

Остеопенические состояния у детей и подростков после противоопухолевого лечения
Жуковская Е.В.

Патология костно-мышечной системы занимает одно из ведущих мест среди отдаленных последствий противоопухолевой терапии у детей. Согласно крупным международным исследованиям, остеопороз и остеонекроз входят в число восьми наиболее приоритетных состояний, требующих оптимизации долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими злокачественные новообразования (ЗНО). Непосредственное воздействие опухолевого процесса и компонентов интенсивной терапии нарушает метаболизм костной ткани, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), повышенной хрупкости скелета и сопутствующей миопатии. Эти изменения ограничивают физическую активность и ухудшают качество жизни пациентов, а также препятствуют достижению пиковой костной массы в подростковом и молодом возрасте, что увеличивает риск манифестации остеопороза и связанных с ним осложнений значительно раньше, чем в общей популяции. Не случайно остеопороз рассматривается как «педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями».

Учитывая, что около четверти всех лиц, перенесших в детстве ЗНО, имеют проявления остеопороза, Международная группа по гармонизации руководящих принципов рекомендует всем пациентам, даже без симптомов снижения МПКТ, проводить исходную денситометрию через 2–5 лет после окончания противоопухолевой терапии, а затем повторно в возрасте 25 лет (при достижении пика костной массы) или раньше в зависимости от наличия факторов риска.

Терминология и диагностические критерии

В отечественной медицине сохраняются дискуссии о правомерности использования терминов «остеопения» и «остеопороз» у детей, что связано с динамическими колебаниями костного скелета растущего организма и несовершенством диагностических подходов. Тем не менее большинство авторов подтверждают клиническую целесообразность использования устоявшейся терминологии у пациентов с ЗНО, подчеркивая вторичный характер остеопороза в этой группе. Изолированное снижение МПКТ может наблюдаться без клинического диагноза остеопороза; в таких случаях применяют термин «низкая МПК для данного возраста». Понятие «хрупкость костей» (fragility) обозначает состояние повышенной частоты переломов вследствие нарушений микроархитектоники и прочностных характеристик костной ткани, причем

клинические проявления хрупкости не всегда подтверждаются денситометрией.

Остеонекроз (асептический) у пациентов ЗНО – достаточно распространенное изменение костной системы, сходное по механизмам развития с остеопорозом, но не полностью эквивалентное ему. Снижение МПКТ является фактором риска остеонекрозов, а обнаружение остеонекроза служит основанием для исключения снижения МПКТ и остеопороза. Для кодирования по МКБ-10 рекомендуется использовать рубрики М 82.8 (остеопороз при других болезнях), М 85.9 (неуточненное нарушение плотности костей, остеопения), М 87.1 (лекарственный остеонекроз).

Клиническая симптоматика и диагностика

Остеопороз может протекать бессимптомно вплоть до первого перелома. К возможным проявлениям относятся боли в спине и конечностях, деформации позвоночника (кифоз, снижение роста), нарушение походки, переломы при минимальной травме (чаще позвонки, пальцы, длинные трубчатые кости), замедление или задержка линейного роста. Физикальный осмотр ребенка должен включать общую оценку состояния, мобильности, состояния суставов, зубов, позвоночника и мышц.

Диагностика остеопороза у детей основывается на сочетании данных МПКТ, клинического обследования и анамнеза переломов. Лабораторные маркеры костного ремоделирования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP, b-Cross laps) вызывают споры из-за отсутствия эталонных стандартов для детей, но их использование в группе пациентов с ЗНО целесообразно, в том числе для мониторинга эффективности антирезорбтивной терапии. Обязательными исследованиями являются определение витамина D (25-гидроксикальциферол), кальция (ионизированного и общего), альбумина, магния, фосфора, паратгормона, креатинина, а также кальция в суточной моче. Рентгенография применяется для выявления переломов и деформаций позвонков.

Основным инструментом определения МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в зоне поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и шеек бедренных костей. У детей используется показатель Z (сравнение с возрастной и половой нормой). При Z-балле ниже –1,0 говорят об остеопении (низкая МПКТ), а ниже –2,5 – об остеопорозе. Международное общество клинической денситометрии рекомендует термин «низкая МПКТ для хронологического возраста» при Z-балле ниже –2,0. Диагноз остеопороза у детей и

подростков помимо низкой МПКТ ($Z \leq -2$) учитывает наличие клинически значимых переломов: три и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет; два и более переломов длинных костей у пациентов младше 10 лет; один и более компрессионных переломов позвонков, произошедших без местного опухолевого поражения или высокоэнергетической травмы – независимо от Z-показателя.

Альтернативным методом является количественная ультразвуковая денситометрия, которая многократно апробирована, но страдает низкой стандартизацией нормативных показателей. Высокорастворимая периферическая количественная компьютерная томография (ПКТ) лучевой и большеберцовой костей предоставляет информацию о геометрии костей и мышц, а также об объемной кортикальной и трабекулярной МПКТ, но требует дальнейшего изучения. При персистирующем течении остеопороза на фоне соблюдения врачебных рекомендаций целесообразно генетическое тестирование на мутации генов, определяющих структуру кальцитонина, коллагена, витамина D, лактазную недостаточность (CALCR, COL1A1, LCT, VDR), что помогает выявить наследственную предрасположенность к рефрактерному течению и подобрать персонализированную терапию.

Частота остеопенических состояний при различных нозологиях

Распространенность низкой МПКТ среди пациентов с ЗНО варьирует от 9 до 51%. Наиболее изучена когорта больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). По данным исследования SJLIFE, у 845 участников с ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом Z-балл МПКТ ≤ -2 отмечен у 5,7%, а Z-балл от -1 до -2 – у 23,8%; лишь у 70,5% показатели были в норме. Остеопороз наблюдается на всех стадиях ОЛЛ – при постановке диагноза, во время лечения и в течение 20 лет после его окончания. Особенно высока частота остеопенических состояний у пациентов с герминомами центральной нервной системы (до 68% остеопении, 25% остеопороза) и костными саркомами (до 65% остеопении, 21% остеопороза). При опухолях ЦНС распространенность остеопороза достигает 16–20%, при опухолях почек – около 16%.

Факторы риска развития остеопенических состояний

Риски формируются двумя основными группами воздействия: собственно опухолевым процессом и эффектами противоопухолевой терапии. Среди опухолевых факторов – инфильтрация костной ткани при гемобластозах с выделением провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), гипоталамо-гипофизарная дисфункция при опухолях ЦНС (дефицит

гормона роста и гонадотропинов), гормонально-активные опухоли надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, опухоли гонад (дефицит эстрогенов или тестостерона), а также прямое замещение костной ткани опухолью.

Ключевые ятрогенные факторы включают:

- Глюкокортикоиды – основной агент с потенциалом индукции остеопороза; они подавляют синтез коллагена, усиливают апоптоз остеоцитов и остеобластов, снижают всасывание кальция в кишечнике и увеличивают его экскрецию с мочой. Дексаметазон действует более неблагоприятно, чем эквивалентные дозы преднизолона.
- Метотрексат (антагонист фолиевой кислоты) в высоких дозах токсичен для остеобластов, вызывает метотрексат-индуцированную остеопатию со снижением МПКТ, болями и стресс-переломами.
- Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) вызывают гонадотоксичность с дефицитом половых гормонов, а также повреждают остеопрогениторные клетки костного мозга.
- Антрациклины могут влиять на фосфорно-кальциевый обмен, провоцируя мягкий вторичный гиперпаратиреоз.
- Винкристин уменьшает синтез коллагена I типа, а его нейропатия увеличивает риск падений и переломов.
- Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) вызывают гипомагниемия, что нарушает активацию витамина D и ведет к вторичному остеопорозу.
- Лучевая терапия – краниальное облучение приводит к дефициту гормона роста и гипогонадизму; локальное воздействие на скелет прямо повреждает костный мозг и ускоряет резорбцию; тотальное облучение тела дает высокий риск остеопороза и аваскулярного некроза.
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток сочетает все перечисленные факторы плюс длительную иммобилизацию.

Общие факторы риска включают нутритивную недостаточность (дефицит витамина D и кальция), снижение физической активности, хроническое воспаление, задержку полового развития, низкий рост, генетическую предрасположенность (дисплазия соединительной ткани, гипергомоцистеинемия, нейрофиброматоз и др.).

Профилактика и лечение

Немедикаментозные вмешательства. Основой является разнообразная сбалансированная диета с достаточным содержанием белка, кальция, витаминов D, А, С и К. Ежедневная потребность в кальции составляет: для

детей 0–6 месяцев – 200 мг, 6–12 месяцев – 260 мг, 1–3 года – 700 мг, 4–8 лет – 1000 мг, 9–18 лет – 1300 мг. Потребность в витамине D – 400 МЕ для младенцев и 600 МЕ для детей старше года. Физическая активность (ходьба, бег, подвижные игры, плавание) и дозированные силовые упражнения под контролем специалистов крайне важны, особенно учитывая связь дефицита мышечной массы с низкой МПКТ. Реабилитационные программы должны быть направлены на повышение мышечной силы.

Медикаментозная терапия. Препараты первой линии – кальций (500–1300 мг/сут) и витамин D (600–2000 МЕ/сут, целевой уровень $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл). Предпочтительны масляные капсулы или капли D₃, принимаемые во время еды; при проблемах с пищеварением используют водорастворимые или липосомальные формы. Пациентам старше 12 лет с выраженной хрупкостью костной ткани, генетической резистентностью к витамину D или хронической болезнью почек II степени и выше показан альфакальцидол (синтетический аналог активного метаболита витамина D₃) в дозе 0,25–2 мкг.

Бисфосфонаты (памидронат, золедроновая кислота внутривенно; алендронат, этидронат per os) применяются при симптоматических компрессионных переломах позвонков, патологических переломах длинных костей на фоне низкой МПКТ, остеонекрозе, сильных болях в костях. Они эффективно подавляют резорбцию, увеличивают МПКТ, снижают частоту переломов и уменьшают боль. Риск остеонекроза челюсти и атипичных переломов бедра у детей крайне низок по сравнению со взрослыми. Деносумаб (моноклональное антитело к RANKL) применяется ограниченно, в основном при неэффективности или непереносимости бисфосфонатов, с осторожностью из-за риска гипокальциемии и отсроченного «рикошетного» эффекта после отмены.

При подтвержденном дефиците гормона роста или гипогонадизме в пубертатном возрасте необходима заместительная терапия соответствующими гормонами.

Долгосрочное наблюдение и роль реабилитолога

Все дети, перенесшие ЗНО, относятся к группе риска по остеопорозу. Регулярная оценка роста, полового развития, питания и физической активности обязательна. Первое тестирование МПКТ целесообразно проводить через 6–12 месяцев после окончания противоопухолевой терапии, затем ежегодно в течение первых двух лет наблюдения и далее один раз в 5 лет до передачи во взрослую сеть. Пациенты с ранее

диагностированным снижением МПКТ, остеопорозом или остеонекрозом наблюдаются каждые 6 месяцев с проведением лечебных мероприятий по показаниям. Им необходимы персонализированные реабилитационные программы не реже двух раз в год. Длительное наблюдение должно вестись эндокринологом, педиатром, ортопедом и реабилитологом.

Заключение

Остеопороз у детей, излеченных от онкологических заболеваний, – многофакторная проблема, требующая мультидисциплинарного подхода с участием онколога, педиатра, эндокринолога, ортопеда, реабилитолога и нутрициолога. Активная профилактика (оптимизация питания, прием витамина D, физические нагрузки) должна начинаться как можно раньше. Развивающийся скелет обладает огромным потенциалом для восстановления, поэтому раннее выявление переломов, оценка потенциала восстановления и своевременное лечение могут предотвратить будущие переломы, деформации и сколиоз, улучшить функцию суставов и уменьшить боль. Повышение осведомленности врачей и родителей о рисках остеопороза у пациентов с ЗНО, а также направление к специалистам, обладающим надлежащими компетенциями, позволяет выявлять бессимптомные переломы на ранней стадии и предотвращать дальнейшее повреждение костей. Учитывая, что практически все дети, перенесшие ЗНО, находятся в группе риска по развитию остеопороза, необходимо пожизненное наблюдение для раннего выявления и коррекции нарушений костного здоровья.

Литература

1. Cheung YT, Zhang H, Cai J, et al. Identifying Priorities for Harmonizing Guidelines for the Long-Term Surveillance of Childhood Cancer Survivors. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:261-276.
2. Marmol-Perez A, Gil-Cosano JJ, Ubago-Guisado E, et al. Muscle strength deficits are associated with low bone mineral density in young pediatric cancer survivors. *J Sport Health Sci*. 2024;13:419-427.
3. Ness KK, Kirkland JL, Gramatges MM, et al. Premature Physiologic Aging as a Paradigm for Understanding Increased Risk of Adverse Health Across the Lifespan of Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2206-2215.
4. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, et al. Prediction of low and very low bone mineral density among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2217-2225.

5. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17:219-224.
6. Ким Е.И., Голоунина О.О., Павлова М.Г. и др. Влияние комплексной терапии медуллобластомы в детском и подростковом возрасте на минеральную плотность костной ткани. *Остеопороз и остеопатии.* 2019;22(4):27-33.
7. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma. *Cancer.* 2020;126(1):202-210.
8. Rossi F, Tortora C, Paoletta M, et al. Osteoporosis in Childhood Cancer Survivors: Physiopathology, Prevention, Therapy and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4349.
9. Van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622-637.
10. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В. и др. Бисфосфонаты в лечении нарушения обмена кальция у детей: более 40 лет применения (лекция). *Педиатрия. Восточная Европа.* 2023;11(1):130-140.