

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка соматического состояния здоровья больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения

С.В. Саакян^{1,2}, О.А. Иванова¹, С.С. Ревшвили¹, А.Ю. Цыганков^{1,2}¹ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», Москва, Российская Федерация² Московский Государственный медико-стоматологический университет, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Комплексная оценка частоты и характера хронических заболеваний больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения.

Материал и методы. Работа основана на анализе отдалённых результатов лечения 176 пациентов с ретинобластомой. В группу I вошли 46 пациентов до 18 лет. В группу II включены 88 пациентов старше 18 лет, но до 35 лет. Для оценки эндокринной функции выживших пациентов до 18 лет проводили консультацию гинеколога, уролога, сбор анамнеза, физикальный осмотр с акцентом на наличие вторичных половых признаков, лабораторные исследования. У больных старше 18 лет использовали анамнестические данные.

Результаты. При анализе данных о соматическом состоянии 46 выживших подростков у 29 (63%) из них выявлены нарушения. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта преобладает хронический гастрит и гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, жировой гепатоз, лактазная недостаточность. Болезни органов дыхания представлены хроническими заболеваниями носоглотки у 13,0% детей. Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у трёх (6,5%) пациентов. Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий выявлены в 10,9% случаев, боли в костях и суставах выявлены в 8,7%. Из 88 больных старше 18 лет группы 2 хронические состояния выявлены у 42 больных (47,7%). Соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные нарушения — в 11,9% случаев, нарушения психоэмоционального состояния — 9,5%, сочетанная патология — 9,5%. Эндокринная патология отмечена у 14 больных (30,4%) до 18 лет.

Заключение. У пациентов, перенёсших ретинобластому, выявлен высокий риск развития нарушений соматического статуса и эндокринных осложнений. Главные факторы риска — дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и алкилирующие агенты. Необходимо регулярное пожизненное диспансерное наблюдение за этими пациентами для создания системы медицинской реабилитации детей с ретинобластомой.

Ключевые слова: ретинобластома; химиотерапия; лучевая терапия; соматические нарушения; эндокринные осложнения.

Как цитировать:

Саакян С.В., Иванова О.А., Ревшвили С.С., Цыганков А.Ю. Оценка соматического состояния здоровья больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения // Российская педиатрическая офтальмология. 2021. Т.16, №4. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Somatic state assessment of the health of patients with retinoblastoma in a long-term follow-up

Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Olga A. Ivanova¹, Syuzanna S. Revishvili¹, Alexander I. Tsygankov^{1,2}

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

² Moscow State Medical and Dental University

ABSTRACT

AIM: To comprehensively assess the incidence and nature of the chronic diseases in patients with retinoblastoma in the long-term follow-up

MATERIAL AND METHODS: The study analyzed the long-term treatment results of 176 patients with retinoblastoma. Group 1 included 46 patients aged <18 years and Group 2 included 88 patients aged >18 and <35 years. A gynecologist and a urologist were consulted, a medical history was taken, and a physical examination with emphasis on the presence of secondary sexual characteristics and laboratory tests were performed to assess the endocrine function in surviving patients aged <18 years. Anamnestic data were used in patients aged >18 years.

RESULTS: The somatic status data analysis of 46 surviving adolescents revealed that 29 (63%) have abnormalities. Chronic gastritis and gastroduodenitis, biliary dyskinesia, fatty hepatosis, and lactase deficiency predominate in gastrointestinal structure diseases. Respiratory diseases are represented by chronic nasopharyngeal diseases in 13.0% of children. Secondary immunodeficiency condition was diagnosed in 3 (6.5%) patients. Musculoskeletal system and connective tissue pathologies in deforming dorsopathies were identified in 10.9% of cases and bone and joint pain were identified in 8.7%. Chronic conditions were found in 42 (47.7%) of 88 patients in Group 2. Somatic disorders were found in 95.2%, hormonal disorders in 11.9%, psycho-emotional disorders in 9.5%, and combined pathology in 9.5% of cases. Endocrine pathology was detected in 14 patients (30.4%) aged <18 years.

CONCLUSION: Retinoblastoma survivors have a high risk of somatic and endocrine disorders. The main risk factors are distance radiation therapy and alkylating agents. Regular lifelong follow-up of these patients is necessary to establish a medical rehabilitation system for children with retinoblastoma.

Keywords: retinoblastoma; chemotherapy; radiation therapy; somatic disorders; endocrine complications.

To cite this article

Saakyan SV, Ivanova OA, Revishvili SS, Tsygankov AI. Somatic state assessment of the health of patients with retinoblastoma in a long-term follow-up. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) является самым распространённым внутриглазным новообразованием у пациентов детского возраста, развивающимся из нейроэктодермы [1].

В последнее время большой интерес в общей онкологии представляет общее состояние детей, перенёвших злокачественную опухоль и получивших системную химиолучевую терапию [2–7]. Важность данного вопроса была подтверждена созданием в 1994 году специальной международной группы по изучению отдалённых результатов лечения злокачественных опухолей (The Childhood Cancer Survivor Study — CCSS) [8]. Задачами исследования являлись разработка протоколов лечения с целью повышения выживаемости и сведения к минимуму последствий для здоровья и реализация программ по профилактике и раннему выявлению поздних эффектов от проведённого лечения. Исследование, проведённое в 2006 году в рамках CCSS, показало, что почти у трёх четвертей выживших после онкологического заболевания в детском возрасте в течение 30 лет после первичного диагноза диагностируют хроническое заболевание. В результате исследования у 42,4% больных выявлено серьёзное, угрожающее жизни, инвалидизирующее или смертельное состояние в течение этого времени [6]. По сравнению с группой контроля (братьев и сестёр) у переживших рак детского возраста вероятность возникновения хронического заболевания в три раза выше. У таких больных вероятность возникновения тяжёлого, инвалидизирующего или опасного для жизни состояния в 8 раз выше, почти в 5 раз больше риск развития двух и более хронических заболеваний [7].

Данные CCSS и других исследований сыграли важную роль в выяснении долгосрочных рисков для здоровья в общей онкологии [8]. В то же время важно отметить, что пациенты с РБ не были включены в когорту CCSS. Данные о хронических заболеваниях выживших больных РБ в отдалённом периоде наблюдения ограничены, представлены в единичных публикациях. Hudson M.M. и соавт. в исследование (n=1713) включили 66 пациентов с ретинобластомой (3,9%) [4]. Однако отдельные данные и рекомендации, связанные с РБ, ими не представлены [4].

Ткаченко И.В. и соавт. провели анализ историй болезней 2722 детей и подростков со злокачественными новообразованиями из 73 регионов Российской Федерации, лечившихся в российских центрах онкологии и гематологии и находящихся в стойкой ремиссии [9]. Полученные данные свидетельствовали о кардинальном отличии структуры заболеваемости детей и подростков, вошедших в исследование, от таковой в детской популяции Российской Федерации. Преобладание органических и тканевых дефектов, психических расстройств, болезней желудочно-кишечного тракта и системы кровообращения, а также время их появления и динамика развития свидетельствовали о принадлежности этих заболеваний к отдалённым последствиям противоопухолевого лечения. Под их

наблюдением находилось 30 детей и подростков, излеченных от РБ, в возрасте от 6,1 до 18,5 лет, медиана — 10,1 года. В возрастной группе до 14 лет было 23 ребёнка, в возрастной группе от 15 лет и старше — 7 подростков. Продолжительность ремиссии ретинобластомы составила от 1 до 12 лет, медиана — 5,3 года. Среди исследуемых пациентов было 13 мальчиков и 17 девочек. По данным Ткаченко И.В. и соавт., у детей и подростков, излеченных от РБ, по сравнению с популяционными данными достоверно выше распространённость эндокринной патологии, функциональных психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы, болезней системы кровообращения и болезней желудочно-кишечного тракта. Все обследуемые дети и подростки, излеченные от ретинобластомы, имели сочетанную соматическую патологию, в среднем 2,8 соматических заболевания [9].

Эндокринные осложнения, развивающиеся у детей и молодых взрослых, после противоопухолевой терапии в настоящее время стали проблемой для этой группы пациентов и обратили на себя внимание как онкологов, так и эндокринологов [10]. Основными факторами риска являются лучевая терапия, алкилирующие агенты, высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга/периферических стволовых клеток [10]. Эти виды лечения могут оказывать прямое повреждающее воздействие на органы эндокринной системы. Страдают как центральные, так и периферические органы эндокринной системы (гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, надпочечники, половые органы). Следствием нарушения нормального функционирования эндокринной системы у детей являются нарушение роста и развития, нарушение всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного, минерального), нарушение полового развития, бесплодие. Токсические эффекты могут проявляться как на фоне проводимой терапии, так и спустя годы после окончания лечения и значимо ухудшать качество жизни пациентов [10].

Цель. Комплексная оценка частоты и характера хронических заболеваний больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе отдалённых результатов лечения 176 пациентов с ретинобластомой, отобранных случайным образом. Данные о проведённом лечении больных по поводу ретинобластомы получены ретроспективно. Для изучения соматического статуса больных в отдалённом периоде наблюдения исключены пациенты со вторыми злокачественными опухолями, так как их лечение могло спровоцировать нарушения эндокринной функции или непосредственно влиять на гонадную функцию, что маскировало бы поздние эффекты лечения по поводу РБ или ложно свидетельствовало бы о них. По причине отказа родителей обследовать ребёнка исключены

Таблица. Характеристики больных

Table. Clinical features

Характеристики Features	Группа 1 До 18 лет Group I Under 18 years	Группа 2 Старше 18 лет Group II More than 18 years
Количество пациентов Number of patients	46	88
Средний возраст на момент начала лечения Mean age at treatment start	22,0±2 мес.	22,4±2 мес.
Средний возраст на момент исследования Mean age at time of the study	♂ 15,4 лет ♀ 15,6 лет	♂ 27,9±1,2 лет ♀ 29,3±0,9 лет
Монокулярная РБ Monocular RB	63,0% (n=29)	69,3% (n=61)
Бинокулярная РБ Binocular RB	37,0% (n=17)	30,7% (n=27)

ещё 30 детей, в том числе пациентка с сопутствующей психоневрологической патологией (аутизмом), поздним менархе в 16 лет, нерегулярным менструальным циклом и задержкой развития органов малого таза. Пациенты разделены на две группы по возрасту (табл.).

В группу 1 вошли 46 пациентов до 18 лет, чьи родители дали согласие на обследование: 21 пациент мужского пола, 25 пациентов женского пола. В группу 2 включены 88 пациентов старше 18 лет и до 35 лет. Основные характеристики больных представлены в таблице.

Для оценки эндокринной функции выживших пациентов до 18 лет проводили консультацию гинеколога, уролога, сбор анамнеза и физикальный осмотр с акцентом на наличие вторичных половых признаков. Помимо этого, проводили лабораторные методы исследования пациентов, а именно, девочек старше 12 лет и мальчиков старше 14 лет. Исследование включало клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, кальций общий, Са²⁺, натрий, хлориды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды). Исследование гормонального фона включало определение уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (анти рТТГ), антител к рецепторам тиреопероксидазы (анти ТПО), антител к тиреоглобулину (анти ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона, бета хорионического гонадотропина (для мальчиков), тестостерона (для мальчиков), эстрадиола (для девочек). Для оценки костного метаболизма, помимо кальция и щелочной фосфатазы, определяли уровень паратиреоидного гормона и 25-ОН-витамина D. Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование щитовидной железы и предстательной железы (для мальчиков).

У больных старше 18 лет использовали анамнестические данные. Исследуемые параметры включали

анамнестические данные о наличии или отсутствии хронического состояния, о характере имеющегося заболевания.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы IBM SPSS Statistics 23.0 с применением традиционных статистических инструментов. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения частот встречаемости признака использовали точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95%. Проведён расчёт среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего арифметического значения (m). В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) и размах вариации (минимальных и максимальных значений). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ соматического и эндокринного статуса больных РБ в отдалённом периоде наблюдения

Общее количество пациентов в группе I составило 46 детей до 18 лет. У 80,4% из них проведена энуклеация (37 из 46 детей, 39 из 63 глаз). В двух случаях проведена бинокулярная энуклеация. Адьювантная химиотерапия препаратами циклофосфамид и винкристин проведена у 76,1% детей ($n=35$). Неoadьювантная химиотерапия препаратами винкристин и карбоплатин проведена у 58,7% больных РБ ($n=27$). Один ребёнок не получал

химиотерапию по причине высокого титра антител к токсоплазмозу, а другому пациенту провели высокодозную химиотерапию алкилирующими цитостатиками с последующей трансплантацией аутогемопоетических стволовых клеток. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на орбиту параллельно с химиотерапией в послеоперационном периоде проведена четырём пациентам (8,7%). На момент исследования средний возраст больных составил у девочек 187,0 месяцев, у мальчиков — 184,3 месяца.

При анализе данных о соматическом состоянии 46 выживших подростков у 29 (63%) из них выявлены нарушения. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта преобладает хронический гастрит и гастроудоденит ($n=6$; 10,9%), дискинезия желчевыводящих путей ($n=3$; 6,5%), жировой гепатоз ($n=1$; 2,2%), лактазная недостаточность ($n=1$; 2,2%).

Болезни органов дыхания представлены в основном хроническими заболеваниями носоглотки (тонзиллит, фарингит, синусит), они выявлены у 6 детей (13,0%). У трёх детей (4,3%) выявлен атопический дерматит. Инфекционный синдром отмечен у 6 детей (13,0%). Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у 3 пациентов (6,5%).

Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий (сколиоза, остеохондроза, нарушений осанки) выявлены в 10,9% случаев ($n=5$), боли в костях и суставах выявлены в 8,7% случаев ($n=4$). Врождённая косолапость обнаружена в 2,2% случаев ($n=1$). Снижение уровня ПТГ, кальция выявлено у 13,0% подростков ($n=6$). Недостаточность витамина D выявлена в 69,6% случаев ($n=32$), тяжёлый дефицит — в 13,0% ($n=6$), погранично низкие значения — в 10,9% ($n=5$), оптимальные значения — в 6,5% случаев ($n=3$). По данным литературы, дефицит витамина D у детей и подростков варьирует от 88% до 99% в зависимости от различных факторов [11].

Функциональные психические расстройства и расстройства поведения отмечены в двух случаях ($n=2$; 4,3%). Болезни нервной системы представлены соматоформной

дисфункцией вегетативной нервной системы у 6,5% детей ($n=3$), головная боль отмечалась у двух пациентов, что составило 4,3% наблюдений. Отставание в физическом и половом развитии зафиксированы в 8,7% случаев ($n=4$). Отставание в психомоторном развитии с когнитивными нарушениями в виде минимальной мозговой дисфункции отмечены в 2,2% случаев ($n=1$). Болезни системы кровообращения (варикозное расширение вен нижней конечности), требующие хирургического лечения, отмечены у одного подростка (2,2%).

Во вторую группу вошли 88 больных старше 18 лет. Из них 4 пациента не получали системную химиотерапию по причине аллергической реакции ($n=1$), в связи с периодом лечения, когда химиотерапия не являлась золотым стандартом лечения ($n=3$). Энуклеация проведена в 90,1% случаев ($n=80$), из них бинокулярную энуклеацию провели четырём пациентам. ДЛТ получали 52,3% больных группы II ($n=46$).

Из 88 больных старше 18 лет группы II хронические состояния выявлены у 42 (47,7%). Соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные нарушения — в 11,9%, нарушения психо-эмоционального состояния — в 9,5%, сочетанная патология — в 9,5% случаев (рис.).

Эндокринная патология отмечена у 14 больных (30,4%) до 18 лет и, в основном, была представлена гиперпролактинемией ($n=12$; 26,1%), изменением уровня гонадотропных гормонов ($n=8$; 17,4%).

Изменение размеров и объёма щитовидной железы в группе I в виде увеличения (гиперплазии) и уменьшения выявлены в 58,7% ($n=27$) и 2,2% ($n=1$), соответственно. Гипотиреоз вторичного генеза отмечен у 6,5% детей ($n=3$). Стоит отметить, что уровень антирТТГ, антиТГ и антиТПО были повышены у 15,2% больных ($n=7$), при этом уровень ТТГ был в пределах референсных значений, что говорит о повышенном риске развития нарушений функции щитовидной железы и требует наблюдения в динамике и контроля уровня ТТГ не менее 1 раза в год. По данным литературы, частота эндемического зоба у школьников

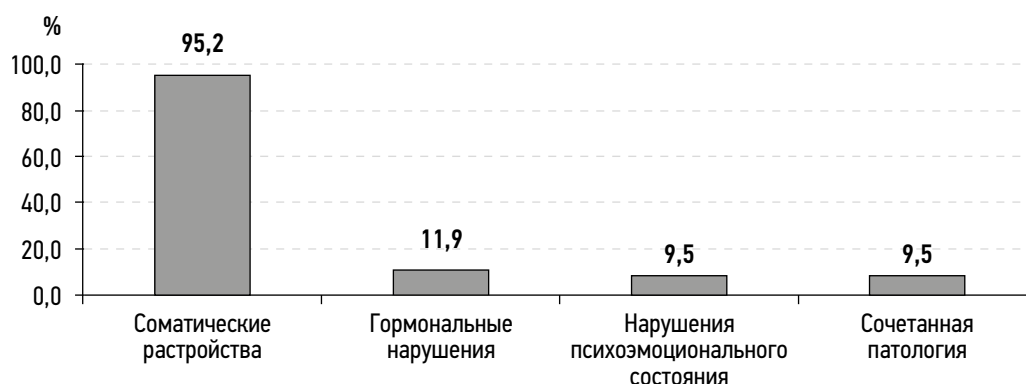


Рис. Хронические состояния у больных старше 18 лет.

Fig. Chronic conditions in patients over 18 years of age.

в России составляет 15–25%, а по отдельным регионам — до 40% [12], что ниже полученных нами данных.

Монокулярная форма выявлена у 63 пациентов группы II, у 6 из них есть по одному здоровому ребёнку, у 10 пациентов — по два ребёнка, среди них 4 больных РБ, у двоих — по три ребёнка, среди них два больных ребёнка, беременность проходила с осложнениями. Бинокулярная форма наблюдалась у 27 пациентов, у 10 из них по одному ребёнку, среди которых 6 больных РБ, у двоих больных по два ребёнка, из которых двое больны РБ.

Таким образом, подтверждён высокий риск развития соматических и эндокринных заболеваний у больных, переживших РБ. Главные факторы риска — ДЛТ и алкоголирующие агенты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению общего состояния и гормонального фона выживших пациентов с РБ подросткового возраста в последнее время в общей онкологии уделяется особое внимание [1–6]. Однако данные о соматическом статусе и состоянии эндокринной системы у выживших с РБ весьма ограничены и разноречивы. Friedman D.N. и соавт. отметили наличие, по крайней мере, одного хронического заболевания, и у 71,1% выявили тяжёлое или опасное для жизни заболевание (3–4 степени) [13]. Но исследование имело ряд ограничений. Основными из них являлись получение информации об общем состоянии от самих больных и включение в исследование пациентов, получавших лечение в эпоху ДЛТ. Seth R. и соавт. в своей работе утверждают, что ДЛТ не только влияет на растущие орбитальные кости, вызывая гипоплазию лица и сокращение полости, но и может привести к дисфункции гипофиза [14]. Однако срок наблюдения за пациентами в исследовании Seth R. и соавт. колебался от 24 месяцев до 15 лет [14]. По данным Ткаченко И.В. и соавт., у детей и подростков, излеченных от РБ, по сравнению с популяционными данными, достоверно выше распространённость эндокринной патологии, функциональных психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы, болезней системы кровообращения и болезней ЖКТ. Все обследуемые дети и подростки, излеченные от ретинобластомы, имели сочетанную соматическую патологию [9]. По данным Schündeln M.M. и соавт. [15], эндокринная гипоталамо-гипофизарная функция не была нарушена в столь раннем возрасте в исследуемой группе выживших пациентов с РБ. Однако средний возраст пациентов составлял 4,4 года, а развитие эндокринных осложнений ожидается в более позднем возрасте. В связи с вышеизложенным в наше исследование включены 46 выживших подростков (группа I), средний возраст которых составил 15,5 лет, и 88 пациентов старше 18 лет (группа II).

По нашим данным, у 63% пациентов до 18 лет выявлены нарушения соматического статуса. Эндокринная

патология нами отмечена у 30,4% больных группы I и, в основном, была представлена гиперпролактинемией ($n=12$; 26,1%), изменением уровня гонадотропных гормонов ($n=8$; 17,4%). Изменение размеров и объёма щитовидной железы нами выявлены в 60,9% случаев ($n=28$). Гипотиреоз вторичного генеза отмечен у 6,5% детей ($n=3$). Повышенный риск развития нарушений функции щитовидной железы наблюдался в 15,2% случаев ($n=7$). Среди хронических воспалительных состояний преобладали заболевания органов желудочно-кишечного тракта (23,9%) и дыхания (13,0%). У трёх детей (4,3%) выявлен атопический дерматит. Инфекционный синдром отмечен у шести детей (13,0%). Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у трёх пациентов (6,5%).

По данным Schündeln M.M. и соавт. [15], дефицит витамина D выявлен у 51,7% пациентов с РБ, а в 13,7% случаев отмечался тяжёлый дефицит витамина D. Гиперпаратиреоз, определяемый при уровне паратиреоидного гормона больше 65 пг/мл, обнаружен у 14,8% пациентов ($n=4$). У 9% пациентов в анамнезе отмечены боли в костях или переломы длинных костей после первичного диагноза [16]. По нашим данным, недостаточность витамина D выявлена в 69,6% случаев ($n=32$), тяжёлый дефицит — в 13,0% ($n=6$), погранично низкие значения — в 10,9% ($n=5$), оптимальные значения — в 6,5% случаев ($n=3$), что подтверждает данные литературы. Снижение уровня ПТГ, кальция выявлено у 13,0% подростков ($n=6$). Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий в настоящем исследовании выявлены в 10,9% случаев ($n=5$), боли в костях и суставах выявлены в 8,7% ($n=4$), врожденной косолапости — в 2,2% случаев ($n=1$).

Нейрокогнитивные расстройства, по данным Nahum M.P. и соавт. [17], выявлены у 6 из 21 пациента с РБ, а по данным Seth R. и соавт. [14], — в 17% случаев. По нашим данным, отставание в психомоторном развитии с когнитивными нарушениями в виде минимальной мозговой дисфункции отмечена в 2,2% случаев ($n=1$), что значительно ниже литературных данных. Однако, помимо этого, нами выявлены болезни нервной системы в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы ($n=3$; 6,5%) и цефалгии ($n=2$; 4,3%), функциональные психические расстройства и расстройства поведения ($n=2$; 4,3%). У настоящего исследования существуют ограничения: невозможность провести многофакторный анализ отдалённых осложнений в зависимости от вида проведённого лечения из-за малой выборки ввиду редкости РБ. Однако полученные данные можно использовать в качестве ориентира для последующего изучения поздних эффектов у выживших с РБ для создания базы реабилитационных и профилактических мероприятий.

У пациентов старше 18 лет в группе II соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные

нарушения — в 11,9% случаев, нарушения психоэмоционального состояния — в 9,5%, сочетанная патология — в 9,5% случаев. Таким образом, подтвержден высокий риск развития соматических и эндокринных заболеваний у больных, переживших РБ, в том числе нарушений репродуктивной функции у 28% пациентов. Главные факторы риска — ДЛТ и алкилирующие агенты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен высокий риск развития нарушений соматического статуса и эндокринных осложнений. Главные факторы риска — ДЛТ и алкилирующие агенты. Эти нарушения возникают как во время лечения, так и в ранние и отдаленные сроки после завершения терапии, чаще в пубертатном возрасте. Необходимо регулярное пожизненное диспансерное наблюдение за этими пациентами

ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян С.В., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю. Анализ структуры заболеваемости ретинобластомой у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2020. Т. 15, № 4. С. 5–10. doi: 10.17816/rpo2020-15-4-5-10
2. Diller L., Chow E.J., Gurney J.G., et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27, N 14. P. 2339–2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953
3. Geenen M.M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C., et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer // JAMA. 2007. Vol. 297, N 24. P. 2705–2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705
4. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer // JAMA. 2013. Vol. 309, N 22. P. 2371–2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296
5. Hudson M.M., Mulrooney D.A., Bowers D.C., et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27, N 14. P. 2405–2414. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1516
6. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P., et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study // J Natl Cancer Inst. 2008. Vol. 100, N 19. P. 1368–1379. doi: 10.1093/jnci/djn310
7. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer // N Engl J Med. 2006. Vol. 355, N 15. P. 1572–1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185
8. Robison L.L., Mertens A.C., Boice J.D., et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project // Med Pediatr Oncol. 2002. Vol. 38, N 4. P. 229–239. doi: 10.1002/mpo.1316
9. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Рогачева Е.Р., и др. Состояние здоровья детей, излеченных от онкогематологических

для создания системы медицинской реабилитации детей с РБ, включая диспансерный и санаторно-курортный этапы лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

заболеваний // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4, № 5. С. 22–27.

10. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 120–128. doi: 10.17816/PED71120-128

11. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21, № 3. С. 15–20. doi: 10.14341/oste010038

12. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Эндокринная патология у подростков города Краснодара // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 11. С. 130–134. doi: 10.18454/IRJ.2016.53.197

13. Friedman D.N., Chou J.F., Oeffinger K.C., et al. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma: Results of the Retinoblastoma Survivor Study // Cancer. 2016. Vol. 122, N 5. P. 773–781. doi: 10.1002/cncr.29704

14. Seth R., Singh A., Guru V., et al. Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India // South Asian J Cancer. 2017. Vol. 6, N 4. P. 176–179. doi: 10.4103/sajc.sajc_179_16

15. Schundeln M.M., Hauffa P.K., Bauer J.J., et al. Pediatric Survivors of Retinoblastoma Are at Risk for Altered Bone Metabolism After Chemotherapy Treatment Early in Life // Pediatr Hematol Oncol. 2015. Vol. 32, N 7. P. 455–466. doi: 10.3109/08880018.2015.1048912

16. Peylan-Ramu N., Bin-Nun A., Skleir-Levy M., et al. Orbital growth retardation in retinoblastoma survivors: work in progress // Med Pediatr Oncol. 2001. Vol. 37, N 5. P. 465–470. doi: 10.1002/mpo.1231

17. Nahum M.P., Gdal-On M., Kuten A., et al. Long-term follow-up of children with retinoblastoma // Pediatr Hematol Oncol. 2001. Vol. 18, N 3. P. 173–179. doi: 10.1080/08880010151114769

REFERENCES

1. Saakjan SV, Tadevosjan SS, Cygankov AJ. Analysis of retinoblastoma incidence in children. *Rossijskaja pedi-atricheskaja oft'al'mologija*. 2020; 15(4): 5–10. (In Russ). doi: 10.17816/rpo2020-15-4-5-10
2. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2339–2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953
3. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705–2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705
4. 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. doi: 10.1001/jama.2013.6296
5. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2405–2414. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1516
6. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368–1379. doi: 10.1093/jnci/djn310
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572–1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185
8. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(4):229–239. doi: 10.1002/mpo.1316
9. Tkachenko IV, Teslenko BV, Rogacheva ER, et al. Health status of children treated for oncohematological diseases. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2009; 4(5): 22–27 (In Russ).
10. Radulescu GG, Matchenkova NV, Belogurova MB. The endocrinological complications in children after anticancer treatment. *Pediatr*. 2016;7(1):120–128. (In Russ). doi: 10.17816/PED71120-128
11. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaja LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018;21(3):15–20. (In Russ). doi: 10.14341/osteo10038
12. Burluckaja AV, Shadrin SA, Statova AV. Endocrine pathology in adolescents in Krasnodar. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2016;11(53):130–134. (In Russ). doi: 10.18454/IRJ.2016.53.197
13. Friedman DN, Chou JF, Oeffinger KC, et al. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma: Results of the Retinoblastoma Survivor Study. *Cancer*. 2016;122(5):773–781. doi: 10.1002/cncr.29704
14. Seth R, Singh A, Guru V, et al. Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India. *South Asian J Cancer*. 2017;6(4):176–179. doi: 10.4103/sajc.sajc_179_16
15. Schundeln MM, Hauffa PK, Bauer JJ, et al. Pediatric Survivors of Retinoblastoma Are at Risk for Altered Bone Metabolism After Chemotherapy Treatment Early in Life. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):455–466. doi: 10.3109/08880018.2015.1048912
16. Peylan-Ramu N, Bin-Nun A, Skleir-Levy M, et al. Orbital growth retardation in retinoblastoma survivors: work in progress. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(5):465–470. doi: 10.1002/mpo.1231
17. Nahum MP, Gdal-On M, Kuten A, et al. Long-term follow-up of children with retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(3):173–179. doi: 10.1080/08880010151114769

ОБ АВТОРАХ

Саакян Светлана Ваговна, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>; eLibrary SPIN: 4783-9193; e-mail: svsaakyan@yandex.ru

***Иванова Ольга Андреевна**, кандидат медицинских наук, врач отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая Черногорязская, д. 14/19; SPIN: 8332-3661; e-mail: ivola2003@list.ru

Ревивили Сюзанна Сережаевна, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>; e-mail: syuzanna9.05@mail.ru

Цыганков Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>; eLibrary SPIN: 6476-4740; e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

AUTHORS INFO

Svetlana V. Saakyan, MD, Dr of Med. Sci, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>; eLibrary SPIN: 4783-9193; e-mail: svsaakyan@yandex.ru

***Olga A. Ivanova**, MD, PhD, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Street, 105062 Moscow, Russia; SPIN: 8332-3661; e-mail: ivola2003@list.ru

Syuzanna S. Revishvili, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>; e-mail: syuzanna9.05@mail.ru

Alexander I. Tsygankov, MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>; eLibrary SPIN: 6476-4740; e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author