

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.07.2022
Принята к печати 16.08.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы)

Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.В. Попа, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Уталиева Динара Тиморкановна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

Нейробластома (НБ) является одной из частых экстракраниальных солидных опухолей у детей. Стратификация пациентов на группы риска привела к разработке лечебных протоколов с интенсификацией терапии у детей с НБ группы высокого риска и минимализацией лечения вплоть до полного отказа от химиотерапии у больных с потенциально благоприятным отдаленным прогнозом. Проведение мультимодальной терапии в группе пациентов промежуточного/высокого риска значительно улучшило показатели долгосрочной выживаемости. Однако противоопухолевое лечение может провоцировать развитие нежелательных эффектов со стороны органов и систем, включая костно-мышечную ткань и зубы. К основным факторам, приводящим к развитию патологии костно-мышечной системы, относят полихимиотерапию, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, лучевую терапию и другие методы лечения. Кроме этого, анатомическая локализация первичной опухоли и метастазов создает потенциальную угрозу развития нежелательных эффектов со стороны костно-мышечной системы, в том числе и для пациентов группы наблюдения. В статье описаны клинические случаи костно-мышечной токсичности у пациентов с НБ, завершивших специфическое лечение, и представлен литературный обзор по данной тематике. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейробластома, дети, костно-мышечная система, отдаленные побочные эффекты

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 124–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 20.07.2022
Accepted 16.08.2022

Long-term musculoskeletal side effects in patients with neuroblastoma who have completed specific therapy (case reports and literature review)

D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.V. Popa, A.V. Nechesnyuk, T.V. Shamanskaya

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

Correspondence:

Dinara T. Utalieva,
a pediatric oncologist of the Department
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children. The stratification of patients into risk groups has led to the development of therapeutic protocols with intensification of therapy in high-risk patients and minimal treatment, up to the complete abandonment of chemotherapy in patients with a potentially favorable long-term prognosis. The implementation of multimodal therapy in the intermediate/high-risk group patients significantly improved long-term survival rates. However, anticancer treatment inevitably leads to a wide range of undesirable effects and long-term consequences, including negative effects on the musculoskeletal tissue and teeth. The main factors leading to the pathology of the musculoskeletal system include chemotherapy, including high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, radiation therapy and other methods of treatment. In addition, the localization of a primary tumor and metastases creates a potential threat of the development of undesirable effects on the musculoskeletal system, including for patients from the observation group. The article presents a description of clinical cases of musculoskeletal toxicity in patients with NB who completed specific treatment with a literature review on this topic. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neuroblastoma, children, musculoskeletal system, long-term side effects

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 124–33.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

Нейробластома (НБ) – это злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из клеток-предшественников симпатиче-

ской нервной системы, на долю которого приходится 7–8% всех ЗНО у детей в возрасте 0–14 лет [1–3].

Благодаря риск-адаптированному подходу к терапии НБ отмечено улучшение 5-летней общей выживаемости для пациентов группы наблюдения более 90% и для больных группы высокого риска более 50% [4, 5]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно для пациентов с НБ группы высокого риска, обусловлено интенсификацией терапии и, следовательно, значительным риском развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ), включая раннюю смерть, вторичные ЗНО, патологию сердечно-сосудистой, эндокринной, костно-мышечной и мочевыделительной систем, нарушение роста и физического развития, когнитивных функций, приводящих к снижению качества жизни.

В последнее время появляется все больше публикаций, касающихся оценки частоты встречаемости ОПЭ у выживших пациентов, перенесших ЗНО в детском возрасте. Примерно у 80,5% больных, получавших в детстве лечение по поводу ЗНО всех видов, включая НБ, к 45 годам развивается одно или несколько хронических заболеваний, приводящих к инвалидизации и ухудшению качества жизни [6].

Следует отметить, что результаты многих исследований демонстрируют различные данные о частоте встречаемости ОПЭ у пациентов с НБ [7–11]. Однако наиболее частыми патологиями у данной группы больных являются снижение слуха, эндокринные осложнения и ортопедические нарушения [9, 12–14].

С. Laverdiere и соавт. при изучении истории болезни 63 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в период с 1970 по 2001 г., выявили развитие ОПЭ в 95% случаев, включающих потерю слуха (62%), первичный гипотиреоз (24%), нарушение функции половых желез у девочек (41%), аномалии опорно-двигательного аппарата (19%) и легочные нарушения (19%) [8].

В то время как в работе S. Haghiri и соавт. в группе из 103 пациентов с НБ, получивших высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в 60% случаев наблюдались стоматологические проблемы, в 20% – ототоксичность и задержка роста, в 14% – фокальная нодулярная гиперплазия печени, в 11% – нарушение функции щитовидной железы, в 8% – кардиотоксичность и в 7% – нефротоксичность [15].

Необходимо отметить, что патология костно-мышечной системы занимает особое место среди всех ОПЭ. К факторам риска, предрасполагающим к развитию данной патологии, относят проведение химио- и лучевой терапии, хирургическое вмешательство, паравертебральное расположение опухоли, метастатическое поражение костей скелета, эндокринную патологию (гипофункция щитовидной железы, гипогонадизм) и другие состояния. Кроме

того, необходимо подчеркнуть, что тема изучения ортопедических нарушений будет всегда актуальной, поскольку НБ встречается преимущественно у детей раннего возраста, когда идет активное формирование костно-мышечного каркаса.

В недавнем исследовании [9] было показано, что кумулятивный показатель распространенности патологии костно-мышечной системы к 20 годам наблюдения у выживших пациентов после НБ составил 7,8%, что в 20,1 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ) 12,1–35,3), чем у их братьев и сестер.

В данной работе описаны клинические случаи костно-мышечной токсичности у пациентов с НБ, получавших и завершивших специфическое лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, и представлен литературный обзор по данной тематике. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Описание клинических случаев и обзор литературы

Одной из ведущих причин патологических изменений со стороны костно-мышечной системы у пациентов с НБ является комбинированная терапия. Патологии со стороны костно-мышечной системы у выживших пациентов с НБ подразумевают под собой группу болезней, которая включает различные нарушения со стороны костей скелета (включая зубы), суставов, связок и мышц.

К наиболее частым проявлениям патологии костно-мышечной системы относят нарушение роста, атрофию/гипотрофию мышечной ткани, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), остеонекроз, деформацию позвоночника и нижних конечностей, вторичные злокачественные и доброкачественные опухоли костей скелета, стоматологические проблемы, включающие такие состояния, как кариес, адентия/гиподентия, гипоплазия, пародонтоз зубов.

Сроки развития костно-мышечной патологии у детей после терапии ЗНО могут быть различными – манифестировать до начала лечения (под влиянием самого заболевания, например, деформация позвоночника при интраканальном распространении НБ), на фоне проводимой терапии (снижение МПКТ), в ранние сроки и через много лет после ее завершения (нарушение формирования зубов, деформация нижних конечностей и т. д.). В зависимости от степени распространенности патологии костно-мышечной системы можно подразделить на две категории: системное (например, МПКТ) и локальное (например, остеонекроз) поражение костей скелета [16].

Особое внимание уделяется ортопедической патологии, так как нефизиологичное развитие

опорно-двигательной системы может приводить к тяжелому инвалидизирующему состоянию у детей, имеющему в том числе и социальные последствия, такие как ограничение активности (посещение дошкольных и школьных учреждений), невозможность заниматься в спортивных секциях и адаптация ребенка к окружающему миру.

Описание ОПЭ со стороны костно-мышечной системы в литературе в основном представлено пациентами с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), костей скелета и злокачественными гематологическими заболеваниями, при которых высокая частота развития ортопедических последствий связана с применением высоких доз глюкокортикостероидов в рамках специфической и лучевой терапии, локализацией первичной опухоли и т. д. [16, 17].

Так, Т. Oskarsson и соавт. в своей работе продемонстрировали результаты мультицентрового исследования, которое показало, что среди 26 334 выживших пациентов с диагностированным ЗНО в возрасте до 20 лет 1987 были госпитализированы как минимум один раз по поводу осложнений со стороны костно-мышечной патологии, включая остеонекроз, остеопороз, патологические переломы, остеохондропатию, остеоартроз. Госпитализация в лечебные учреждения чаще отмечалась у выживших пациентов, перенесших терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза с относительным риском (ОР) 1,6 (1,4–1,7), лимфомы с ОР 1,2 (1,0–1,3), опухолей ЦНС с ОР 1,5 (1,4–1,7), опухолей симпатической нервной системы с ОР 1,7 (1,4–1,7), опухолей костей скелета с ОР 2,6 (2,2–3,1) [17].

L. Novi и соавт. в своей работе оценили мышечную силу при помощи динамометрии в двух группах, где первая группа была представлена 43 выжившими пациентами после перенесенного острого лейкоза, а вторая (контрольная группа) – здоровыми людьми. В первой группе снижение мышечной силы встречалось чаще, средний рост выживших после ЗНО был ниже на 6,5 см ($p < 0,001$), а их средний вес – меньше на 4,8 кг ($p = 0,011$), чем в контрольной группе. Лучевая терапия на область головного мозга и применение L-аспарагиназы были связаны с более низкими значениями мышечной силы (ОР 0,83–1,01), средний период наблюдения составил 8 лет [18].

Интересные результаты исследования были продемонстрированы K. Willman и соавт. в группе из 124 пациентов, которые получили лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина на область позвоночника, что вызвало снижение линейного роста на 7,7% ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой [19].

Таким образом, в настоящее время существует большое количество публикаций, посвященных описанию ОПЭ со стороны костно-мышечной системы

у выживших пациентов после терапии по поводу опухолей ЦНС, костей скелета, злокачественных гематологических заболеваний, однако данный вопрос недостаточно изучен в отношении выживших пациентов с НБ [20, 21].

Ряд исследователей отмечают, что наиболее часто осложнения регистрируются у пациентов с НБ группы промежуточного и высокого риска, которые получают интенсивные курсы полихимиотерапии, включая лучевую терапию и высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК [22].

Мы наблюдали клинический случай с развитием сочетанных отдаленных последствий со стороны опорно-двигательного аппарата у пациента 5 лет с НБ правого надпочечника группы высокого риска, 4-й стадией за счет метастатического поражения костей таза, левой бедренной кости, L4-позвонок. Через 15 мес после завершения специфического лечения по модифицированному протоколу Немецкой группы по лечению НБ NB2004 у пациента наблюдались деформация левой голени с укорочением левой ноги и сколиоз грудного отдела позвоночника, что могло быть обусловлено многими факторами, в том числе метастатическим поражением костей скелета, проведением полихимиотерапии, ауто-ТГСК и дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (рисунок 1).

Проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является одним из предрасполагающих факторов, ведущих к развитию костной токсичности,

Рисунок 1

Ребенок, 5 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костей таза, левой бедренной кости, L4-позвонок), группа высокого риска. Продемонстрированы сочетанные ОПЭ со стороны костно-мышечной системы – деформация левой голени с укорочением ноги, сколиоз грудного отдела позвоночника

Figure 1
A 5-year-old child diagnosed with neuroblastoma (NB) of the right adrenal gland, INSS stage 4 (metastatic involvement of the pelvic bones, left femur, L4 vertebra), high-risk group. The figure shows concomitant long-term musculoskeletal side effects: the deformity of the lower leg and the shortening of the leg, the thoracic spine scoliosis



например нарушению роста, остеопорозу, эпифизе-олизу головок бедренных костей [15, 22]. Патогенез нарушения костной ткани является многофакторным. Известно, что миелоаблативные схемы лечения приводят к прямому повреждению прогениторных клеток, тем самым вызывая негативное влияние на формирование костной ткани [23]. Кроме того, такие химиопрепараты, как винкристин, этопозид, метотрексат, а также иммуносупрессивные агенты (цикло-спорин, такролимус) снижают синтез коллагена 1-го типа [24].

К дополнительным факторам, предраспола-гающим к развитию костной токсичности, относят нутритивную недостаточность, дефицит витамина D, снижение мышечной силы, инфекционные ослож-нения в раннем посттрансплантационном периоде [25, 26].

S. Haghiri и соавт. в своей работе приводят данные о том, что 20% выживших пациентов с НБ после ауто-ТГСК страдали задержкой роста (ОР 3,1; 95% ДИ 1,2–8,2; $p = 0,017$). Следует отметить, что только небольшой части пациентов проводилась лучевая терапия, что в первую очередь подтверждает негативное влияние ауто-ТГСК на опорно-двига-тельную систему [15]. P. Utriainen и соавт. в иссле-довательской работе провели сравнительный анализ двух групп молодых людей, где в первую группу ($n = 21$) включены пациенты с НБ, получившие в детстве высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК, а вторая группа была представлена здоровыми людьми ($n = 20$). Результаты показали высокую частоту встречаемости нарушений роста ($n = 14$), развития остеопороза ($n = 13$), двустороннего эпифизеолиза головки бедренной кости ($n = 3$) в первой группе, но одинаковое распространение дегенеративных изме-нений межпозвонковых дисков в двух группах [27].

Поздние эффекты со стороны костной системы могут быть результатом терапии с применением нефротоксичных препаратов и развития патологии почек. Одним из таких препаратов является ифос-фамид, который вызывает повреждение прокси-мальных канальцев почек, что может проявляться лабораторно в виде глюкозурии, протеинурии, фосфатурии, в связи с чем очень важны контроль и оценка тубулярной функции почек на фоне химиоте-рапии перед каждым курсом с ифосфамидом и после окончания специфического лечения в течение всего времени наблюдения [28].

Патогенез развития костной токсичности, например остеопороза, также может быть связан с эндокринными нарушениями, такими как дефицит соматотропного гормона, гипогонадизм и гипотиреоз [29].

Дети, перенесшие лечение по поводу онкологиче-ских заболеваний, имеют высокий риск повреждения

гонад, как у мальчиков, так и у девочек. К основным факторам риска развития гипогонадизма относят краниоспинальное облучение (КСО), применение алкилирующих препаратов (бусульфан, мелфалан и циклофосфамид), ауто-ТГСК, тотальное облучение тела [15, 22].

Риск развития патологии со стороны репродук-тивных органов в виде снижения функции половых желез у девочек выше в связи с формированием примордиальных фолликулов с рождения, что объяс-няет высокий овариальный резерв в сравнении со взрослыми. Поэтому младший возраст девочек на момент проведения ауто-ТГСК будет коррелиро-вать с высокой вероятностью сохранения половой функции.

У мальчиков клетки яичек очень чувствительны к химиотерапевтическим агентам, лучевой терапии и могут иметь различные повреждения в виде умень-шения объема яичек, повышения уровня фолликуло-стимулирующего гормона.

В детском возрасте гормон роста стимулирует развитие эпифизарного хряща и периостального роста, повышает костный обмен, воздействуя на остеобласты, которые содержат рецепторы к соматотропному гормону и инсулиноподобному фактору роста 1, химиопрепараты снижают его продукцию в печени [30].

Серьезным фактором, влияющим на показатели роста у детей, является КСО, которое может привести к повреждению ростовых зон позвоночника. Низкие темпы роста отмечаются у детей, получавших КСО в раннем возрасте. КСО в дозе 27–35 Гр в возрасте 3 лет приводит к уменьшению длины тела боль-ного на 9 см, в возрасте 5 лет – на 7 см, в возрасте 10 лет – на 5,5 см [31]. Диспропорция тела становится особенно заметной в пубертатном периоде, когда происходит основной рост спинального сегмента тела [31].

Влияние лучевой терапии на костную ткань опосре-довано повреждением ДНК в остеоцитах, вызывая односторонние или двусторонние разрывы в молекуле, тем самым нарушая остеогенез. Проведение лучевой терапии повышает риск развития остеопении, остеопороза, переломов костей скелета [32].

В литературе опубликованы единичные работы, посвященные снижению МПКТ у пациентов с НБ. Y.A. Al-Tonbary и соавт. в исследовательской работе, опубликованной в 2011 г., проанализиро-вали 27 историй болезни пациентов с установленным диагнозом НБ. Остеопороз тяжелой степени наблю-дался в дебюте заболевания у 3 (11,1%) пациентов, которые имели метастатическое поражение кост-ного мозга, костей черепа, длинных костей скелета и позвонков. В то же время остеопороз легкой степени был выявлен у 7 пациентов, которые имели только

метастатическое поражение костей скелета. Эти данные свидетельствуют о том, что множественные костные метастазы, в том числе поражение костного мозга, могут повышать риск развития остеопороза/остеопении у выживших пациентов после перенесенной НБ [33].

Типичную картину остеопороза мы наблюдали у мальчика 3 лет через 1 год после окончания специфического лечения по поводу НБ группы высокого риска с инициальным метастатическим поражением всех тел позвонков. При контрольном обследовании по данным плановой компьютерной томографии (КТ) выявлена патологическая перестройка костной структуры позвонков, что указывает на снижение МПКТ (рисунок 2). Кроме того, у пациента отмечена задержка роста ($SDS = -3,13$), а также диагностировано нарушение функции щитовидной железы, что, вероятно, первоначально явилось исходом применения метайодбензилгуанидина [34]. Ребенок наблюдается эндокринологом, получает заместительную терапию левотироксином.

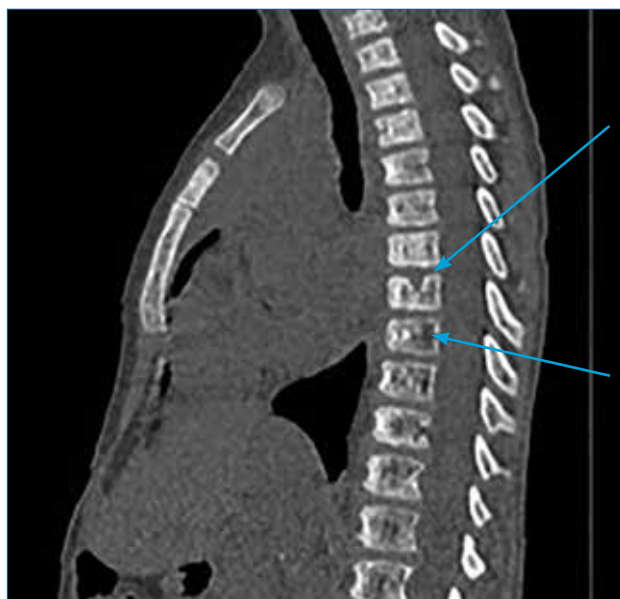
У детей до 18 лет для оценки костной системы преимущественно проводится двухэнергетическая рентгеноденситометрия (dual-energy x-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции, возможно исследование в режиме «все тело», без учета головы. Двухэнерге-

Рисунок 2

Ребенок, 3 года, диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костного мозга, костей скелета), группа высокого риска. КТ-картина с патологической перестройкой костной структуры позвонков (обозначено стрелками)

Figure 2

A 3-year-old child diagnosed with NB of the left adrenal gland, INSS stage 4 (metastatic involvement of the bone marrow, skeletal bones), high-risk group. CT signs of the abnormal remodeling of the vertebral bone structure (as indicated by the arrows)



тическая рентгеноденситометрия у детей проводится в целях оценки МПКТ и риска перелома у ребенка. Также важно помнить, что рост скелета ребенка может увеличивать показатели МПКТ [35].

Лабораторные показатели крови для оценки костно-мышечной системы включают в себя оценку уровней общего и ионизированного кальция, альбумина, креатинина (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации), неорганического фосфора, 25(OH)витамина D, активности щелочной фосфатазы, глюкозы, которые рекомендованы всем пациентам при подозрении на снижение МПКТ.

Оценка показателей костной резорбции и костеобразования (С-концевой телопептид коллагена 1-го типа в крови, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) имеет смысл перед назначением антирезорбтивной терапии в целях последующего динамического контроля для оценки степени ее эффективности. Достаточно оценивать 1 маркер, но в одной и той же лаборатории [36].

Терапия пациентов со снижением МПКТ должна быть направлена на увеличение двигательной активности, снижение частоты переломов, уменьшение болевого синдрома и социальную адаптацию.

К основным элементам кальций-фосфорного обмена относят кальций, являющийся строительным материалом костной ткани, и витамин D, оптимизирующий гомеостаз кальция в организме. Дефицит витамина D может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов. Для лечения дефицита и недостаточности витамина D рекомендуется использование холекальциферола (D3), а также применение препаратов кальция при неадекватном потреблении данного элемента с пищей [37–39].

Одними из ОПЭ применения дифференцированной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой у пациентов с НБ могут явиться нарушение роста ребенка и деформация нижних конечностей, патогенезом которых являются преждевременное закрытие зон роста и увеличение резорбции костной ткани [40–42]. Так, на моделях животных, получивших высокие дозы витамина А, было продемонстрировано закрытие зон роста трубчатых костей [43].

Данные клинические проявления мы наблюдали у пациента 11 лет с НБ левого надпочечника группы высокого риска, 4-й стадией ввиду поражения костного мозга, костей скелета (рисунок 3) через 6 лет после завершения комплексного специфического лечения, включающего в том числе 9 циклов 13-цис-Ретиноевой кислоты. При осмотре отмечалась тенденция к варусной деформации обеих голени, также обращала на себя внимание ротационная установка мышечелков обеих бедренных костей.

Рисунок 3

Пациент, 11 лет, диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (поражение костного мозга, костей скелета), группа высокого риска. На рентгенограммах голеностопных суставов (через 6 лет после завершения комплексного специфического лечения) отмечается деформация эпифизов большеберцовых костей (синяя стрелка) с неполным закрытием зон роста малоберцовых костей (оранжевые стрелки)

Figure 3

An 11-year-old patient diagnosed with NB of the left adrenal gland, INSS stage 4 (the involvement of the bone marrow, skeletal bones), high-risk group. The X-ray images of the ankle joints (taken 6 years after the completion of complex specific treatment) show the deformity of the tibial epiphyses (blue arrow) with the incomplete closure of the fibula growth plates (orange arrows)



Своды обеих стоп уплощены. Визуально верхние конечности непропорциональны телу. Ребенок ходит самостоятельно, не хромает. На рентгенограммах голеностопных суставов выявлена деформация эпифизов большеберцовых костей с неполным закрытием зон роста. Учитывая анамнез и клиническую картину, у ребенка имеет место вторичная хондродисплазия после специфического лечения. Также пациент наблюдается нефрологом по поводу вторичной тубулопатии и снижения фильтрационной функции почек (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин).

Большая заинтересованность в оценке отдаленных последствий относится и к пациентам с НБ группы наблюдения, которые имеют потенциально более благоприятный прогноз. У данной группы больных ортопедические проблемы связаны в основном с паравerteбральным расположением опухоли и ее распространением в позвоночный канал, что может приводить к деформации позвоночного столба (сколиоз, кифоз) [2, 44]. В нашей клинической практике данная патология наблюдалась у ребенка 4 лет с НБ заднего средостения с интраканальным распространением на уровне Th4–Th7 и эпидуральной компрессией, стратифицированного в группу низкого риска и получавшего терапию по модифицированному протоколу NB-2004 для группы пациентов промежуточного риска в связи с развитием метастатической прогрессии заболевания. По результатам контрольного обследования через 2 года от момента постановки диагноза у пациента зафиксирован сколиоз верхнегрудного отдела позвоночника (рисунок 4).

Деформация позвоночного столба может встречаться не только у больных с эпидуральной компрес-

сией при НБ, относящихся в основном к группе наблюдения, но также и у выживших пациентов, получавших лечение для группы высокого риска, которым проводилась лучевая терапия. Также J.K. Mayfield и соавт. отметили, что доза облучения более 3000 Рад

Рисунок 4

Ребенок, 4 года, диагноз: НБ заднего средостения с интраканальным распространением на уровне Th4–Th7, группа наблюдения. Магнитно-резонансная томография через 2 года от момента постановки диагноза: средняя степень сколиоза верхнегрудного отдела позвоночника. Угол Кобба 21 град. (инициально угол Кобба составлял 7,4 град.)

Figure 4

A 4-year-old child diagnosed with NB of the posterior mediastinum with the intracanal extension at the Th4–Th7 level, observation group. Magnetic resonance imaging carried out 2 years after the diagnosis reveals moderate scoliosis of the upper thoracic spine. The Cobb angle is 21 degrees (initially, the Cobb angle was 7.4 degrees)



(30 Гр) может являться дополнительным фактором риска деформации позвоночника [45].

К предрасполагающим факторам риска развития деформации позвоночного столба относят и хирургическое вмешательство, например ламинэктомию и торакотомию. Так, С. Laverdière в 2009 г. в исследовательской работе представил результаты повышенного риска тяжелого сколиоза после проведения ламинэктомии (ОР 11,0; 95% ДИ 5,8–21,1), торакотомии (ОР 3,1; 95% ДИ 1,6–6,1) и лучевой терапии на область позвоночника (ОР 5,6; 95% ДИ 1,7–18,4), требующего хирургической коррекции у выживших пациентов в сравнении с группой братьев и сестер (ОР 27,0; 95% ДИ 13,6–53,4) [9]. В научной публикации Т. de Jonge и соавт. было отмечено, что среди 76 пациентов, у которых были проведены ламинэктомию и лучевая терапия на область позвоночника в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, у 67 встречалась патология позвоночника [46]. Также в этом исследовании было показано, что ламинэктомию раньше приводит к деформациям позвоночного столба, чем лучевая терапия. Так, после ламинэктомии были выявлены изменения позвоночника через 5–15 мес, а после лучевой терапии – только через 77 мес [46].

Нарушение развития зубов также является достаточно частой проблемой у пациентов с НБ группы высокого риска после проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, лучевой терапии на область головы или шеи.

В практической деятельности мы наблюдали нарушение формирования зубов у ребенка 7 лет с НБ правого надпочечника группы высокого риска, который начал специфическое лечение по протоколу NB-2004 с первого месяца жизни, и в дальнейшем с проведением высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК. После завершения терапии в связи с наличием кариеса и гипоплазии зубов ребенок регулярно наблюдался у стоматолога-терапевта. При плановом выполнении ортопантограммы через 5 лет после завершения специфического лечения у пациента выявлено отсутствие зачатков постоянных зубов (рисунок 5).

В работе, опубликованной в 2022 г., Е. Halperson и соавт. оценили факторы риска и степень распространенности патологии зубов у выживших пациентов, перенесших ЗНО в детстве (НБ в 46% случаев). В работе было отмечено, что патология зубов чаще встречалась у больных, получавших лучевую терапию (53% случаев), в сравнении с выжившими, которые принимали только химиотерапию (43% случаев), ранний возраст пациента на момент начала лечения также повышал риск нарушения формирования зубов ($p = 0,001$). Статистически значимой связи между отдельными химиопрепаратами и патологией зубов не выявлено [47].

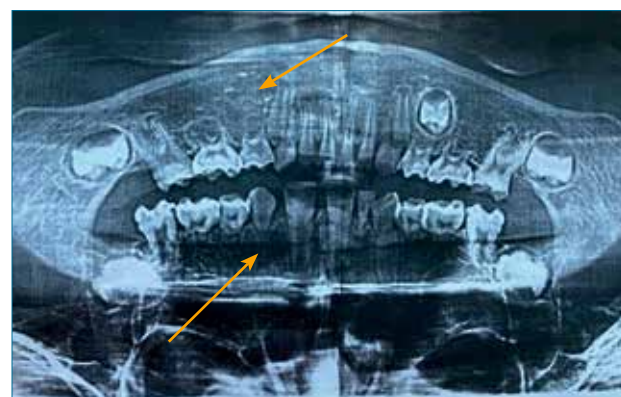
S.C. Kaste в 2009 г. представила результаты опроса и анализ влияния химио- и лучевой терапии, социально-экономических и демографических аспектов, возраста пациента на анатомию зубов [48]. В исследовании были проанализированы 8522 выживших пациента (6,8% с НБ, $n = 575$), получивших лечение по поводу ЗНО в период с 1970 по 1986 г., а также группа контроля, представленная здоровыми братьями и сестрами ($n = 2831$). У пациентов, перенесших ЗНО в детском возрасте, было сообщено о высокой частоте встречаемости патологии зубов в сравнении с группой здоровых детей: микродонтия (9,2% против 3,3%), гиподонтия (8,2% против 5,3%), аномальное развитие корней зубов (5,4% против 1,9%), гипоплазия эмали (11,7% против 5,3%), потеря более 6 зубов из-за кариеса или заболевания десен (4,8% против 1,8%), тяжелый гингивит (6,7% против 5,7%), ксеростомия (2,8% против 0,3%) [48]. На основании представленных результатов было показано, что проведение лучевой терапии и применение алкилирующих агентов, в частности циклофосфида, значительно повышают риск развития патологии зубов среди выживших пациентов, которым диагностировали ЗНО в возрасте младше 5 лет [48]. В то же время S. Naghigi и соавт. в своей работе не выявили статистической значимости развития стоматологических проблем у пациентов с НБ с КСО и без него ($p = 0,078$). Однако в данном исследовании 70% (34/48) выживших сообщили о серьезных проблемах с зубами, включая укорочение корней, адентию, гипоплазию эмали и изменение цвета [15]. Очень интересным наблюдением явилось то, что у пациентов с НБ группы наблюдения также

Рисунок 5

Ребенок, 7 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, группа высокого риска. На ортопантограмме через 5 лет после завершения специфического лечения отмечается отсутствие зачатков постоянных зубов (отмечено стрелками)

Figure 5

A 7-year-old child diagnosed with NB of the right adrenal gland, high-risk group. The panoramic radiograph taken 5 years after the completion of specific therapy shows the absence of permanent tooth buds (as indicated by the arrows)



могут наблюдаться нарушения развития зубов после применения только химиотерапии [49].

Наиболее грозными проявлениями костной токсичности у выживших пациентов после НБ являются вторичные злокачественные и доброкачественные опухоли костей скелета [15, 22]. Впервые в 2015 г. появилось сообщение о развитии остеохондром у пациентов с НБ [50]. По мнению В. Kushner и соавт., причиной развития остеохондром в первую очередь является проведение лучевой терапии. В данной работе показано, что кумулятивный риск развития остеохондром в исследуемой когорте пациентов с НБ составил 0,6% через 5 лет и 4,9% через 10 лет после постановки диагноза [50]. В 2021 г. S. Haghiri и соавт., проанализировав группу из 145 пациентов, находящихся в ремиссии 5 лет и более от момента проведения ауто-ТГСК по поводу НБ группы высокого риска, отметили развитие вторичных доброкачественных опухолей у 13 выживших (медиана от ауто-ТГСК до развития опухоли составила 11 лет), при этом остеохондром встречалась в 6 случаях, хондромы – в 1 случае, остеомы – в 1 случае [15].

Развитие остеохондромы мы диагностировали пациенту с НБ правого надпочечника, который получил терапию для группы высокого риска, включая ауто-ТГСК через 5 лет после завершения терапии. При пальпации новообразование было плотным, безболезненным, не смещаемым, исходящим из бедренной кости. Учитывая результаты магнитно-резонансной томографии и клинический статус ребенка, данные изменения соответствовали остеохондроме (рисунки 6). В настоящий момент время наблюдения составило 3 года, по результатам контрольных обследований рост образования не наблюдается.

Частота встречаемости вторичных ЗНО костей скелета, таких как остеосаркома и хондросаркома,

Рисунок 6

Ребенок, 7 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, группа высокого риска. По данным магнитно-резонансной томографии отмечается костно-хрящевой экзостоз дистального метафиза правой бедренной кости (отмечено стрелками)

Figure 6

A 7-year-old child diagnosed with NB of the right adrenal gland, high-risk group. The MRI scan shows osteochondral exostosis of the distal metaphysis of the right femur (as indicated by the arrows)



невелика в отличие от вторичных сарком мягких тканей, вторичных карцином щитовидной железы, вторичных злокачественных гематологических заболеваний и других вторичных ЗНО у выживших пациентов после терапии по поводу НБ [22, 51, 52].

Таким образом, описанные литературные данные и представленные клинические случаи позволяют подтвердить наличие взаимосвязи возраста пациента на момент проведения терапии НБ, локализации первичной опухоли и метастазов в кости скелета и костный мозг, объема терапии на сроки и характер развития патологии костно-мышечной системы, что требует мультидисциплинарного подхода и разработки плана динамического наблюдения и реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря улучшению показателей выживаемости у пациентов с НБ увеличивается популяция выживших, а вместе с ней неизбежно повышается частота встречаемости ОПЭ, что предполагает разработку профилактических мер и своевременную диагностику для предупреждения степени их выраженности. ОПЭ у пациентов, завершивших лечение по поводу НБ, со стороны костно-мышечной системы могут встречаться как в группах высокого и промежуточного риска, так в группе наблюдения. В связи с этим профилактика ортопедических проблем у пациентов с НБ должна проводиться на ранних этапах лечения и продолжаться весь период наблюдения. Данные представленной работы демонстрируют важность разработки стандартов обследования, тактики наблюдения и реабилитационных мероприятий.

У пациентов с НБ крайне важны своевременная диагностика эндокринных нарушений и адекватная заместительная гормональная терапия, превентивный прием препаратов кальция и витамина D во время и после специфического лечения, сбалансированное полноценное питание и физическая активность. Непрерывное динамическое наблюдение за такими пациентами должно осуществляться на протяжении всей жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Ilyina E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs* 2000; 59 (6): 1261–77. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00006
- Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Book Neuroblastoma. Cheung N.-K., Cohn S. (eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. Pp. 63–86.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (3): 203–16. DOI: 10.1038/nrc1014
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3349
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., Mulrooney D.A., Chemaitilly W., Krull K.R., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309 (22): 2371–81. DOI: 10.1001/jama.2013.6296
- Cohen L.E., Gordon J.H., Popovskiy E.Y., Gunawardene S., Duffey-Lind E., Lehmann L.E., et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 502–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.218.
- Laverdière C., Cheung N.V., Kushner B.H., Kramer K., Modak S., LaQuaglia M.P., et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (3): 324–32. DOI: 10.1002/pbc.20331
- Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J., Stovall M., et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (16): 1131–40. DOI: 10.1093/jnci/djp230
- Van Santen H.M., de Kraker J., Vulsma T. Endocrine late effects from multi-modality treatment of neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2005; 41 (12): 1767–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.036
- Kushner B.H., Budnick A., Kramer K., Modak S., Cheung N.K. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107 (2): 417–22. DOI: 10.1002/cncr.22004
- Bertolini P., Lassalle M., Mercier G., Raquin M.A., Izzi G., Corradini N., et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 649–55. DOI: 10.1097/01.mph.0000141348.62532.73
- Grewal S., Merchant T., Reymond R., McInerney M., Hodge C., Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: A report from the children's oncology group. *Pediatrics* 2010; 125: 938–50. DOI: 10.1542/peds.2009-1597
- Gurney J.G., Tersak J.M., Ness K.K., Landier W., Matthay K.K., Schmidt M.L. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: A report from the children's oncology group. *Pediatrics* 2007; 120: e1229–36. DOI: 10.1542/peds.2007-0178
- Haghiri S., Fayeche C., Mansouri I., Dufour C., Pasqualini C., Bolle S., et al. Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (8): 1984–97. DOI: 10.1038/s41409-021-01258-1
- Mostoufi-Moab S., Ward L.M. Skeletal morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 137–51. DOI: 10.1159/000494809
- Oskarsson T., Duun-Henriksen A.K., Bautz A., Montgomery S., Harila-Saari A., Petersen C., et al. Skeletal adverse events in childhood cancer survivors: An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia cohort study. *Int J Cancer* 2021; 149 (11): 1863–76. DOI: 10.1002/ijc.33741
- Hovi L., Era P., Rautonen J., Siimes M.A. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer* 1993; 72 (1): 276–81. DOI: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<276: aid-cn-cr2820720148>3.0.co;2-2
- Willman K.Y., Cox R.S., Donaldson S.S. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 85–92. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90144-9
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2015; 18 (1): 55–60.
- Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е., Ким Е.И., Глинкина И.В., Моргунова Т.Б. и др. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (1): 31–40. DOI: 10.14341/probl12680
- Hobbie W.L., Li Y., Carlson C., Goldfarb S., Laskin B., Denburg M., et al. Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma following stem cell transplant with and without total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (3): e29537. DOI: 10.1002/pbc.29537
- Baek K.H., Lee W.Y., Oh K.W., Kim H.S., Han J.H., Kang M.I., et al. Changes in the serum growth factors and osteoprotegerin after bone marrow transplantation: impact on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1246–54. DOI: 10.1210/jc.2003-031206
- Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. Effects of chemotherapeutic agents on the function of primary human osteoblast-like cells derived from children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 6088–97. DOI: 10.1210/jc.2003-030712
- Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (11): 1498–513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y
- Chow E.J., Anderson L., Baker K.S., Bhatia S., Guilcher G.M., Huang J.T., et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (5): 782–95. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.023
- Utriainen P., Vatanen A., Toiviainen-Salo S., Saarinen-Pihkala U., Mäki-

- tie O., Jahnukainen K., et al. Skeletal outcome in long-term survivors of childhood high-risk neuroblastoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell rescue. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 711–6. DOI: 10.1038/bmt.2016.345
28. Goren M.P., Wright R.K., Horowitz M.E., Pratt C.B. Ifosfamide-induced subclinical tubular nephrotoxicity despite mesna. *Cancer Treat Rep* 1987; 71 (2): 127–30.
 29. Tillman V., Darlington A.S., Eiser C., Bishop N.J., Davies H.A. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (6): 1073–80. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.6.1073
 30. Achermann J.C., Hindmarsh P.C., Brook C.G. The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49 (5): 639–45. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00585
 31. Shalet S.M., Gibson B., Swindell R., Pearson D. Effects of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62 (5): 461–4. DOI: 10.1136/adc.62.5.461
 32. Donaubaer A.J., Deloch L., Becker I., Fietkau R., Frey B., Gaipf U.S. The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells-Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (17): 6377. DOI: 10.3390/ijms21176377
 33. Al-Tonbary Y.A., El-Ziny M.A., Elsharkawy A.A., El-Hawary AK, El-Ashry R, Fouda AE. Bone mineral density in newly diagnosed children with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (2): 202–5. DOI: 10.1002/pbc.22880
 34. Уталиева Д.Т., Бабаханова С.Б., Ильина Е.Ю., Андреева Н.А., Ликарь Ю.Н., Щербаков А.П., и др. Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ¹³¹I-МЙБГ-терапии: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (3): 258–66. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-258-266
 35. Lenchik L., Rogers L.F., Delmas P.D., Genant H.K. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183 (4): 949–58. DOI: 10.2214/ajr.183.4.1830949
 36. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Fol-des A.J., Garnero P., Griesmacher A., et al. Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22 (2): 391–420. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1
 37. Dupont C., Chouraqui J.P., Linglart A., Bocquet A., Darmaun D., Feillet F., et al. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr* 2018; 25 (3): 236–43. DOI: 10.1016/j.arcped.2018.01.007
 38. Calcium calculator. [Электронный ресурс] URL: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods> (дата обращения 28.07.2021).
 39. Naghshi S., Naemi M., Sadeghi O., Darooghegi Mofrad M., Moezrad M., Azadbakht L. Total, dietary, and supplemental calcium intake and risk of all-cause cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62 (21): 5733–43. DOI: 10.1080/10408398.2021.1890690
 40. Cross S.F., Pozza L.D., Munns C.F. Hypercalcemia and osteoblastic lesions induced by 13-cis-retinoic acid mimicking relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (4): 666–8. DOI: 10.1002/pbc.22052
 41. Hobbie W.L., Mostoufi S.M., Carlson C.A., Gruccio D., Ginsberg J.P. Prevalence of advanced bone age in a cohort of patients who received cis-retinoic acid for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 474–6. DOI: 10.1002/pbc.22839
 42. Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Большаков Н.А., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н. и др. Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (2): 60–5.
 43. Standeven A.M., Davies P.J., Chandraratna R.A., Mader D.R., Johnson A.T., Thomazy V.A. Retinoid-induced epiphyseal plate closure in guinea pigs. *Fund Appl Toxicol* 1996; 34 (1): 91–8.
 44. Ремизов А.Н., Горохова Е.В., Качанов Д.Ю., Меришавян О.Б., Хомякова С.П., Озеров С.С. и др. Ортопедические нарушения у детей с нейробластомой при интракраниальном распространении: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (4): 56–68. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-56-68
 45. Mayfield J.K., Riseborough E.J., Jaffe N., Nehme M.E. Spinal deformity in children treated for neuroblastoma. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63 (2): 183–93.
 46. De Jonge T., Slullitel H., Dubouset J., Miladi L., Wicart P., Illés T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J* 2005; 14 (8): 765–71. DOI: 10.1007/s00586-004-0778-1
 47. Halperson E., Matalon V., Goldstein G., Spilberg S.S., Herzog K., Fux-Noy A., et al. The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 4485. DOI: 10.1038/s41598-022-08266-1
 48. Kaste S.C., Goodman P., Leisenring W., Stovall M., Hayashi R.J., Yeazel M., et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115 (24): 5817–27. DOI: 10.1002/cncr.24670
 49. Remmers D., Bökkerink J.P.M., Katsaros C. Microdontia after chemotherapy in a child treated for neuroblastoma. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9 (4): 206–10. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2006.00374.x
 50. Kushner B.H., Roberts S.S., Friedman D.N., Kuk D., Ostrovskaya I., Modak S., et al. Osteochondroma in long-term survivors of high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2015; 121 (12): 2090–6. DOI: 10.1002/cncr.29316
 51. Martin A., Schneiderman J., Helnowski I.B., Morgan E., Dilley K., Danner-Koptik K., et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (8): 1350–6. DOI: 10.1002/pbc.25033
 52. Huijbregtse K.E., DuBois S.G., Fetzko S., Fetzko S., Neuhaus J., Batra V., et al. Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with (131) I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Cancer* 2016; 66: 144–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.017