

УДК 616-06

ББК 51.1

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ФИЗИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ДЕТЕЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Чечельницкая С. М., Баербакх А. В., Жук Д. В., Сарайкин Ю. В.

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и костно-мышечной систем, возникающие у пациентов с онкологическими заболеваниями после перенесенного противоракового лечения, в совокупности приводят к нарушению физического состояния. Последнее, с одной стороны, снижает двигательную активность, с другой стороны, может быть ранним признаком доклинического проявления заболевания, вызванного токсическим воздействием противораковой терапии.

Материалы и методы. В статье обсуждаются результаты проспективного нерандомизированного исследования серии случаев. В исследовании приняло участие более 2200 детей и подростков 6–18 лет, проходивших курсы реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле» с 2017 г. по настоящее время, и их здоровых братьев и сестер, находящихся в ЛРНЦ «Русское поле» в тот же период времени. Основная группа — 1881 ребенок, из них 1055 (56%) мальчики, 826 (44%) девочки. Средний возраст исследуемых составил $(9,9 \pm 4,1)$ года у девочек и $(10,1 \pm 4,3)$ у мальчиков, средний срок ремиссии — $(5,4 \pm 2,7)$ года. В качестве группы сравнения выступили здоровые сиблинги (398 человек), из них 185 (47%) мальчики, 213 (53%) девочки. Средний возраст обследованных сиблингов составил $(9,1 \pm 3,8)$ года у девочек и $(9,7 \pm 3,9)$ у мальчиков. Для построения математических моделей и оценки статистически значимого влияния факторов использовались классические модели линейной регрессии. Анализ взаимосвязи групп переменных был проведен методом канонического корреляционного анализа. Сравнение детей, лечившихся от онкологических заболеваний, и здоровых детей проводилось с использованием критерия Стьюдента в модификации Уэлча.

Результаты. Описан принятый в ЛРНЦ «Русское поле» протокол скрининга физического состояния, включающий три блока: физическое развитие, готовность к физическим нагрузкам и развитие двигательных навыков. Проанализированы основные отклонения в характеристиках физического состояния, отличающие детей, лечившихся от онкологических заболеваний, от здоровых сверстников.

Заключение. Наблюдение за детьми, лечившимися от онкологических заболеваний, должно включать в себя скрининг физического состояния, в котором важнейшими показателями являются физическое развитие, готовность к физическим нагрузкам и двигательные навыки. Скрининг должен проводиться на ранних сроках с интервалом 6 месяцев, в последующем — один раз в течение года.

Ключевые слова: дети, лечившиеся от онкологических заболеваний; скрининг физического состояния; физическое развитие; двигательные навыки; переносимость физических нагрузок

Контакт: Чечельницкая Серафима Моисеевна: dar-2006@bk.ru

DYNAMIC MONITORING OF THE PHYSICAL CONDITION OF CHILDREN TREATED FOR CANCER

Chechelnitskaya S. M., Baerbakh A. V., Zhuk D. V., Saraikin Yu. V.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Damage to the respiratory, cardiovascular, nervous, and musculoskeletal systems that occurs in patients with cancer after undergoing anticancer treatment, together lead to a violation of the

physical condition. The latter, on the one hand, reduces motor activity; on the other hand, it can be an early sign of a preclinical manifestation of the disease caused by the toxic effects of anticancer therapy.

Materials and methods. The article discusses the results of a prospective non-randomized case series study. The study involved more than 2200 children and adolescents aged 6–18 who underwent rehabilitation courses at the CRRC «Russkoye pole» from 2017 to the present and their healthy brothers and sisters who were in the CRRC «Russkoye pole» in the same period. The main group — 1881 children, of which 1055 (56%) are boys, 826 (44%) are girls. The average age of the subjects was 9.9 ± 4.1 years for girls and 10.1 ± 4.3 for boys, the average remission period was (5.4 ± 2.7) years. The comparison group consisted of healthy siblings (398), of which 185 (47%) were boys and 213 (53%) were girls. The average age of the examined siblings was 9.1 ± 3.8 years for girls and 9.7 ± 3.9 for boys.

To create mathematical models and evaluate the statistically significant influence of factors, classical linear regression models were used. The analysis of the relationship between groups of variables was done by the method of canonical correlation analysis. Comparison of children treated for oncological diseases and healthy children was carried out using the Student's criterion modified by Welch.

Results. The protocol for screening the physical condition adopted at the Russian Research Center «Russkoye pole» is described, which includes 3 blocks: physical development, readiness for physical activity and development of motor skills. The main deviations in the characteristics of the physical condition, which distinguish children treated for oncological diseases from healthy peers, are analyzed.

Conclusion. Follow-up of children treated for cancer should include screening for physical condition, in which physical development, exercise readiness and motor skills are the most important indicators. Screening should be carrying out in the early stages with an interval of 6 months, in the future — 1 time per year.

Keywords: children treated for cancer; physical condition screening; physical development; motor skills; tolerance for physical activity

Contact: Serafima Chechelnitskaya: dar-2006@bk.ru

Сведения об авторах

Чечельницкая Серафима Моисеевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением физической реабилитации, ЛРНЦ «Русское поле», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 142321, Российская Федерация, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремилдовское, дер. Гришенки. ORCID: 0000-0003-0808-2505

Баербак Александра Владимировна, методист лечебной физкультуры, отделение физической реабилитации, ЛРНЦ «Русское поле», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 142321, Российская Федерация, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремилдовское, дер. Гришенки. ORCID: 0000-0002-9043-3269

Жук Дарья Владимировна, методист лечебной физкультуры, отделение физической реабилитации, ЛРНЦ «Русское поле», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 142321, Российская Федерация, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремилдовское, дер. Гришенки. ORCID: 0000-0001-9649-9747

Сарайкин Юрий Владимирович, лаборант-исследователь, отделение физической реабилитации, ЛРНЦ «Русское поле», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 142321, Российская Федерация, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремилдовское, дер. Гришенки. ORCID: 0000-0003-0298-6507

Information about authors

Serafima M. Chechelnitskaya, MD M.S., professor, head of the Department of Physical Rehabilitation, CRRC «Russkoye pole» D. Rogachev NMRCPHOI, village Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; IPPP, office 229, 13, bldg. 1, Yaroslavskaya str., Moscow, 129366, Russia.

Alexandra V. Baerbakh, methodologist of physiotherapy exercises, Department of Physical Rehabilitation, CRRC «Russkoye pole» D. Rogachev NMRCPHOI, village Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; IPPP, office 229, 13, bldg. 1, Yaroslavskaya str., Moscow, 129366, Russia.

Daria V. Zhuk, methodologist of physiotherapy exercises, Department of Physical Rehabilitation, CRRC «Russkoye pole» D. Rogachev NMRCPHOI, village Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; IPPP, office 229, 13, bldg. 1, Yaroslavskaya str., Moscow, 129366, Russia.

Yury V. Saraikin, laboratory assistant-researcher, Department of Physical Rehabilitation, CRRC «Russkoye pole» D. Rogachev NMRCPHOI, village Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; IPPP, office 229, 13, bldg. 1, Yaroslavskaya str., Moscow, 129366, Russia.

Для цитирования: Чечельницкая С. М., Баербак А. В., Жук Д. В., Сарайкин Ю. В. Динамическое наблюдение за физическим состоянием детей, лечившихся от онкологических заболеваний. Педиатрический вестник Южного Урала 2023;(1):29–44. DOI: 10.34710/Chel.2023.25.48.003

For citation: Chechelnitskaya S. M., Baerbakh A. V., Zhuk D. V., Saraikin Yu. V. Dynamic monitoring of the physical condition of children treated for cancer. Pediatric Bulletin of the South Ural 2023;(1):29–44. (In Russ.) DOI: 10.34710/Chel.2023.25.48.003

Актуальность. Большинство людей, переживших онкологическое заболевание в детском возрасте, на протяжении всей последующей жизни испытывают широкий спектр долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья, которые обусловлены как токсическим воздействием самой раковой опухоли и продуктов ее жизнедеятельности, так и современными методами лечения: химио- и лучевой терапией, операционным вмешательством [1–3].

Основными мишенями токсического воздействия становятся нервная, кровеносная и эндокринная системы, органы дыхания и опорно-двигательный аппарат. Поражение всех вышеперечисленных систем так или иначе сказывается на физическом состоянии пациентов, запуская при этом порочные круги. Поздние токсические эффекты приводят к снижению общей физической подготовленности, физической работоспособности, суточной двигательной активно-

сти пациентов по сравнению со здоровыми детьми [4].

Нарушение физического состояния ребенка, получавшего противораковую терапию, зачастую может быть признаком раннего доклинического проявления заболевания, вызванного токсическим воздействием. К числу таких заболеваний относятся кардиомиопатия, субклиническая дисфункция левого желудочка, фиброз легких, интерстициальный пневмонит, ожирение, аваскулярный остеонекроз и многие другие, описанные исследователями для этой категории пациентов [5].

Основные поздние токсические эффекты, развитие которых может прямо влиять на физический статус ребенка или взрослого человека, пережившего детский рак, систематизированы Детской онкологической группой США в результате многолетних наблюдений. В таблице 1 приведены данные о поздних токсических эффектах, непосредственно влияющих на физическое состояние пациентов.

Таблица 1. Отдаленные токсические воздействия противораковой терапии *

Агент воздействия	Потенциальные отдаленные последствия
Цитостатики (метотрексат)	Пониженная минеральная плотность костей
Метотрексат, облучение	Клиническая лейкоэнцефалопатия
Антрациклиновые антибиотики, облучение	Кардиомиопатия, субклиническая дисфункция левого желудочка, ХСН, инфаркт миокарда
Противоопухолевые антибиотики, облучение	Фиброз легких, интерстициальный пневмонит, ХОБЛ
Кортикостероиды	Пониженная минеральная плотность костей, аваскулярный остеонекроз
Растительные алкалоиды	Сенсорная или моторная периферическая нейропатия
Облучение	Избыточный вес, ожирение, нарушение развития скелетно-мышечной системы (неравномерное развитие, мышечная слабость, деформации позвоночника, патологические переломы)
ТГСК	Аваскулярный некроз, снижение минеральной плотности костей, контрактуры суставов, ХОБЛ, бронхоэктазия

Примечание: * — Руководство по долгосрочному последующему наблюдению за пациентами, выжившими после рака детского, подросткового и молодого взрослого возраста. Версия 4.0 — октябрь 2013 г.

Токсические эффекты могут впервые проявляться до пяти и более лет после лечения и чаще развиваются у пациентов, прошедших комплексное противораковое лечение [5, 6].

Практически во всех исследованиях, посвященных позднему токсическим эффектам, независимо от нозологической формы заболевания, акцент делается на возрасте заболевания (детство) и схеме лечения.

Все вышеприведенные факты объясняют необходимость длительного систематического наблюдения за физическим состоянием ребенка, пережившего рак.

Материалы и методы. Проведенное исследование носит характер проспективного нерандомизированного исследования серии случаев. Рекомендации, систематизированные в настоящей статье, опираются на результаты многолетнего наблюдения за физическим состоянием более 2200 детей и подростков

6–18 лет, проходивших курсы реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле» с 2017 г. по настоящее время, и их здоровых братьев и сестер, находящихся в ЛРНЦ «Русское поле» в тот же период времени.

Основная группа — 1881 ребенок, из них 1055 (56%) мальчики, 826 (44%) девочки. Средний возраст исследуемых составил $(9,9 \pm 4,1)$ года у девочек и $(10,1 \pm 4,3)$ у мальчиков, средний срок ремиссии — $(5,4 \pm 2,7)$ года.

В состав обследованных включены дети с болезнями крови и иммунитета. В эту группу вошли пациенты, прошедшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток при недостаточной эффективности лечения первичного онкологического заболевания, чаще всего — лейкоза.

В таблице 2 представлено распределение обследованных детей по нозологическим группам заболеваний и полу.

Таблица 2. Гендерная структура нозологических групп

Нозологическая группа	Мальчики	Девочки	Всего
Гемобласты	370	305	675
Злокачественные образования мозга	198	173	371
Прочие образования	208	89	297
Солидные опухоли	133	142	275
Болезни крови и иммунитета	59	39	98
Доброкачественные опухоли мозга	40	49	89
Опухоли костей	45	29	74
Всего	1242	1039	2281

В качестве группы сравнения выступили здоровые сиблинги, находившиеся в ЛРНЦ в тот же период, всего 398 человек, из них 185 (47%) мальчики, 213 (53%) девочки. Средний возраст обследованных сиблингов составил $(9,1 \pm 3,8)$ года у девочек и $(9,7 \pm 3,9)$ у мальчиков.

Физическое состояние человека является одной из характеристик его здоровья. Оно характеризуется степенью готовности человека выполнять мышечные и трудовые нагрузки различного характера в данный конкретный отрезок времени. Эта готовность зависит от особенностей физического развития, функциональных возможностей кислород-

транспортной (сердечно-сосудистой и дыхательной) и костно-мышечной систем, уровня физических (двигательных) качеств.

Соответственно этому определению нами был сформирован протокол двухуровневого обследования в процессе динамического наблюдения за физическим состоянием, который состоит из скрининга и углубленного обследования (по показаниям). Протокол скрининга разделен на три блока, каждый из которых занимал не более 40 минут.

1. Оценка физического развития: антропометрия (вес, рост стоя/сидя, окружности талии, бедер, голеней и плеч), биоимпедансометрия (измерение состава тела), гониоме-

трия (объем пассивных движений в крупных суставах — плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных, голеностопных и гибкость позвоночника).

2. Оценка готовности к физическим нагрузкам: общая выносливость (тест 6-минутной ходьбы с кардиореспираторной пробой), силовая выносливость основных групп мышц (руки, ноги, мышцы спины и брюшного пресса), сфигмометрия (определение реакции сосудов на физическую нагрузку и жесткости сосудистой стенки), функциональная диагностика (ЭКГ в покое и при нагрузке, в ортостазе), спирометрия.

3. Оценка сформированности двигательных навыков: постуральная устойчивость (стабилометрия), тест Брунинкса — Озерецкого (мелкая и крупная моторика, сила и скорость, координация и ловкость).

Все методы, используемые в блоке физического развития, широко применяются в педиатрии и стандартизированы. Часть методов оценки готовности к физическим нагрузкам и сформированности двигательных навыков менее применимы, поэтому позволим себе изложить кратко схемы их проведения.

Тест 6-минутной ходьбы проводился с кардиореспираторной пробой [7]. Пациенту предлагалось в течение шести минут ходить с комфортной для него скоростью. Сопровождающий его специалист измерял пройденное расстояние. ЧСС, АД и сатурация кислорода замерялись четыре раза: до начала тестирования, сразу после окончания, через три и пять минут. Центильные таблицы для интерпретации теста разработаны нами и приведены ниже в результатах.

Мы заменили традиционное тестирование силы мышц динамометрами на тесты на силовую выносливость мышц, которая определяется как способность организма к продолжительному выполнению какой-либо работы без заметного снижения работоспособности. Уровень выносливости определяется временем, в течение которого человек может выполнять заданное физическое действие. Именно это физическое качество и интересует нас при выборе объемов и интенсивности предлагаемых ребенку реабилитационных нагрузок. В своем исследовании мы использовали легковыполнимые

задания, которые включают просто организованные движения: тест на удержание груза в вытянутой руке, тест на удержание тела в положении лежа на животе и лежа на спине, тест на удержание вытянутой вперед и слегка приподнятой ноги. Силовая выносливость мышц живота определяется по времени удержания туловища в горизонтальном положении в положении на спине. Силовая выносливость мышц спины определяется по времени удержания туловища в горизонтальном положении лицом вниз, руки за головой. Силовая выносливость мышц ног определяется по времени удержания прямой ноги в горизонтальном положении стоя. Силовая выносливость мышц плечевого пояса определяется по времени удерживания руки с утяжелителем в положении руки в стороны. Эта батарея тестов была нормирована нами на выборке более 15 000 детей из семи регионов [8]. В разделе «Результаты» мы приводим центильные таблицы для интерпретации результатов тестирования.

Для оценки уровня сформированности двигательных навыков ребенка использовался тест Брунинкса — Озерецкого. Тест Брунинкса — Озерецкого состоит из восьми субтестов, при помощи которых оцениваются четыре группы двигательных навыков: мелкая моторика, крупная моторика, координация, ловкость и сила. Для решения задач физической реабилитации ребенка мы определяли общий двигательный балл и рассматривали три шкалы: крупная моторика, координация/баланс, сила и ловкость. Шкала «Крупная моторика» включает в себя определение возможностей испытуемого при работе верхними конечностями. Она строится на выполнении тестов на ловкость рук и координацию верхних конечностей (например, теппинг-тест или бросок мяча в цель на расстоянии). Шкала «Сила и ловкость» объединяет в себе группу тестов, направленных на определение скоростных качеств и ловкости, а также непосредственно силовых показателей (к примеру, отжимания с возможностью выбора упора лежа или прыжки на одной ноге на время). Тест стандартизован [9].

Обработка данных была проведена пакетами проекта tidyverse для программно-статистической среды R (v. 4.2.0). Работа

в среде R осуществлялась из пакета RStudio (v. 2022.02.3 Build 492, RStudio Inc.).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях ко-

личественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча (для неравных дисперсий).

Для построения математических моделей и оценки статистически значимого влияния факторов использовались классические модели линейной регрессии. Для анализируемых совокупностей переменных рассчитывались коэффициенты регрессии Beta. Он показывает, на сколько изменится результативный признак, если факторный признак изменится на одну единицу измерения.

Анализ взаимосвязи двух групп количественных переменных был проведен методом канонического корреляционного анализа, который осуществлялся с использованием пакетов «ССА» и «ССР».

Результаты исследования и обсуждение. Физическое развитие детей, лечившихся от онкологических заболеваний, имеет свои особенности, на которые необходимо обращать внимание в целях раннего выявления гормональных и метаболических нарушений. В частности, в нашем исследовании среди 9–11-летних детей 50,2% девочек и 54,7% мальчиков имели вес выше среднего. Из них у 18,3% девочек и 24,6% мальчиков вес был очень высоким. Распределение обследованных детей по нормативным процентильным коридорам веса представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по нормативным группам (по весу)

В процентах

Возраст (лет)	Процентильный коридор веса						
	очень низкий	низкий	ниже среднего	средний	выше среднего	высокий	очень высокий
Девочки							
6–8	3,7	8,1	5,0	43,5	16,1	6,2	17,4
9–11	4,7	4,3	7,2	33,6	15,3	16,6	18,3
12–14	6,3	8,0	8,6	32,6	17,7	19,4	7,4
15–18	15,7	15,0	9,3	27,9	15,7	7,9	8,6
Мальчики							
6–8	1,4	2,8	9,5	41,7	13,7	12,3	18,5
9–11	2,6	3,3	6,2	33,1	14,3	15,8	24,6
12–14	3,4	3,0	6,0	40,3	15,5	14,2	17,6
15–18	11,4	9,8	15,8	37,0	7,1	8,7	10,3

Значимо чаще высокий вес во всех возрастных подгруппах регистрируется среди детей, лечившихся от доброкачественных опухолей мозга. В среднем эти дети весят на 3,5 килограмма больше, чем здоровые сверстники (при прочих равных условиях) ($\beta = 3,5$ при $p = 0,036$).

У пациентов со злокачественными опухолями мозга в анамнезе чаще, чем в других нозологических подгруппах, регистрируется отставание в росте. По нашим данным, эта категория пациентов оказалась в среднем на 3,2 сантиметра ниже, чем здоровые сверстники и пациенты других нозологических подгрупп (при прочих равных условиях) ($\beta = 3,2$ при $p < 0,001$). Подобное отставание может быть обусловлено не только замедлением роста позвоночника на фоне

краниоспинального облучения, но и гормональными нарушениями, требующими своевременной коррекции.

Важным дополнением к оценке физического развития для обсуждаемой категории пациентов является анализ состава тела, который помогает на ранних этапах выявить метаболические расстройства, белково-энергетическую недостаточность и пресаркопению. По нашим данным, доля скелетно-мышечной массы в составе тела у лечившихся от онкологических заболеваний детей значительно реже соответствует нормативным значениям их здоровых сверстников. Так, ниже нормы (ниже 25% здоровых) доля скелетно-мышечной массы (СММ) оказалась более чем у 30% лечившихся от онкологических заболеваний пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ доли СММ у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, и здоровых сверстников (25–75-й перцентиль)

Возраст (лет)	Здоровые дети		Дети, лечившиеся от онкологических заболеваний				p-value
	Число детей	СММ, %	Число детей	СММ, %	% детей с пониженной СММ	% детей с повышенной СММ	
6–8	87	9,7 ± 2,8	349	9,0 ± 2,7	34,4	18,1	0,047
9–11	67	14,1 ± 3,5	315	13,7 ± 3,8	33,7	21,3	0,406
12–14	62	20,0 ± 5,0	270	19,6 ± 5,4	35,6	25,6	0,558
15–18	30	24,6 ± 6,3	209	23,4 ± 6,8	28,7	14,8	0,346

Мы применили математическое моделирование для обнаружения зависимости доли скелетно-мышечной массы от возраста, пола и фактора заболевания. Зависимость описывается следующей формулой:

$$\text{perc.smm} = -3,67 + 1,56\text{full.year} + 1,68\text{grp} + 3,53\text{gender},$$

где perc.smm — процент скелетно-мышечной массы в организме, %;

full.year — число полных лет на момент исследования;

$\text{grp} = 1$, если ребенок относится к группе здоровых детей, 0 — если ребенок относится к группе пациентов, лечившихся от онкологических заболеваний;

$\text{gender} = 1$ — если мальчик; 0 — если девочка.

Регрессионная модель выявила связь снижения доли мышечной массы в составе тела с наличием онкологического заболевания. При прочих равных условиях доля скелетно-мышечной массы у детей, перенесших заболевание, была в среднем на 1,69 процентных пункта ниже, чем у здоровых сверстников. Степень тесноты связей между результирующей переменной (доля СММ) и показателями, включенными в модель, является прямой, высокой ($R=0,833$). Совокупность переменных, включенных в модель, объясняет 69,3% вариации доли СММ ($R^2=0,693$). Таким образом, полученные результаты указывают на повреждение скелетно-мышечной ткани у детей, перенесших онкологическое заболевание.

В группе детей, получивших комплексное противораковое лечение (операция + лучевая терапия + химиотерапия), обнаружено дополнительное повреждающее воздействие химиотерапии на скелетно-мышечную ткань, у этой категории детей СММ была ниже в среднем на 4,91 % по сравнению со здоровыми сверстниками.

Среди детей, лечившихся от онкологических заболеваний, преобладали повышенные показатели доли жировой массы (ЖМ) в составе тела. В 6–15 лет различия достигали статистически значимого уровня. Наиболее часто превышение доли жировой массы в составе тела зарегистрировано у детей 9–14 лет (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительный анализ доли жировой ткани в составе тела у здоровых детей и детей, лечившихся от онкологических заболеваний

Возраст (лет)	Здоровые дети		Дети, лечившиеся от онкологических заболеваний				p-value
	Число детей	Доля ЖМ, %	Число детей	Доля ЖМ, %	% детей с пониженной долей ЖМ	% детей с повышенной долей ЖМ	
6–8	87	18,9 ± 6,6	349	20,8 ± 6,9	14,0	35,2	0,015
9–11	67	20,4 ± 6,4	315	25,4 ± 7,8	9,2	53,0	0,000
12–14	62	23,5 ± 8,1	270	26,4 ± 8,6	16,7	44,8	0,014
15–18	30	26,2 ± 6,8	209	25,9 ± 10,3	33,0	31,1	0,834

Доля жировой массы в составе тела, в отличие от доли скелетно-мышечной массы, была связана с фактором заболевания статистически значимо, но слабой прямой связью ($R = 0,346$ при $p < 0,05$). При наличии в схеме лечения онкологического заболевания лучевой терапии, как показали результаты, полученные у детей со злокачественными опухолями мозга, содержание жировой ткани в организме в среднем было выше на 4,1 процентного пункта по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,05$).

Ведущим показателем физического состояния человека служит его способность эффективно выполнять работу продолжительное время и противостоять утомлению без заметного снижения работоспособности — готовность к физическим нагрузкам. Эта способность лимитируется двумя взаимосвязанными характеристиками: готовностью кардиореспираторной системы (в англоязычной литературе она обозначается словом «фитнес») и силовой выносливостью мышц. Применение стандартных тестов на готовность к физическим нагрузкам у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, не всегда возможно в силу состояния и двигательных ограничений ребенка и связано с высоким уровнем риска развития ургент-

ного состояния. В настоящее время врачи все чаще прибегают к выполнению максимально физиологичной, простой в выполнении и безопасной нагрузочной пробы — теста с 6-минутной ходьбой. Интерпретация его результатов детально разработана для здоровых людей и пациентов с кардиологической и пульмонологической патологией, для пациентов онкологического профиля коридоры нормы не определены. К сожалению, мы не встретили в отечественной литературе указаний на применение этого теста у здоровых детей, вследствие этого отсутствуют нормативные данные, по соответствию которым можно было бы интерпретировать получаемые результаты. В опубликованных зарубежных исследованиях настоятельно рекомендуют разрабатывать собственные нормативы для каждой страны, так как обнаружены значительные страновые особенности при выполнении теста. Непременным атрибутом теста является проведение кардиореспираторной пробы, однако в доступных отечественных источниках к анализу принималось только пройденное расстояние, что снижает его информативность [10]. Для педиатров кардиореспираторные показатели являются принципиально важными. По инструкции тест выполняется в комфортном для пациен-

та темпе, взрослые пациенты воспринимают эту инструкцию адекватно и скорее склонны замедлять свой темп. У детей, по нашим наблюдениям, часто доминирует желание показать все свои возможности и побыстрее закончить упражнение, поэтому они стараются быстро пройти достаточно большие расстояния, но по окончании не могут справиться с учащением дыхания и сердцебиением. В таком случае пройденное расстояние нельзя однозначно трактовать как показатель высокой готовности к физическим нагрузкам.

В нашем исследовании сразу после выполнения теста ЧСС повышалась в пределах 20% от исходного уровня (Mean Diff. = 16,84; Paired Sample T-Test = -11,99; df = 121; Sig. = 0,00), что подтверждает субмаксимальный характер нагрузки. Систолическое артериальное давление повышалось в пре-

делах 23 мм рт. ст. (Mean Diff. = 4,87; Paired Sample T-Test = -3,167; df = 121; Sig. = 0,002), частота дыхания — в пределах 9 дыхательных движений в минуту (Mean Diff. = 1,09; Paired Sample T-Test = -2,966; df = 121; Sig. = 0,004). Сатурация кислорода в процессе выполнения теста оставалась стабильной. У большинства испытуемых к пятой минуте заканчивался период восстановления, все показатели возвращались к исходному уровню или снижались ниже исходного. Однако у части испытуемых показатели оставались значительно выше исходного уровня, в некоторых случаях по пульсу превышая таковые на 15%. Для контроля адекватности физической нагрузки в тесте были определены предельно допустимые границы сдвигов кардиореспираторных показателей, при которых он может считаться выполненным (табл. 6).

Таблица 6. Предельно допустимые значения прироста показателей кардиореспираторной пробы по истечении восстановительного периода в тесте 6-минутной ходьбы

Возраст (лет)	Δ показателя выше 75-го перцентиля							
	ЧСС (уд/мин)		ЧД (д/мин)		АДС (мм рт. ст.)		АДД (мм рт. ст.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
6–8	13	16	4	17	8	8	8	12
9–11	17	20	4	21	8	8	6	11
12–14	14	15	3	18	9	9	8	11
15–18	12	16	3	16	8	8	5	7

При изучении реакции показателей кардиореспираторной пробы на 6-минутную ходьбу мы выявили феномен, требующий дальнейшего изучения: 30% детей, лечившихся от онкологических заболеваний, отреагировали снижением МОК (в среднем на 0,78 литра). Подобная реакция на краткосрочную нагрузку низкой интенсивности была описана при изучении реакции гемодинамики на гипоксию. В их исследовании снижение МОК происходило на фоне повышения общего периферического сопротивления сосудов. По нашим предварительным данным, примерно у трети детей, лечившихся от онкологических заболеваний, не развивалась физиологическая реакция сосудистого русла на мышечную деятельность (данные УЗИ) и появлялись признаки субклиниче-

ской кардиомиопатии, прежде всего снижение сократимости левого желудочка (рис. 1).

На рисунке 2 представлены снимки УЗИ, которые наглядно демонстрируют описываемый феномен.

Подобные результаты могут быть объяснены лучевым фиброзным синдромом, который может приводить к развитию артериосклероза периферического сосудистого русла и повышению жесткости сосудистой стенки. С другой стороны, это может быть следствием эпителиальной дисфункции, описанной у больных, получавших противораковую терапию. К сожалению, на настоящий момент мы не можем ответить на этот вопрос, хотя сам факт нарушения периферического кровотока и риск усугубления дистрофических процессов в мышцах, прово-

цируемого гипоксией физических нагрузок, обязаны учитывать уже сейчас. Проведение теста 6-минутной ходьбы показало, что дети, лечившиеся от онкологических заболеваний, проходят статистически значимо меньшую

дистанцию по сравнению со здоровыми сверстниками. Результаты более 40% обследованных детей оказались в коридоре до 25% перцентиля здоровых сверстников (табл. 7).

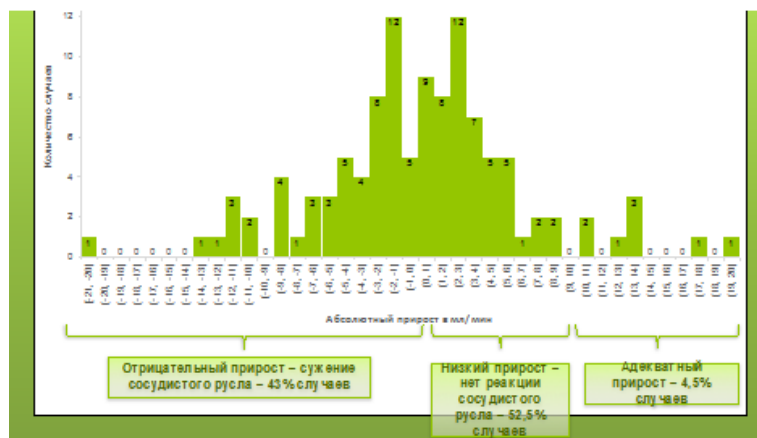


Рис. 1. Реакция сосудистого русла на нагрузку в тесте 6-минутной ходьбы у детей, лечившихся от онкологических заболеваний

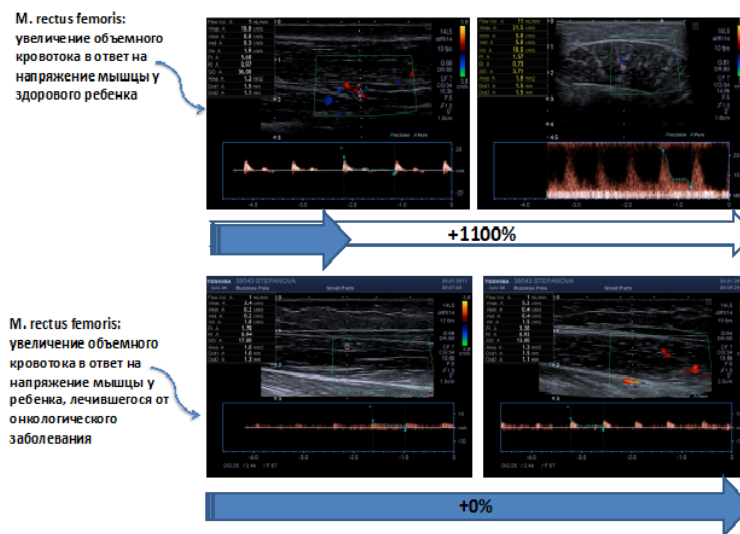


Рис. 2. Ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции в ответ на нагрузку в тесте 6-минутной ходьбы

Таблица 7. Сравнительный анализ расстояния, проходимого за 6 минут здоровыми детьми и лечившимися от онкологических заболеваний

Возраст (лет)	Здоровые дети		Дети, лечившиеся от онкологических заболеваний				p-критерий
	Число детей	Пройденное расстояние	Число детей	Пройденное расстояние	% детей с пониженной переносимостью ФН	% детей с повышенной переносимостью ФН	
6–8	99	442,4 ± 70,6	423	403,1 ± 73,7	45,4	16,5	0,000
9–11	71	461,6 ± 75,9	397	423,6 ± 75,0	43,4	7,3	0,000
12–14	66	462,4 ± 70,2	324	433,3 ± 77,9	42,5	21,7	0,003
15–18	35	450,7 ± 78,3	249	439,6 ± 84,4	30,8	15,8	0,442

В целях стандартизации результата теста 6-минутной ходьбы мы разработали центильную таблицу референтных значений прохо-

димого расстояния для возрастных подгрупп детей, лечившихся от онкологических заболеваний (табл. 8).

Таблица 8. Центильные коридоры референтных значений для теста 6-минутной ходьбы

В метрах

Перцентиль, %	Возраст (лет)				
	до 6	6–8	9–11	12–14	15–18
0–10	285–305	275–364	305–360	310–368,5	240–362
10–25	305–365	364–400	360–411,5	368,5–421,2	362–410
25–75	365–435	400–470	411,5–522,5	421,2–490,8	410–510
75–90	435–480	470–521,6	522,5–570	490,8–557,5	510–535,2
90–100	480–495	521,6–675	570–612	557,5–640	535,2–575

Токсическое воздействие противораковой терапии на мышечную ткань хорошо известно онкологам. К. К. Ness и соавт. обнаружили, что у 18% выживших после экстракраниальных солидных опухолей, оцененных в среднем через 25 лет после постановки диагноза, наблюдалась мышечная слабость в пределах самого низкого 10-го перцентиля по сравнению со здоровыми сопоставимыми по возрасту субъектами [11]. На основе систематического обзора М. К. F. Nielsen и соавт. сделали вывод, что это явление можно рассматривать

как неотъемлемую особенность, связанную с ранним началом и/или высокой частотой метаболических осложнений у выживших после рака детей, вероятно, вызванных специфическими схемами лечения, состоящими из одного или нескольких компонентов, включая многоагентную химиотерапию, лучевую терапию и лечение глюкокортико-стероидами [12].

В нашем исследовании снижение силовой выносливости было характерно для мышц — выпрямителей спины (табл. 9).

Таблица 9. Доля детей в возрастных подгруппах с показателями силовой выносливости мышц ниже 25-го перцентиля относительно здоровых сверстников

В процентах

Группа мышц	Возраст (лет)			
	6–8	7–11	12–15	16–18
Мышцы — выпрямители спины	59,5	67,3	58,9	56,9
Мышцы передней брюшной стенки	12,9	11,1	21,4	15,7
Мышцы — сгибатели плеча	7,3	10,5	7,3	3,8
Четырехглавые мышцы ног	26,8	16,2	21,9	12,4

По остальным группам тестируемых мышц мы не зафиксировали выраженного снижения силовой выносливости. Для оценки силовой выносливости мышц как интегративного показателя была произведена «свертка» показателей силовой выносливости методом главных компонент (Principal Component

Analysis). Модель показала, что снижение силовой выносливости у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, характерно для возраста 6–11 лет. В более старших возрастных подгруппах мы не обнаружили статистически значимых отличий показателей от здоровых сверстников (табл. 10).

Таблица 10. Результаты сравнения интегрированного показателя силовой выносливости по возрастным группам

Возраст (лет)	Пациенты	Здоровые	$\Delta = \text{Пациенты} - \text{Здоровые}$	p-критерий
6–8	–1,138	–0,666	–0,471	0,024
9–11	–0,574	0,137	–0,710	0,018
12–14	0,702	1,317	–0,615	0,093
15–18	1,598	1,782	–0,184	0,687

В целях объективизации оценки результатов тестирования силовой выносливости основных групп мышц мы разработали цен-

тельную таблицу показателей по возрастным подгруппам (табл. 11).

Таблица 11. Центильная таблица референтных значений для показателей силовой выносливости основных групп мышц по результатам обследования здоровых детей

В секундах

Перцентиль, %	Возраст (лет)			
	6–8	9–11	12–14	15–18
Четырехглавые мышцы ног				
0–10	2–10	1–10	2–18	2–17
10–25	10–15	10–17	18–32	17–35
25–75	15–50	17–70	32–90	35–108
75–90	50–100,1	70–138	90–130	108–150
90–100	100,1–370	138–580	130–389	150–470
Мышцы — сгибатели плеча				
0–10	1–7	1–10	1–14	2–13
10–25	7–11,25	10–16	14–20	13–20
25–75	11,25–29	16–38,75	20–47	20–46
75–90	29–40	38,75–57	47–63	46–62
90–100	40–114	57–148	63–388	62–123
Мышцы передней брюшной стенки				
0–10	1–3	1–2	1–3	1–5
10–25	1–3	2–4	3–7	5–10
25–75	3–10	4–14	7–28	10–35,75
75–90	10–17	14–25	28–48	35,75–50
90–100	17–50	25–103	48–360	50–142
Мышцы — выпрямители спины				
0–10	1–12,1	1–21	2–27	2–35
10–25	12,1–20	21–35	27–49	35–61,25

Окончание таблицы 11

Перцентиль, %	Возраст (лет)			
	6–8	9–11	12–14	15–18
25–75	20–45	35–87	49–114	61,25–127
75–90	45–68,9	87–122	114–152	127–165
90–100	68,9–163	122–616	152–377	165–396

Сформированность двигательных навыков. Одним из важнейших двигательных навыков является поструральный контроль. В современном понимании поструральный контроль — это функция регуляции положения тела в пространстве, то есть обеспечение исходной позы, позволяющей совершать оптимальные двигательные акты, прежде всего локомоторные. От исходной вертикальной позы зависит качество ходьбы. Нарушение пострурального контроля приводит к увеличению риска падений, снижению способности к самостоятельному передвижению, что ограничивает двигательную активность пациентов.

Нарушения поструральной устойчивости — явление, широко распространенное среди пациентов, лечившихся от онкологиче-

ческих заболеваний, независимо от их нозологической формы [13, 14]. Помимо опухолей, исследователи описывают нарушения баланса у людей, лечившихся от рака легких, рака молочной железы, лейкоемий, лимфом и прочих солидных опухолей. По данным К. К. Ness и соавт. (2013), процент выживших после лейкоемии с нарушенным балансом варьировал от 27 до 69% во время лечения, от 7 до 65% через несколько лет после завершения лечения и от 14 до 17% через много лет после завершения лечения [15].

В нашем исследовании практически все показатели стабилотрии у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, статистически значимо отличались от таковых у здоровых сверстников (табл. 12).

Таблица 12. Показатели пострурального баланса детей, лечившихся от онкологического заболевания, и их здоровых сверстников в пробе Ромберга с открытыми глазами

Показатель	Основная группа (n = 1506)		Контрольная группа (n = 398)		Достоверность отличий (p-критерий)
	Mean	Std. dev.	Mean	Std. dev.	
Смещение ЦД* по фронтали (мм)	-0,1	13,4	-0,2	7,6	0,9027
Смещение ЦД по сагиттали (мм)	-55,8	22,7	-64,2	18,4	0,01223
Разброс ЦД по фронтали (мм)	5,7	3,8	3,6	1,3	< 0,0000
Разброс ЦД по сагиттали (мм)	6,5	3,7	4,7	1,6	< 0,0000
Средняя скорость перемещения ЦД (мм/с)	20,1	15,2	14,5	4,4	< 0,0000
Площадь эллипса (мм ²)	673,1	1201,1	258,9	162,5	< 0,0000
Оценка движения (ед.)	51,5	15,7	56,8	13,2	0,02696
Качество функции равновесия (%)	53,6	22,1	63,8	14,1	0,0003
Линейная скорость средняя (мм/с)	20,4	15,4	14,5	4,4	< 0,0000

Примечание: ЦД — центр давления масс.

В медицинской и спортивной практике качество пострурального контроля принято

оценивать по основному показателю стабилотрии «Площадь эллипса». В нашем

исследовании средняя величина площади эллипса у детей, лечившихся от онкологических заболеваний, в положении с открытыми глазами составляла $(673,1 \pm 1201,1)$ мм², что значимо отличалось от средних значений в группе здоровых сверстников — $(258,9 \pm 162,5)$ мм².

Для уточнения роли онкологического заболевания в нарушении постурального контроля нами была построена модель нелинейной (экспоненциальной) регрессии:

$$\log(Ells) = 6,7 - 0,059full.year + 0,104gender - 0,57grp,$$

$$R^2 = 0,103; p < 0,05,$$

где $\log(Ells)$ — логарифм (натуральный) площади эллипса;

gender = 1 — мальчики, 0 — девочки;

grp = 1 — здоровые, 0 — перенесли заболевание.

Статистически значимыми факторами в данной модели оказались фактор возраста

ребенка (full.year) и факт заболевания (grp); согласно модели, у здоровых детей логарифм площади эллипса оказался ниже на 0,57.

В тестировании основных двигательных навыков по Брунинксу — Озерецкому дети, лечившиеся от онкологических заболеваний, показали более низкий результат по сравнению со здоровыми сверстниками по трем шкалам: «Координация», «Крупная моторика», «Сила и ловкость» (табл. 13). Уровня статистической значимости по шкалам «Координация» и «Крупная моторика» различия показателей достигали в возрастных подгруппах 6–14 лет. У 15–18-летних пациентов показатели по этим шкалам приближались к норме. По шкале «Сила и ловкость» в целом проявлялась та же закономерность, однако в нашем исследовании различия показателей в 9–11 лет не достигали уровня статистической значимости. Наиболее серьезные нарушения, отражаемые общим двигательным баллом, были характерны для 6–8- и 12–14-летних детей.

Таблица 13. Сравнительный анализ двигательных баллов детей, лечившихся от онкологических заболеваний, и их здоровых сверстников по тесту Брунинкса — Озерецкого

В баллах

Возраст (лет)	Пациенты	Здоровые	р-критерий
Шкала координации			
6–8	43,1	48,9	0,002
9–11	42,5	48,4	0,016
12–14	43,0	50,0	0,009
15–18	44,0	44,3	0,950
Шкала крупной моторики			
6–8	41,2	47,2	0,006
9–11	40,3	45,7	0,046
12–14	43,6	54,1	0,001
15–18	45,0	41,1	0,453
Шкала силы и ловкости			
6–8	43,0	52,9	0,000
9–11	41,5	47,0	0,052
12–14	41,8	50,4	0,001
15–18	41,2	40,6	0,869

Окончание таблицы 13

Возраст (лет)	Пациенты	Здоровые	р-критерий
Общий двигательный балл			
6–8	40,5	48,5	0,000
9–11	39,7	43,8	0,085
12–14	40,6	50,2	0,001
15–18	41,6	38,9	0,514

Заключение. Рак все чаще рассматривается как хроническое заболевание, требующее многолетнего лечения. Многочисленные исследования как в нашей стране, так и за рубежом описывают хронические заболевания, развивающиеся спустя десятилетия после окончания лечения, при этом выжившие после детского рака молодые взрослые имеют физиологический фенотип, соответствующий людям старших возрастных групп. Однако в нашей стране отсутствует практика динамического наблюдения за физическим состоянием детей, переживших рак и противораковое лечение. Результат настоящего

исследования подтверждает необходимость проведения скрининга физического состояния детей, лечившихся от онкологических заболеваний, по трем направлениям: физическое развитие, готовность к физическим нагрузкам и двигательные навыки. Первые 3–5 лет скрининг должен проводиться не реже одного раза в шесть месяцев, в последующие годы — один раз в год. Данные, получаемые в ходе скрининга, позволят не только своевременно выявить развивающиеся поздние токсические осложнения, но и сформировать для ребенка персональную программу физической реабилитации.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

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

Список литературы [Bibliography]

1. Holst A., Ekman J., Petersson-Ahrholt M. et al. Identifying causal relationships of cancer treatment and long-term health effects among 5-year survivors of childhood cancer in Southern Sweden. *Commun Med* 2022;2:21. DOI: 10.1038/s43856-022-00081-z

2. Ruggiero A., Skinner R., Khaled Zekri W. Z. Editorial: Adverse and Toxic Effects of Childhood Cancer Treatments. *Front Oncol* 2021;11:795664. DOI: 10.3389/fonc.2021.795664

3. Van Kalsbeek R. J. Mulder R. L., Skinner R., Kremer L. C. M. The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up. *Front Horm Res* 2021;54:1–15. DOI: 10.1159/000514693

4. Peterson J. A., Darling T. V. Childhood Cancer and Treatment Effects on Motor Performance. *Int J Exerc Sci* 2018;11(3):657–668.

5. Chang W. H., Katsoulis M., Tan Y. Y. et al. Late effects of cancer in children, teenagers and young adults: Population-based study on the burden of 183 conditions, in-patient and critical care admissions and years of life lost. *Lancet Reg Health Eur* 2021;12:100248. DOI: 10.1016/j.lanep.2021.100248

6. Delaney A., Howell C. R., Krull K. R. et al. Progression of Frailty in Survivors of Childhood Cancer: A St. Jude Lifetime Cohort Report. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1415–1421. DOI: 10.1093/jnci/djab033

7. Hooke M. C., Garwick A. W., Neglia J. P. Assessment of physical performance using the 6-minute walk test in children receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs* 2013;36(5):E9–E16. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31829f5510

8. Orangi M. B., Bahram A., Yaali R. The comparison effect of BMI and age on motor

proficiency in children, adolescents, and adults. *RJMS* 2018;25(9):74–83.

9. Чикина С. Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями. *Практическая пульмонология* 2015;(4):34–38.

[Chikina S. Yu. The role of the 6-minute walk test in the management of patients with bronchopulmonary diseases. *Practical pulmonology* 2015;(4):34–38. (In Russ.)]

10. Friedh M. K., Larsen H. B., Schmieglow K., Christensen J. F. Muscle dysfunction in childhood cancer: biological mechanisms and implications for long-term survivorship. *EMJ Oncol* 2016;4(1):78–85. DOI: 10.33590/emjoncol/10310846

11. Ness K. K., Armstrong G. T., Kundu M., Wilson C. L., Tchkonja T., Kirkland J. L. Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer* 2015;121(10):1540–1547. DOI: 10.1002/cncr.29211

12. Nielsen M. K. F., Christensen J. F., Frandsen T. L. et al. Effects of a physical activity program from diagnosis on cardiorespiratory fitness in children with cancer: a national non-randomized controlled trial. *BMC Med* 2020;18(1):175. DOI: 10.1186/s12916-020-01634-6

13. Bahcaci U., Demirbuden I. Effects of chemotherapy process on postural balance control in patients with breast cancer. *Indian J Cancer* 2019;56(1):50–54. DOI: 10.4103/ijc.IJC_47_18

14. Varedi M., McKenna R., Lamberg E. M. Balance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2017;59(3):293–302. DOI: 10.1111/ped.13141

15. Ness K. K., Krull K. R., Jones K. E. et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4496–4503. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2268