

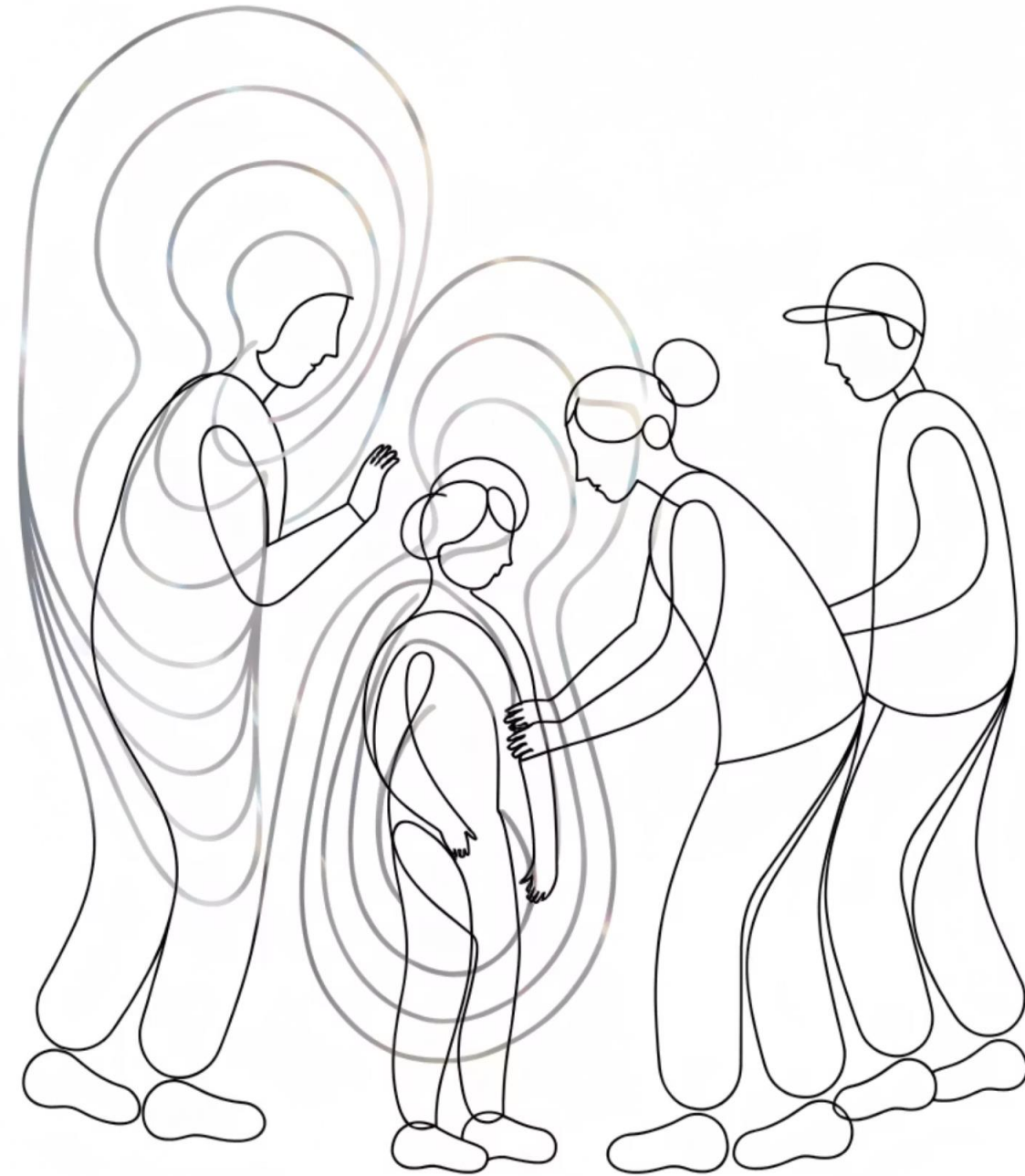
# Что нужно знать врачу физической и реабилитационной медицины о последствиях, осложнениях и коморбидной патологии у детей в ремиссии после лечения онкологического заболевания

*Клинические проявления, диагностика и долгосрочное наблюдение*

ОНКОРЕАБИЛИТАЦИЯ

ДОЛГОСРОЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ



# Актуальность: бремя коморбидной патологии

Данные исследования **St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE)** наглядно демонстрируют масштаб проблемы хронических заболеваний у выживших после детского рака:

17

Хронических заболеваний  
в среднем к 45 годам на одного выжившего

95%

Хотя бы 1 заболевание  
доля выживших к 45 годам

80%

Тяжёлое или инвалидизирующее  
заболевание к 45 годам

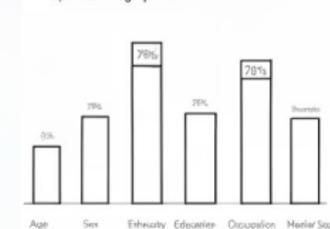
5x

Выше, чем у сверстников  
кумулятивная частота тяжёлых хронических болезней к 50 годам (53,6%)

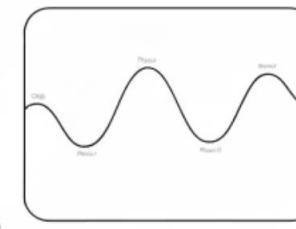
# Clinical Research Statistics

## Data Overview

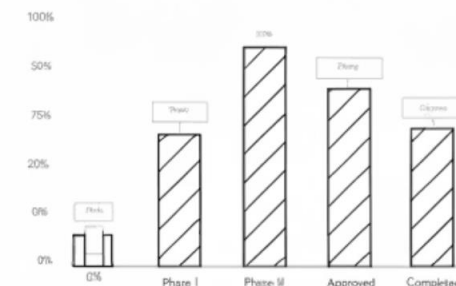
Participant Demographics



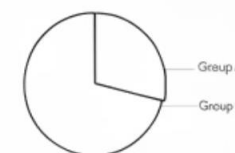
Trial Results



## Ongoing Trials



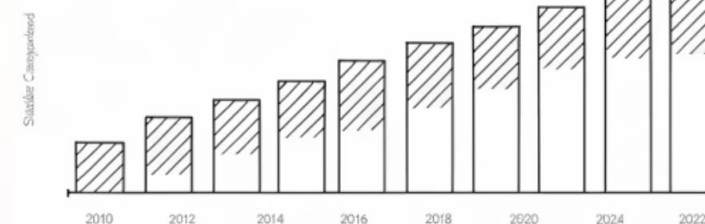
Distribution of Participants



## Research Highlights

- 15+ Years of Research
- 90+ Published Studies
- 500+ Successful Clinical Trials

Number of Studies Completed per Year



# Определение: противоопухолевая терапия (ПОТ)

**Противоопухолевая терапия** — это комплексное лечение злокачественных новообразований, объединяющее несколько терапевтических модальностей с различными механизмами действия и профилями токсичности. Понимание каждой из них критически важно для прогнозирования отдалённых последствий.



## Химиотерапия

Цитостатические препараты — основа большинства протоколов



## Лучевая терапия

Ионизирующее облучение с органоспецифической токсичностью



## Хирургическое лечение

Резекции, ампутации, установка конструкций



## Таргетная терапия и иммунотерапия

Современные подходы с нарастающим спектром последствий



## ТГСК

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — наиболее высокий риск поздних осложнений

# Основная парадигма токсичности противоопухолевой терапии

Три ключевых положения определяют клинический подход врача ФРМ к пациентам, перенёвшим противоопухолевую терапию в детском возрасте:

1

## Ограниченная селективность

Повреждение здоровых тканей неизбежно. Поздние эффекты могут проявиться спустя годы после окончания лечения — нередко в органах, отдалённых от зоны первичной опухоли.

2

## Дозозависимость и наследственность

Токсичность определяется кумулятивными дозами препаратов и облучения, а также индивидуальной наследственной предрасположенностью. Семейный анамнез обязателен к сбору.

3


## Отсроченная токсичность

Начальные проявления зачастую стёрты и субклинические. Раннее активное выявление критически важно для предотвращения прогрессирования и инвалидизации.

# Клинические примеры отсроченной токсичности

Ряд состояний систематически недооценивается в рутинной практике. Врач ФРМ обязан включать их в дифференциально-диагностический поиск при ведении детей в ремиссии:

Состояние	Потенциальные последствия
Гипергликемия на фоне терапии	Риск развития сахарного диабета 2 типа
Ожирение	Метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания
Нарушение функции $\beta$ -клеток поджелудочной железы	Нарушение толерантности к глюкозе, манифестный диабет
Стероидный диабет в анамнезе	Преждевременная сердечно-сосудистая смертность

 Даже при нормализации показателей после окончания терапии риск сохраняется на долгие годы — регулярный скрининг обязателен.

# Эпидемиология: ключевые цифры

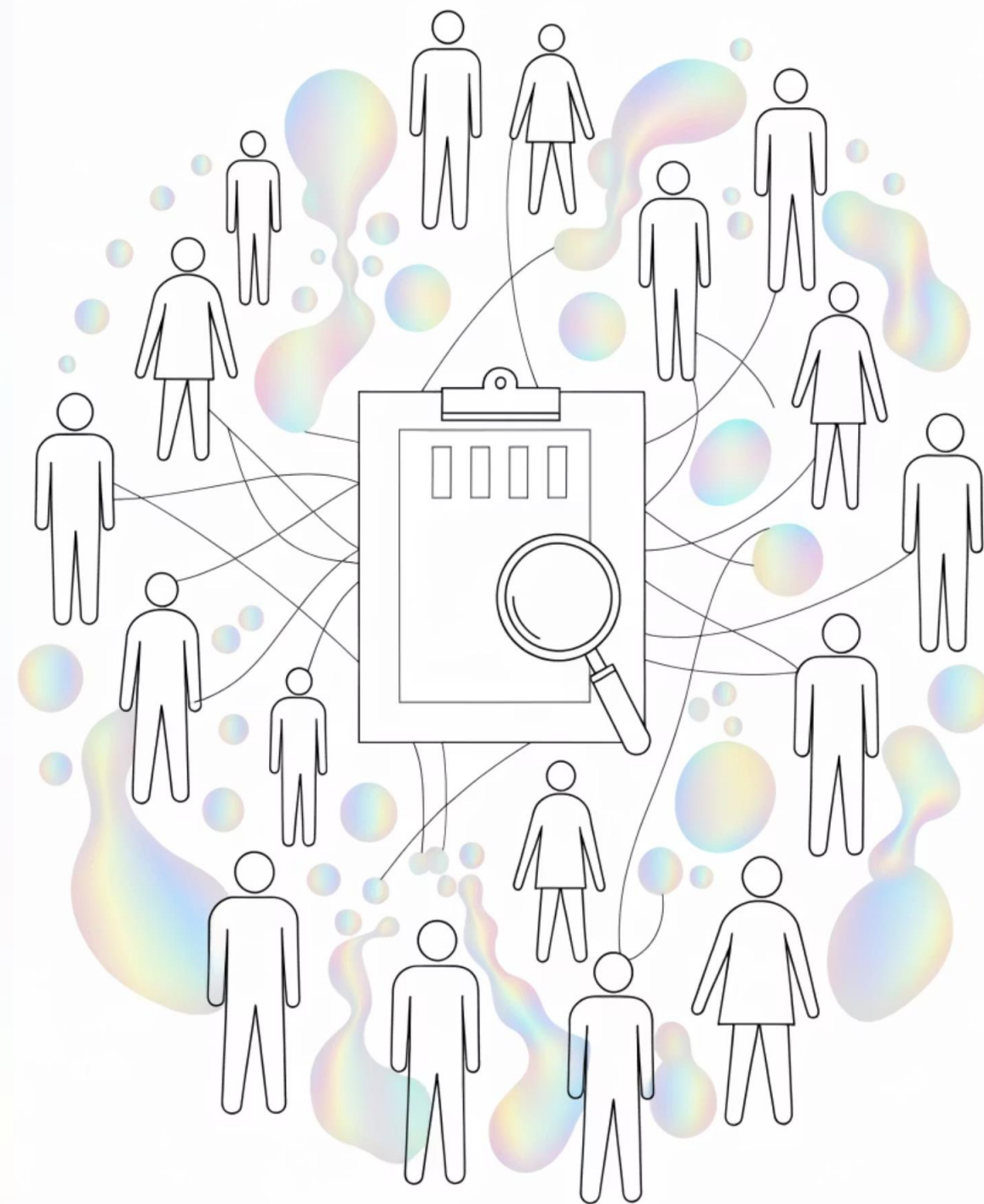
«Уже в молодом и среднем возрасте у реконвалесцентов злокачественных новообразований развивается хотя бы 2 хронических заболевания» — данные литературы [5, 6]

## К 50 годам

Кумулятивная частота тяжёлых хронических заболеваний составляет **53,6%** — это более чем в **5 раз** выше, чем у здоровых сверстников того же возраста.

## Практический вывод

Каждый второй выживший к середине жизни будет иметь тяжёлое хроническое заболевание. Это определяет необходимость систематического пожизненного наблюдения начиная с детского и подросткового возраста.



# Значение преморбидного и коморбидного статуса

«Совокупность преморбидных и коморбидных заболеваний — это не просто фон, на котором происходит формирование злокачественного новообразования и проводится противоопухолевая терапия, но и важные составляющие жизнедеятельности, влияющие на качество жизни, её продолжительность и причины смерти пациентов даже через много лет после окончания лечения»

## Качество жизни

Коморбидная патология напрямую ограничивает функциональные возможности и социальную интеграцию

## Продолжительность жизни

Раннее выявление и коррекция снижают риск преждевременной смертности

## Причины смерти

У выживших после детского рака доминируют сердечно-сосудистые и метаболические причины, а не рецидив

# Шаг 1. Сбор анамнеза болезни

## Что выясняется:

- Симптомы начала заболевания и его течение
- Проявления токсичности во время терапии (задержка сроков выполнения протоколов)
- Причины задержек и прерываний лечения
- Клинические проявления органной токсичности на протоколе

ⓘ Проявления токсичности на протоколе противоопухолевой терапии являются прямым поводом для оценки состояния пострадавших органов и систем в процессе реабилитации.

## Шаг 2. Физикальное обследование

Стандартизированная физикальная оценка позволяет выявить как текущие нарушения, так и маркеры предрасположенности к осложнениям:

### Психофизическое развитие

Оценка соответствия росто-весовых показателей, полового развития, нейрокогнитивного статуса возрастной норме

### Двигательные нарушения

Мышечная сила, объём движений, координация, равновесие, паттерн ходьбы

### Соматические симптомы

Системные проявления: кардиореспираторные, эндокринные, гастроэнтерологические

### Генетические аномалии

Признаки дисплазии соединительной ткани, синдромальной генетической патологии (марфаноидный тип телосложения, гипермобильность суставов и др.)

## Шаг 3. Оценка преморбидного статуса

Необходимо выявить проблемы со здоровьем ребёнка **до** развития злокачественного новообразования — они существенно модифицируют риски и реабилитационный потенциал:

→ **Задержка психофизического развития**

Уточнить наличие задержки до постановки онкологического диагноза — дифференциация с постлечебными нарушениями

→ **Резидуальное поражение ЦНС**

Перинатальные поражения, ранее перенесённые нейроинфекции, ЧМТ

→ **Нарушение моторных функций**

Задержка моторного развития, нарушения координации, детский церебральный паралич

→ **Ранее диагностированная соматическая патология**

Хронические заболевания внутренних органов, эндокринопатии, пороки развития

## Шаг 4. Семейный анамнез


### Цель сбора

Семейный анамнез позволяет оценить:

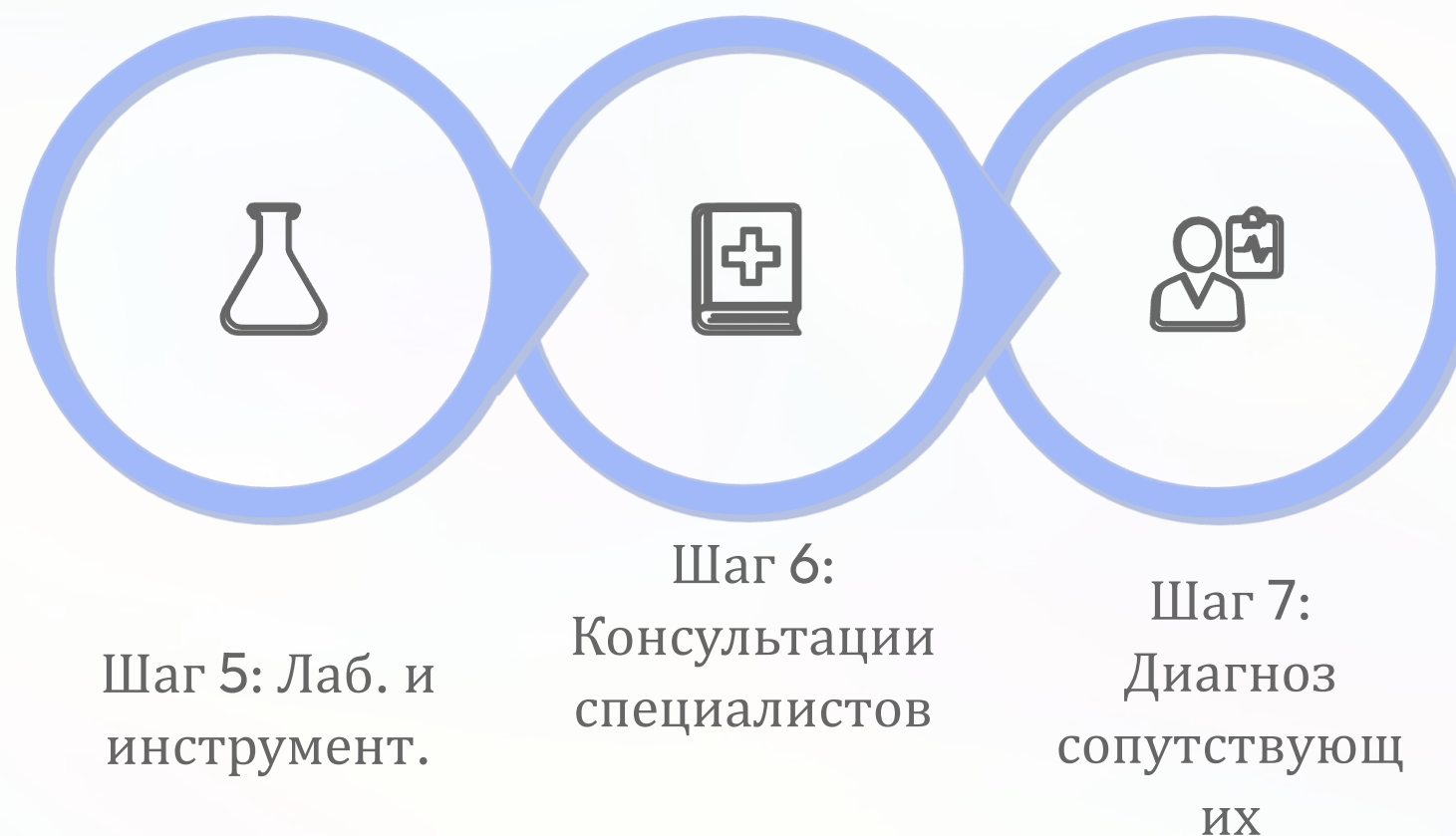
- Предрасположенность к развитию токсических проявлений терапии
- Наследственную предрасположенность к конкретным коморбидным заболеваниям

### Ключевые вопросы

1. Были ли у родственников онкологические заболевания?
2. Есть ли в семье случаи сахарного диабета, гипертензии, остеопороза?
3. Отмечались ли тяжёлые токсические реакции на лекарственные препараты?

 Наследственный анамнез — обязательный элемент протокола. Он напрямую влияет на стратификацию рисков и персонализацию программы наблюдения.

## Шаги 5–7: Инструментальное обследование и мультидисциплинарная диагностика



Три завершающих шага протокола обследования объединяют результаты анамнеза, физикального осмотра и объективных данных в цельную диагностическую картину, необходимую для формирования персонализированной реабилитационной программы.

# Цель раннего выявления коморбидных заболеваний

«Выявление/постановка предварительного клинического диагноза коморбидных заболеваний должно быть выполнено максимально рано, так как это позволяет определить программу реабилитации, оценить возможности по её выполнению, проинформировать реабилитологов по направлениям об относительных рисках»

## Программа реабилитации

Ранний диагноз определяет цели, методы и интенсивность реабилитационных вмешательств

## Оценка возможностей

Позволяет адекватно оценить реабилитационный потенциал и установить реалистичные цели

## Информирование команды

Реабилитологи всех направлений информируются о существующих рисках ещё до начала занятий



# Относительные риски для врача ФРМ

Риск	Действия врача ФРМ
<b>Синдром хронической усталости</b>	Дозирование нагрузки, частые перерывы, короткие сессии занятий, мониторинг утомляемости
<b>Снижение МПК</b>	Осторожность при нагрузках, профилактика падений и переломов, регулярный контроль денситометрии
<b>Хирургические конструкции</b>	Уточнить у хирурга допустимый уровень нагрузки (эндопротезы, спинальные системы)
<b>Нутритивная недостаточность</b>	Контроль питания, нутритивная поддержка, консультация диетолога





# Относительные риски для врача ФРМ (продолжение)

Риск	Действия врача ФРМ
Дисфункция шунта при гидроцефалии	Контроль неврологического статуса, исключение резких движений головой
Спаечная болезнь	Осторожность при физических нагрузках, исключение скручиваний туловища
Особенности неврологического статуса	Учёт нарушений равновесия, координации, чувствительности при подборе упражнений
Проблемы комплаентности	Мотивационные техники, активное вовлечение родителей в процесс реабилитации
Паллиативный статус	Адаптация целей реабилитации, приоритет качества жизни над функциональным восстановлением

# Роль клинического генетика в команде

«Неоценима помощь клинического генетика по выявлению генетических маркеров соматических заболеваний, выявлению дисметаболизма»

Привлечение клинического генетика показано в следующих клинических ситуациях:

-  **Неясная этиология коморбидного заболевания**  
Когда стандартный диагностический поиск не объясняет клиническую картину
-  **Семейные случаи раннего остеопороза, диабета, гипертензии**  
Отягощённый анамнез по нескольким направлениям повышает вероятность моногенных синдромов
-  **Резистентность к стандартной терапии**  
Отсутствие ожидаемого ответа может указывать на генетически детерминированные нарушения метаболизма
-  **Подозрение на синдромальную патологию**  
Множественные дисморфии, необычные сочетания органных поражений

# Дефицит фолиевой кислоты: клиническое значение


Данные исследования **Roy Moulik N. et al. [10]** свидетельствуют о значимой роли нутритивного статуса в исходах поддерживающей химиотерапии у детей с ОЛЛ:

Ассоциация	p-значение
------------	------------

Дефицит фолиевой кислоты + фебрильная нейтропения	<b>p = 0,01</b>
--	-----------------

Дефицит фолиевой кислоты + летальный исход при поддерживающей терапии	<b>p = 0,03</b>
---	-----------------

Гипоальбуминемия + фебрильная нейтропения	<b>p = 0,02</b>
--	-----------------

 Указание на дефицит фолатов в анамнезе может ассоциироваться с замедленным восстановлением двигательных нарушений в процессе реабилитации. Нутритивный статус — обязательный параметр оценки.

# Дисплазия соединительной ткани и антрациклины

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ

**Клиническая ситуация:** Исходная дисплазия соединительной ткани (ДСТ) в сочетании с антрациклинами в протоколе противоопухолевой терапии — высокий риск кардиотоксичности.

### Кардиологический мониторинг

Повышенное внимание к состоянию сердечно-сосудистой системы.  
Эхокардиография обязательна перед началом физических нагрузок.

### Постепенное повышение нагрузки

Осторожное, ступенчатое увеличение интенсивности занятий с регулярной переоценкой переносимости.

### Мониторинг АД

Контроль артериального давления при каждом занятии. ДСТ + антрациклины = повышенный риск кардиомиопатии и дилатации аорты.

# Остеонекроз и остеопороз в анамнезе

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ

### Клиническая ситуация

Остеонекроз или остеопороз, развившиеся в период индукционной или поддерживающей терапии (кортикостероиды, метотрексат, L-аспарагиназа)

### Тактика врача ФРМ

- Контроль МПК методом денситометрии на протяжении многих лет
- Регулярная DXA-денситометрия с установленной периодичностью
- Адаптация нагрузки: исключение ударных упражнений при выраженном остеопорозе
- Комплексная профилактика падений (среда, обувь, баланс)

# Высокая токсическая нагрузка на органы ЖКТ

«Учитывая высокую токсическую нагрузку на органы желудочно-кишечного тракта во время противоопухолевой терапии, все без исключения пациенты нуждаются в мониторинге состояния органов брюшной полости»



## УЗИ органов брюшной полости

Обязательное плановое обследование у всех пациентов в ремиссии независимо от жалоб



## Печёночные ферменты

Контроль АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ — маркеры хронической гепатотоксичности



## Консультация гастроэнтеролога

Плановая и при наличии жалоб; ЭГДС при симптоматике

# Инфекционные осложнения в анамнезе

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ

**Клиническая ситуация:** Тяжёлые инфекционные осложнения во время лечения и/или частые инфекционные эпизоды в периоде ремиссии — маркер неполной иммунной реконституции.

### Мультидисциплинарное сопровождение

Тесная кооперация с врачом-реаниматологом и иммунологом при формировании программы реабилитации

### Мониторинг иммунной реконституции

Регулярная оценка иммунограммы, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов

### Персонализация программы реабилитации

Учёт иммунного статуса при определении условий занятий (группа/индивидуально), сроков и интенсивности нагрузок

# Нефробластома в анамнезе

«Практически все пациенты с нефробластомой должны наблюдаться годами для исключения хронической болезни почек»

## Функция почек

Регулярный контроль креатинина и расчёт СКФ

## АД

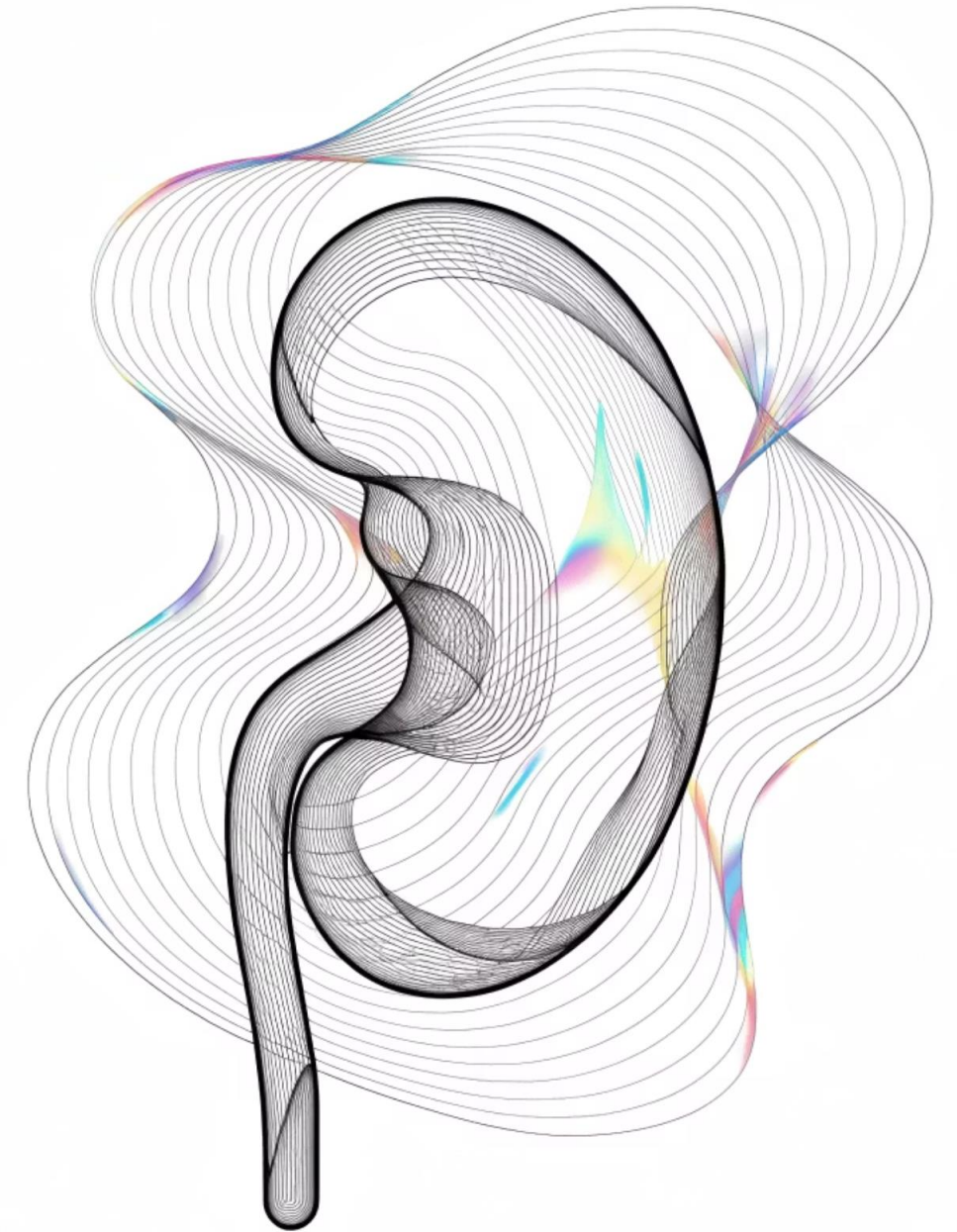
Систематическое измерение артериального давления — риск реноваскулярной гипертензии

## УЗИ почек

Оценка структуры, размеров, состояния контралатеральной почки

## Нефролог

Плановые консультации для своевременного выявления ХБП



# Метаболический синдром: группа высокого риска

«Специфика опухолевого процесса диктует необходимость максимально рано включать ребёнка в группу риска по развитию метаболического синдрома с полноценным мониторингом и комплексом физических, психологических, медицинских мероприятий реабилитации»

## Факторы риска

- Более ранний возраст пациентов с избыточной массой тела
- Лабораторный дисбаланс (дислипидемия, гипергликемия)
- Случаи сахарного диабета в семейном анамнезе

## Комплекс мероприятий

Включение в группу риска не требует подтверждённой токсичности. Достаточно наличия факторов риска для старта:

- Регулярного антропометрического мониторинга
- Коррекции двигательного режима
- Диетологической поддержки
- Психологического сопровождения

# Первичный или вторичный характер патологии?

«При постановке диагноза очень важно оценить первичный характер ранее не установленного страдания или его вторичный характер»

Правильная атрибуция патологии определяет тактику лечения, прогноз и реабилитационный подход:

Состояние	Тип	Обоснование
Остеопороз у пациентов со злокачественными новообразованиями	<b>Вторичный</b>	Связан с применением кортикостероидов, химиотерапией, иммобилизацией и дефицитом нутриентов
Гипопитуитаризм у пациента с опухолью гипоталамической области	<b>Вторичный</b>	Прямое повреждение гипофиза опухолью и/или лучевой терапией

❏ Вторичный характер патологии меняет алгоритм ведения: требуется устранение причины, а не только симптоматическое лечение.

# Если связь с противоопухолевой терапией не прослеживается


«Пациенты, приезжающие на реабилитацию, иногда имеют существенные проявления снижения жизненной ёмкости лёгких, тугоухости без указания на использование препаратов с соответствующим профилем токсичности»

## Тактика врача реабилитолога

Не игнорировать симптом. Сформулировать мотивированный запрос к профильным специалистам для дообследования.

## Альтернативные этиологические факторы

- Вторая опухоль (поздний онкологический эффект)
- Ранее недиагностированный генетический синдром
- Аномалия развития

 Отсутствие документально подтверждённой токсичности в выписке НЕ исключает ятрогенного генеза симптома. Клиническое мышление первично.

## Алгоритм действий при неясной этиологии



# Ключевые выводы

**1** Прогрессирующее мультисистемное бремя  
Отдалённые последствия ПОТ — это кумулятивное, нарастающее с возрастом бремя болезней, охватывающее практически все органы и системы

**3** Пожизненное наблюдение  
Сформированная когорта выживших требует структурированного пожизненного наблюдения, ранней диагностики и активной профилактики

**2** Коморбидность как основной механизм реализации  
Бремя реализуется через увеличение частоты и тяжести коморбидных заболеваний, а не только через рецидив основного процесса

**4** Три кита парадигмы токсичности  
Ограниченная селективность ПОТ, дозозависимость в сочетании с наследственностью, отсроченная токсичность с проградцентным течением

## Ключевые выводы (продолжение)

**1** Анамнез как инструмент прогнозирования  
Преморбидный и семейный анамнез — ключевые факторы прогнозирования отдалённых последствий и стратификации рисков

**2** Раннее выявление — основа персонификации  
Своевременная диагностика коморбидных заболеваний позволяет персонифицировать программу и минимизировать риски для пациента

**3** Мультидисциплинарная команда  
Обязательное условие эффективного ведения. Клинический генетик — важный член команды для выявления генетических маркеров и синдромов

**4** COG LTFU Guidelines Version 6.0  
Основной международный инструмент для скрининга, наблюдения и стандартизации ведения выживших после детского рака

# Задачи врача ФРМ при ведении пациентов

Врач физической и реабилитационной медицины занимает ключевую координирующую позицию в системе долгосрочного наблюдения за детьми в ремиссии:

01

Раннее выявление коморбидной патологии

Ещё на этапе стационарного лечения, до выписки пациента

02

Оценка реабилитационного потенциала

С учётом всех существующих ограничений и рисков

03

Информирование команды

Реабилитологи всех направлений информируются об относительных рисках до начала занятий

04

Персонализированная программа

На этапах долечивания и амбулаторной реабилитации с регулярным пересмотром

05

Пожизненный скрининг и профилактика

Согласно COG LTFU Guidelines — профилактика ССЗ, метаболических болезней и вторых опухолей

# Литература

**1.** Dixon SB, Bjornard KL, Alberts NM, et al. Factors influencing risk-based care of the childhood cancer survivor in the 21st century. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):133-152.

**3.** Белова В.Ю., Спичак И.И. Риски манифестации метаболического синдрома у детей-реконвалесцентов ОЛЛ. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2021;2:76-83.

**5.** Armstrong GT, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the CCSS. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1218-1227.

**7.** Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. **Version 6.0.** 2023.

**9.** Roy Moulik N, Kumar A, Agrawal S, Mahdi AA. Folate deficiency in north Indian children undergoing maintenance chemotherapy for ALL. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1).

**2.** Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, et al. Persistence of impaired pancreatic beta-cell function in children treated for ALL. *Lancet.* 2004;363(9403):127-128.

**4.** Yeshayahu Y, Koltin D, Hamilton J, et al. Medication-induced diabetes during induction for ALL. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(2):104-108.

**6.** Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-2381.

**8.** Verginadis II, Citrin DE, Ky B, et al. Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions. *Lancet.* 2025;405(10475):338-352.

**10.** Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the SJLIFE. *Lancet.* 2017;390(10112):2569-2582.