пубертатного розвитку), остеонекрози, хвороби серця і легенів, нейроенсорні/неврологічні несприятливі зрушення. Крім того, визначено фактори ризику. Несприятливі результати у вигляді емоційних і психологічних розладів, болі не розглядалися. Поточні дослідження, які не увійшли до цього звіту, містять інформацію про ризик ниркових і сечових розладів, шлунково-кишкових хвороб і докладнішу характеристику всієї когорти серцево-судинних захворювань.

У результаті CCSS проаналізовано смертність у 20 483 випадках, що становить 337 334 осіб/рік. У цілому з 31 грудня 2002 р. зафіксовано 2821 смертельний випадок. Повна сукупна смертність дорівнювала 18,1 % для 30 років після встановлення діагнозу. При цьому смертність від первинного захворювання зменшується поряд зі збільшенням темпів смертності від наступних неоплазм, патології серця і легенів. Крім того, CCSS ідентифікував певні, пов'язані з лікуванням, фактори ризику для пізньої смертності: променева терапія, алкілюючі й епіподофілотоксини [68].

Відомо, що CCSS є всебічним мультицентровим дослідженням раку дітей і лікування супутніх захворювань, включаючи поведінкові і соціодемографічні проблеми. У статті описано методологічні проблеми дизайну дослідження, оцінки впливу, валідації результатів і статистичного аналізу. Мета роботи полягає в забезпеченні ресурсом і літературними свідченнями інших дослідників, які працюють у цій галузі [69].

Для досягнення мети передбачено виконання таких завдань:

- 1) з'ясувати особливості перебігу та характер супутніх захворювань в різні періоди ремісії онкогематологічних захворювань і окремих солідних пухлин (головного мозку та нирок) у дітей, направлених на санаторно-курортну реабілітацію;
- 2) встановити ступінь вираження клініко-функціональних порушень у різний період ремісії онкологічних захворювань у дітей, направлених на санаторно-курортну реабілітацію.

Встановлено наступне [70-77].

Порівняльна характеристика супутніх захворювань у дітей у різні періоди ремісії онкогематологічних захворювань (ОГЗ) та солідних пухлин (СП) свідчить про підвищення частоти виявлення супутньої патології зі зростанням терміну ремісії від п'яти років і більше п'яти років для захворювань органів травлення від 53,1% до 60,4%, серцево-судинної

системи – від 19,9 до 33,9% (підвищення частоти в 1,7 рази), опорно-рухового апарату – від 21,7 до 30,5% (підвищення частоти в 1,4 рази), центральної та периферичної нервової системи – від 22,3 до 32,9% (підвищення частоти в 1,5 рази) відповідно. На нашу думку, така широка гама супутньої патології свідчить, по-перше, про первинну ушкодженість організму дітей, в якому наявність онкопатології є результатом руйнації регуляторних і контролюючих механізмів імунної, нервової, серцево-судинної систем та адаптаційно-приспосувальних механізмів в цілому; по-друге, свідчить про наростання декомпенсації організму хворих дітей зі збільшенням періоду ремісії і, як результат, ріст супутньої захворюваності.

Результати обстеження дітей після радикального лікування онкозахворювань (ОГЗ та СП) під час їхнього перебування в санаторію для реабілітації показали, що найчастішими скаргами дітей були слабкість, швидка стомлюваність, поганий апетит, порушення уваги, тривожність, дратівливість, тахікардія, холодні та вологі долоні, метеоризм, запори, біль у правому підребер'ї, які майже з однаковою частотою виявлено і в стані ремісії гемобластозів, і після лікування СП.

У дітей в періоді ремісії ОГЗ після радикального лікування за різними протоколами за прибуття на СКР виявлено порушення співвідношень аферентної й еферентної ланок імунного процесу. Частотними серед цих відхилень є пригнічення продукції ефektorних імунокомпетентних клітин – моноцитів (макрофаги, ефektorи) з підвищенням індексу співвідношення показників лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), який був у 2,3 рази більшим після комбінованої хіміопроменевої терапії. Ефektorні центри імуноглобулінів контролюють цитофільні, комплементзв'язувальні функції цих білків, а також їхню спроможність активувати метаболічні процеси у клітинах-мішенях.

Також визначено помірні зрушення макрофагально-мікрофагальної системи з підвищенням індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ). У 53,8% дітей показник ІСНМ був підвищений до $17,3 \pm 2,6$ ум. од. після комбінованої хіміопроменевої терапії, а в дітей у стані ремісії ОГЗ після отримання тільки ХТ подібні зрушення виявлено з меншими відхиленнями – до $13,4 \pm 2,3$ ум. од. та з меншою частотою – у 35%.

Порушення співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок із пригнічення активності клітинної ланки імунітету (зниження за рівнем лімфоцитів індексу Гаркаві (ЛШ)) виявлено у 25% дітей після отримання протоколів ХТ та у 15,4% дітей після комбінованої хіміопроменевої терапії, із підвищенням ІСНЛ у 2–3,4 рази в цих групах дітей, що свідчить про зниження потенціалу клітин специфічного захисту організму.

Індекси алергізації (ІА) були підвищеними у дітей після комбінованої ХТ + ПТ ($1,3 \pm 0,1$), але в дітей після ХТ були вірогідно вищими ($p < 0,01$).

В обох групах дітей переважав низький рівень реактивності НАРО: при ХТ $50,0 \pm 7,2\%$, а при ХТ+ПТ – $54,1 \pm 8,2\%$. Проте в дітей, які отримували тільки курси ХТ, у 3,9 рази частіше ($p < 0,05$) виникали напруження адаптаційних реакцій IV ступеня. При цьому в них у 3,5 рази частіше спостерігалася реакція стресу та в 1,9 рази рідше реакції спокійної активації.

Аналіз біохімічних показників у дітей у стані ремісії ОГЗ показав, що на тлі всіх нормативних показників наявне підвищення (до $554,9 \pm 58,8$ од/л) рівня ЛДГ, більшою мірою виражене в пацієнтів після комбінованої терапії (ХТ + ПТ). Імовірно, на підвищення цього показника впливали застосування метотрексату у підтримувальній ХТ або гіпоксія. Також у дітей в стані ремісії ОГЗ наявне підвищення рівня серомукоїдів до $1,17 \pm 1,00$ г/л у групі базисного лікування із застосуванням ХТ + ПТ, та до $0,5 \pm 0,4$ г/л у групі, яка отримувала тільки ХТ (при нормі $0,22$ – $0,28$ г/л), що свідчить про наявність запальних процесів.

Вміст загального білка у хворих після радикального лікування за різними протоколами залишається в межах фізіологічних параметрів, наближаючись до нижньої межі норми. Такий стан можливий за умови пригнічення білкового синтезу. Про зниження інтенсивності білоксинтезувальної функції свідчить зниження вмісту специфічних білків (церулоплазмину, С-реактивного білка), які зумовлюють розвиток типових реакцій на ксенобіотичне та мікробне навантаження на організм, значущіше під час ХТ.

Водночас спостерігаються збереження вмісту сечовини та кретиніну на нижній межі фізіологічних параметрів та достовірне зменшення вмісту залишкового азоту. Це свідчить

про пригнічення утворення кінцевих продуктів обміну азотних сполук, що також найчастіше відбувається під час зниження обміну білків. Слід зауважити, що зазначені зміни характерні для хворих, яких лікували за різними протоколами, але вираженішими вони є під час застосування елімінованої ХТ.

Пригнічення обміну білків впливає на функції, які з ним тісно пов'язані, а саме на детоксикаційну функцію печінки. Як показали дослідження, після ХТ+ПТ зменшується активність ферментів АсАТ ($21,3 \pm 2,4$ од/л) і АлАТ ($16,4 \pm 2,2$ од/л), які становлять основну ланку детоксикації – переамінування. Оскільки водночас підвищується вміст непрямого білірубину, це свідчить про ослаблення детоксикаційної функції печінки та зростання ендогенної інтоксикації.

Що стосується стану обміну вуглеводів, то незалежно від протоколів лікування активність амілази та вміст глюкози в крові залишаються в межах норми. Водночас, як відзначалося раніше, помітним є значне збільшення активності ЛДГ, тобто перехід лактату в піруват інтенсифікується. Це може свідчити про те, що енергозабезпечення організму відбувається за рахунок саме окиснення вуглеводів.

Також не реєструються зміни в ліпідному обміні у хворих, яких радикально лікували за різними протоколами. Про це свідчить збереження близьким до норми вмісту ліпопротеїдів та зменшення вмісту холестерину. Оскільки холестерин є основною сировиною для синтезу гормонів, то зменшення його вмісту може свідчити про активацію процесів відновлення гуморальної регуляції в обстежених хворих.

Ми проаналізували показники обміну йонів. Вміст калію та натрію, а також пов'язаних із ними хлоридів, залишається в межах контролю. Також не змінюється обмін фосфору, оскільки активність лужної фосфатази залишається в межах норми.

У дітей у стані ремісії ОГЗ показник пігментного обміну (непрямий білірубін) підвищений у 72,9% пацієнтів після ХТ, та у 67,6% – після ХТ + ПТ, що у свою чергу свідчить про зниження дезінтоксикаційної функції печінки.

Під час безпосереднього дослідження здійснено оцінку стану організму хворих дітей після радикального лікування СП. Встановлено, що розлади імунологічної реактивності в дітей, які знаходилися на СКР після радикального лікування СП, частіше виявлялися в порушенні активності клітин неспецифічного та специфічного імунного захисту з пригніченням специфічного компонента і не залежали від видів радикального лікування.

Посилення пригнічення ефекторних імунокомпетентних клітин, активності макрофагально-мікрофагальної системи визначено частіше після комбінованого лікування О + ХТ + ПТ та О + ХТ, порушень співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету, підвищення ІА – після комбінованого лікування О + ХТ.

Після радикального лікування СП до 64,6% дітей мали низький рівень НАРО, а напруження цих реакцій IV ступеня реєстрували у 20,8%, частіше – у 33,3% дітей після комбінованого оперативного лікування з хіміопроменевою терапією (О + ХТ + ПТ). Серед них 12,5% мали реакції стресу. У дітей після оперативного лікування реакції стресу нижчі у 4,6 рази.

Знижені індекси Гаркаві, як критерій загальних адаптаційних реакцій, свідчать, що розвиток супутньої патології є наслідком нездатності пристосуватися, тобто дизрегуляторних змін. Зрушення НАРО та стану імунітету залежать від протоколу радикального лікування СП, який у свою чергу залежить від характеру пухлини. Вищий рівень вираження змін загальних адаптаційних реакцій зареєстровано після застосування комбінованої терапії: О + ХТ та О + ХТ + ПТ.

У дітей, що прибули до СКР після лікування СП, не встановлено відхилень переважної частини біохімічних показників крові. У частини дітей на гіпоксичні вияви вказують підвищені показники ЛДГ. Частіше такі відхилення спостерігаються в дітей після комбінованого (О + ХТ) лікування.

Здебільшого зниження дезінтоксикаційної функції печінки спостерігалось в дітей після комбінованого лікування злоякісних новоутворень, про що зокрема свідчила частота виявлення підвищених показників непрямого білірубину за групами попереднього радикального лікування: О – у 40%, О + ХТ – у 75%, О + ХТ + ПТ – у 87%. У дітей, що

прибули на СКР після радикального лікування СП, дезінтоксикаційна функція печінки порушена частіше, ніж у дітей у стані ремісії ОГЗ.

Висновки

1. Аналіз даних літератури свідчить про особливу роль супутньої патології в процесі лікування та реабілітації дітей, які перенесли ОЗ. Це обумовлено патологічними змінами в різних системах органів у цих хворих, які викликають перенапруження центральних регулюючих механізмів, що гальмує й утруднює перебіг процесів відновлення після ОЗ та знижує їхню результативність. Внаслідок шкідливого впливу самого захворювання та токсичних для багатьох органів та систем методів радикального лікування, ці діти потребують комплексної медичної та психологічної реабілітації.

2. Порівняльна характеристика супутніх захворювань у дітей у різні періоди ремісії онкогематологічних захворювань та солідних пухлин свідчить про підвищення частоти виявлення супутньої патології зі зростанням терміну ремісії від п'яти років і більше п'яти років для захворювання органів травлення – від 53, % до 60,3%, серцево-судинної системи – від 19,9 до 33,9%, опорно-рухового апарату – від 21,7 до 30,5%, центральної та периферійної нервової системи – від 22,3 до 32,9% відповідно. Вихідний клініко-функціональний стан дітей у періоді ремісії онкологічних захворювань після радикального лікування за різними протоколами характеризується клінічними виявами астеничного, диспепсичного та больового синдромів. Встановлено односпрямованість змін у метаболічних процесах, захисної функції імунної системи, загального адаптаційного потенціалу організму, які відрізняються у відповідних протоколах лікування лише невеликими кількісними особливостями досліджених показників. Основними метаболічними порушеннями визначено пригнічення активності білкового обміну і детоксикаційної функції печінки, що зумовлює ендегенну інтоксикацію організму й погіршення захисної та адаптаційної функцій імунної системи.

Література

1. Oeffinger KC, Hudson MM. Longterm Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Riskbased Health Care for Survivors. CA: A Cancer J Clin. 2004;54(4):208-36. DOI: 10.3322/canjclin.54.4.208
2. Oeffinger KC. Longitudinal riskbased health care for adult survivors of childhood cancer. Curr Probl Cancer. 2003;27(3):143-67. DOI: 10.1016/s0147-0272(03)00031-x
3. Bhatia S, Sklar C. Second cancer in survivors of childhood cancer. Nat Rev Cancer. 2002;(2):124-32.
4. O'Neill AF, Towbin AJ, Krailo MD, Xia C, Gao Y, McCarville MB, et al. Characterization of Pulmonary Metastases in Children With Hepatoblastoma Treated on Children's Oncology Group Protocol AHEP0731 (The Treatment of Children With All Stages of Hepatoblastoma): A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2017;35(30):3465-73.
5. Dix DB, Seibel NL, Chi Y-Y, Khanna G, Gratiias E, Anderson JR, et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. J Clin Oncol. 2018;36(16):1564-70. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.1931
6. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Morton LM, et al. Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review. J Clin Oncol. 2018;36(21):2145-52.
7. Teepeen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, et al. LongTerm Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. J Clin Oncol. 2017;35(20):2288-98.
8. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Friedman DN, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. J Clin Oncol. 2014;32(21):2217-23. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4601
9. Henderson TO, Moskowitz CS, Chou JF, Bradbury AR, Neglia JP, Dang CT, et al. Breast Cancer risk in childhood cancer survivors without a history of chest radiotherapy: A

report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):910-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3314

10. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res.* 2012;178(4):365-76. DOI: 10.1667/rr2889.1

11. Schwartz B, Benadjaoud MA, Cléro E, Haddy N, El-Fayech C, Guibout C, Teinturier C, et al. Risk of second bone sarcoma following childhood cancer: Role of radiation therapy treatment. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(2):381-90. DOI: 10.1007/s00411-013-0510-9

12. Van Leeuwen FE, Ronckers CM. Anthracyclines and alkylating agents: New risk factors for breast cancer in childhood cancer survivors? *J Clin Oncol.* 2016;34:891-4.

13. Bakk I, Koch T, Stanek J, O'Brien SH, Reed S. Steroidinduced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(1):27-30.

14. Armstrong AE, DannerKoptik K, Golden S, Schneiderman J, Kletzel M, Reichel J, et al. Late Effects in Pediatric Highrisk Neuroblastoma Survivors After Intensive Induction Chemotherapy Followed by Myeloablative Consolidation Chemotherapy and Triple Autologous Stem Cell Transplants. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(1):31-5.

15. Kostel Bal AS, Yalcin B, Susam-Şen H, Aydin B, Varan A, Kutluk T, et al. Renal Late Effects After the Treatment of Unilateral Nonsyndromic Wilms Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(4):e147-50. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000557

16. Sudour-Bonnange H, Lervat C, Renaud F. An Unusual Late Recurrence of Wilms Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(4):e151-3.

17. Chao C, Xu L, Bell E, Cooper R, Mueller L. Long-term Health Outcomes in Survivors of Childhood Cancer Diagnosed Between 1990 and 2000 in a Large US Integrated Health Care System. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):e123-30.

18. Han JW, Kim HS, Kim BS, Kwon SY, Shin YJ, Kim SH, et al. Increasing and Worsening Late Effects in Childhood Cancer Survivors during Followup. *J Korean Med Sci.* 2013;28(5):755-62.

19. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in longterm survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(3):R141-59.

20. Радулеску ГТ, Матченкова НВ, Белогурова МБ. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте. *Педиатрия.* 2016;7(1):120-8.

21. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An LEA. study. *Haematologica.* 2016;101(6):747-56.

22. Wilson CL, Brinkman TM, Cook C, Huang S, Hyun G, Green DM, et al. Clinically ascertained health outcomes, quality of life, and social attainment among adult survivors of neuroblastoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer.* 2020;126(6):1330-8. DOI: 10.1002/cncr.32678

23. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Ehrhardt MJ, Yasui Y, Duprez D, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2020;368:16794. DOI: 10.1136/bmj.l6794

24. Ness KK, Plana JC, Joshi VM, Luepker RV, Durand JB, Green DM, et al. Exercise intolerance, mortality, and organ system impairment in adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2019;38(1):29-42. DOI: 10.1200/JCO.19.01661

25. Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, Ness KK, Li Z, Wilson CL, et al. Leydig cell function in male survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3018-31. DOI: 10.1200/JCO.19.00738

26. Pinto EM, Rodriguez-Galindo C, Pounds SB, Wang L, Clay MR, Neale G, et al. Identification of Clinical and Biologic Correlates Associated With Outcome in Children With Adrenocortical Tumors Without Germline TP53 Mutations: A St Jude Adrenocortical Tumor Registry and Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3956-63. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.2460

27. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, Meacham LR, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2153-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3268
28. van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, et al. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2169-80. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3441
29. Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Green DM, et al. Early and late mortality after diagnosis of Wilms tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1304-09. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6981
30. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):223-9. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.03.009

Повний перелік літератури містить 77 найменувань. Знаходиться у редакції

Робота надійшла в редакцію 10.12.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування