

## **Остеопенические состояния у пациентов детского и подросткового возраста, излеченных от злокачественных новообразований**

Жуковская Е.В.

### **Актуальность**

Патология костно-мышечной системы занимает одно из значимых мест в структуре отдаленных последствий лечения злокачественных новообразований (ЗНО). В ходе исследования, проведенных онкологами Китая и клиники Св. Иуды (США) было выявлено восемь наиболее приоритетных отдаленных последствий, требующих оптимизации наблюдения пациентов ЗНО: остеонекроз, остеопороз, дисфункция левого желудочка, вторичные опухоли головного мозга, миелоидный лейкоз, связанный с лечением, дисфункция гонад, дефицит гормона роста и нейрокогнитивные нарушения [1].

Непосредственное воздействие опухолевого процесса и компонентов интенсивной противоопухолевой терапии (ПОТ) являются факторами, которые нарушают метаболизм костной ткани. Изменения состава и микроархитектоники приводят к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), повышенной хрупкости скелета, сопутствующей миопатии [2]. Совокупность морфо-функциональных нарушений костно-мышечной системы соответствуют симптомокомплексу остеопороза/остеопении (ОП), которые ограничивают физическую активность, ухудшают качество жизни пациентов ЗНО. Развившиеся в детстве изменения препятствуют достижению пиковой МПКТ в подростковом и молодом возрасте, увеличивая риск манифестации ОП и связанных с ним осложнений в более раннем периоде взрослой жизни по сравнению с общей популяцией [3]. Не случайно ОП рассматривается рядом специалистов как «педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями» [4].

Несвоевременная диагностика ОП приводит к развитию тяжелых, часто инвалидизирующих состояний. Учитывая, что около четверти всех лиц, перенесших в детстве ЗНО имеют проявления ОП, Международная группа по гармонизации руководящих принципов по отдаленным последствиям ЗНО в детском возрасте в 2021 году рекомендует всем пациентам, даже без симптомов снижения МПКТ, проводить исходную денситометрию через 2-5 лет после окончания ПОТ, а затем повторно в возрасте 25 лет, когда достигается пик костной массы, или раньше в зависимости от наличия факторов риска [5].

Реализация адекватного алгоритма диагностики состояний нарушения МПКТ у детей и подростков; разработка обоснованных рекомендаций по ведению пациентов, завершивших ПОТ призвано обеспечить хорошее качество жизни связанного со здоровьем у реконвалесцентов ЗНО.

### **Терминология**

Терминология и критерии низкой МПКТ и ОП у выживших в детстве после ЗНО находятся в состоянии развития. В отечественной медицине есть сторонники и противники использования терминов остеопения/остеопороз применительно к описанию симптоматики снижения МПКТ с изменениями костного скелета, сопровождаемыми болевым синдромом или безболезненными. Сложившаяся ситуация терминологического многоголосья имеет под собой объективные и субъективные причины, обусловленные динамическими колебаниями состояния костного скелета растущего организма, несовершенством диагностических подходов, конъюнктурой рынка медицинских услуг.

Несмотря на существующие разночтения в интерпретации результатов исследования МПКТ, критериев постановки диагнозов ОП, большинство авторов подтверждают клиническую целесообразность использования устоявшейся терминологии применительно к пациентам детского возраста с ЗНО. Не вызывает сомнения тот факт, что у онкологических пациентов в подавляющем большинстве случаев имеет место вторичный характер ОП. Авторы склоняются к тому, что изолированное снижение МПКТ может иметь место без постановки диагноза ОП, а вот клиническая картина ОП зачастую сопровождается низкими параметрами МПКТ. При снижении МПКТ без переломов и появления симптомов ОП применяют термин «низкая МПК для данного возраста».

Термин хрупкость костей (fragility) является эквивалентом, обозначающим состояние повышенной частоты переломов вследствие нарушений микроархитектоники и МПКТ, и как результат изменения прочностных характеристик костной ткани. Клинические проявления хрупкости костной ткани у пациентов ЗНО не всегда подтверждаются результатами денситометрического обследования [6].

Остеонекроз (асептический) у пациентов ЗНО является достаточно распространенным изменением костной системы. Остеонекрозы по механизму своего развития схожи, но не полностью эквивалентны этиопатогенезу ОП. Снижение МПКТ является фактором риска остеонекрозов, в свою очередь, обнаружение остеонекроза у пациентов ЗНО является основанием для исключения снижения МПКТ и ОП.

Для кодирования по МКБ-10 ОП, снижения МПКТ по классификации МКБ-10 рекомендуется использование:

М 82.8-снижение минеральной плотности костной ткани остеопороз при других болезнях;

М 85.9- неуточненное нарушение плотности и структуры костей, указывающее на снижение их минеральной плотности (остеопению или риск остеопороза);

М 87.1 - лекарственный остеонекроз.

### **Клиническая симптоматика и диагностика**

ОП может протекать бессимптомно до первого перелома. Могут быть боли в спине, конечностях, деформации позвоночника (кифоз, снижение роста), нарушение походки, переломы при минимальной травме (чаще позвонки, пальцы, длинные трубчатые кости), замедление или задержка линейного роста. Диагностика ОП у детей основывается на сочетании данных МПКТ, результатах клинического обследования и истории переломов.

Физический осмотр ребенка с возможной хрупкостью костей должен быть сосредоточен на общей оценке состояния ребенка, его мобильности, а также симптомов, которые могут указывать на ОП. Например, наряду с общими антропометрическими параметрами, необходимо тщательно оценить состояние суставов, зубов, позвоночника и мышц. Диагноз ОП по своей природе является синтетическим, т.к. ни один анализ крови не может подтвердить диагноз ОП. Использование маркеров костного ремоделирования (МКР) в диагностике и мониторинге ОП у детей вызывает споры из-за проблем при разработке эталонных стандартов для нормальных значений. Но учитывая значимость диагностики ОП в группе пациентов ЗНО целесообразно использование МКР, в том числе и для мониторинга эффективности антирезорбтивной терапии.

Клинические проявления и диагностика

Алгоритм диагностики предусматривает:

- анализ жалоб: часто это болевой синдром с локализацией в крупных суставах, шее, спине; относительно низкий рост; нарушение осанки;
- изучение анамнеза болезни: наличие перенесенных переломов и факторов риска (ПОТ, отягощенный семейный анамнез, низкая ИМТ, ранее диагностированные нарушения костной структуры (снижение МПКТ, ОП, остеонекроз,);
- лабораторно-инструментальное обследование:
  - маркеры метаболизма костной ткани: витамин D (25-гидроксикальциферол), кальций (ионизированный и общий), альбумин, магний, фосфор; МКР: щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа), b-Cross laps (Бета-кросслапс); дополнительные тесты: парагормон, креатинин; кальций в суточной моче;
  - рентгенография используется для выявления переломов, деформаций позвонков;
  - денситометрия рентгеновская или ультразвуковая.

Основным инструментом определения МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Показатель Z сравнивает плотность кости пациента со средним показателем для его возраста и пола. T-критерий у детей не применяется. Показатели DXA Z -балл < -1,0 обозначают как остеопению (низкая МПКТ), а < -2,5 как остеопороз (значительно сниженная МПКТ). Международное общество клинической денситометрии (ISCD) рекомендует использовать термин «низкая МПКТ для хронологического возраста», когда z -балл МПКТ ниже -2,0. Диагностика ОП у детей и подростков помимо низкой МПКТ равного -2 учитывает наличие клинически значимого анамнеза переломов. Три и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет; два и более переломов длинных костей, если пациенту меньше 10 лет ; один и более компрессионных переломов позвонков, произошедшими без местного опухолевого поражения или высокоэнергетической травмы, независимо от Z-показателя МПКТ, указывают на ОП [7].

Проведение DXA у детей и подростков целесообразно проводить в поясничном отделе (L1-L4) позвоночника и зоне шеек бедренных костей. DXA всего тела у детей менее информативна.

Высокоразрешающая периферическая количественная компьютерная томография (ПКТ) — это относительно новый метод визуализации для оценки МПКТ. ПКТ лучевой и большеберцовой костей может предоставить информацию о геометрии костей и мышц, а также об объемной кортикальной и трабекулярной МПКТ. Потенциальная диагностическая ценность и клиническое применение количественной ПКТ для оценки состояния костной ткани у детей требуют дальнейшего исследования.

Количественная ультразвуковая денситометрия является многократно успешно апробированным альтернативным способом определения МПКТ [8]. Помимо очевидных достоинств метода существуют и очевидные недостатки, обусловленные низким уровнем стандартизации нормативных показателей. В настоящее время предпринимаются попытки разработать новые методики визуализации на основе УЗИ, например, радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия для точного определения МПКТ и хрупкости костей у детей.

Если пациенты при соблюдении врачебных рекомендаций не удерживают программируемый уровень витамина D и/или ОП принимает персистирующее течение, становится целесообразным проведение генетического тестирования имеющимися в

распоряжении клиники методиками с целью исключить наличие мутаций, определяющих структуру и соответственно функцию кальцитонина, коллагена, витамина Д; гены лактазной недостаточности отвечают за процессы усвоения кальция:

- кальцитониновый рецептор CALCR: C1377T (Pro447Leu)
- коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: Sp1-polymorphism (G2046T)
- коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: G-1997T тип I, альфа 1 COL1A1: 1663Ins/DelT
- коллаген тип I, альфа 1 COL1A1: 1663Ins/DelT
- лактаза LCT: T-13910C (C/T-13910)
- рецепторы витамина D VDR: b/B (BsmI Polymorphism; IVS10+283G>A).Пг

Многочисленные данные демонстрируют сильное влияние наследственности на вариации МПКТ. Подтверждение генетической предрасположенности к рефрактерному течению ОП диктует необходимость проведения персонализированной реабилитации по итогам междисциплинарного консилиума с обязательным учетом фактов семейной истории, тяжести клинической картины с подбором препаратов для антирезорбтивной терапии.

### Частота остеопенических состояний

Распространенность низкой МПКТ среди пац с ЗНО колеблется от 9% до 51%. В силу особенностей становления детской онкологии в мире самая многочисленная выборка пациентов с проявлениями ОП состоит преимущественно из пациентов ОЛЛ. При обследовании 542 пациентов, переживших в детстве лейкемию/лимфому в возрасте 15,5 лет и длительностью ремиссии 6 лет, 116 пациентов, сообщали о переломах после окончания ПОТ [9]. По мнению Rossi F. et al (2022) ОП встречаются у примерно 20–50% пациентов, переживших в детстве ЗНО [10]. ОП наблюдаются на всех стадиях заболевания ОЛЛ у детей: как при постановке диагноза, во время ПОТ и в течение 20 лет после окончания лечения [11].

В когорте из 845 участников исследования SJLIFE (ОЛЛ, ОМЛ) общая распространенность Z-баллов МПКТ  $\leq -2$  составила 5,7%, а распространенность Z-баллом от -1 до -2 — 23,8%, таким образом, только у 70,5% участников исследования Z-балл МПКТ находился в пределах нормы ( $> -1$ ). В совместном когортном исследовании детской больницы Сент-Джуд и голландских детей с ЗНО было установлено, что низкий рост, меньший вес, более молодой возраст, использование алкилирующих агентов и предшествующее облучение черепа и брюшной полости тесно связаны с низкой МПКТ (z-балл  $\leq -1$ ) [12].

Проявления ОП наиболее часто встречаются у пациентов с герминомами ЦНС и костными саркомами (табл.1).

Таблица 1. Частота остеопенических состояний у пациентов с новообразованиями по данным денситометрии в

п/п	Диагноз	Численность когорты	Возраст на момент заболевания лет	Возраст на момент обследования лет	Остеопения Z < -1	Остеопороз Z < - 2	Источники данных
1	ОЛЛ	24	6,8	23,4	нет данных	45,8 %	13
2	НХЛ/ЛХ	22/20	14.7	24.1/14,1	41,5/50%	нет данных	14

3	Герминомы ЦНС	28	11.5	23.1	67.9%	25.0%	15
4	Опухоли ЦНС	25	8.5	15.6	44%	20%	16
5	Опухоли ЦНС	16	5,3	14,2	32%	16	17
6	Опухоли почек	31	3.6	13.7	23.4%	16.1%	18
7	Костные саркомы	48	нет данных	31.0	64.5%	20.8%	19

### **Факторы риска развития остеопенических состояний у пациентов со злокачественными новообразованиями**

Риски ОП у пациентов, перенесших ЗНО в детском возрасте, формируются двумя основными группами воздействия: собственно опухолевым процессом и эффектами ПОТ за счет применения остеотоксических агентов [20].

#### **1. Прямое воздействие опухолевого процесса на развитие ОП**

- Гемобласты: опухолевые клетки могут инфильтрировать костную ткань, выделять провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), активирующие остеокласты и резорбцию кости.
- Опухоли ЦНС (краниофарингиома, глиома, герминомы и др.): могут вызывать гипоталамо-гипофизарную дисфункцию с дефицитом гормона роста и гонадотропинов, вторичный остеопороз.
- Гормонально-активные опухоли надпочечников: развитие ОП на фоне гиперкортицизма.
- Опухоли щитовидной и паращитовидной желез: тиреотоксикоз сопровождается дисбалансом за счет повышения содержания МКР резорбции пиридинолина, и снижения МКР образования кости – остеокальцина, ЩФ; гипотиреоз характеризуется снижением всех МКР; гиперпаратиреоз приводит к активации остеокластогенеза и функции остеокластов, что ведет к уменьшению костной массы и увеличивает риск переломов.
- Опухоли гонад (яичников/яичек) вызывают ОП вследствие гормонального дисбаланса. Эстрогены тормозят разрушение костей, а тестостерон стимулирует их рост. Дефицит гормонов ускоряет потерю массы костей, требуя ранней диагностики и проведения заместительной терапии.
- Опухоли костной системы: стимулируют активность остеокластов, опухоли могут замещать участок разрушенной кости своей массой, а также нарушать процессы минерализации и ремоделирования костей.

#### **2. Влияние противоопухолевой терапии**

##### **○ Химиотерапия**

- Глюкокортикоиды: основной агент с потенциалом индукции ОП; подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, в результате чего нарушают

репаративную фазу воспаления усиливают апоптоз остеоцитов и остеобластов, снижают всасывание кальция в кишечнике и увеличивают экскрецию с мочой. Дексаметазон, включенный в схемы лечения, имеет более неблагоприятное действие на костную ткань, чем эквивалентные дозы преднизолона [21]. Длительное применение супрафизиологических доз усиливает резорбцию костной ткани, подавляет костеобразование, приводя к выраженному снижению МПКТ и увеличивая риск развития низкотравматических переломов.

- Антиметаболиты (метотрексат, как антагонист фолиевой кислоты): высокие дозы напрямую токсичны для остеобластов за счет блокировки дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, вызывает метотрексат-индуцированную остеопатию, характеризующуюся снижением МПК, болями и стресс-переломами [22].
- Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид): вызывают гонадотоксичность с преждевременной недостаточностью яичников/тестисов и дефицитом половых гормонов; дозозависимый эффект на стромальные остеопрогениторные клетки костного мозга может способствовать развитию ОП, непосредственно повреждая остеобласты, вторичный синдром Фанкони.
- Антрациклины (даунорубин, эпирубин): могут влиять на костный метаболизм, вызывая изменения фосфорно-кальциевого обмена и провоцируя мягкий вторичный гиперпаратиреоз, способствуя таким образом развитию ОП, чаще у детей.
- Алклоиды барвинка (винкристин): уменьшают синтез коллагена I типа. Токсическая нейропатия усугубляет процессы ремоделирования костной ткани, а неврологические нарушения ведут к увеличению риска падений и переломов.
- Препараты платины (цисплатин, карбоплатин): могут накапливаться в корковом веществе почек, вызывая повреждение проксимальных канальцев, нередко приводя к электролитным нарушениям, в том числе острой и хронической гипомagneмией. Низкий магний в сыворотке крови вызывает дисфункцию  $H^+/K^+$ -АТФазы, регулирующей внеклеточный рН и работу фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы, участвующего в синтезе активной формы витамина D, индуцируя вторичный ОП [23].

○ **Лучевая терапия:**

- Краниальное облучение → дефицит гормона роста, гипогонадизм.
- Локальное воздействие на скелет → прямое повреждение на костный мозг, снижение синтеза остеобластов, ускорение процессов резорбции, трофические нарушения, влияющие на структуру костной ткани.
- Тотальное облучение тела (TOT) → токсичное политопное лучевое воздействие обуславливает высокий риск ОП и аваскулярного некроза.

- **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК):** Сочетание интенсивной химио- и лучевой терапии, длительного применения ГК, иммобилизации приводит как к снижению МПКТ, так и к развитию ОП и остеонекрозов.

3. **Общие факторы риска ОП:**

- Нутритивная недостаточность, дефицит витамина D и кальция.
- Снижение физической активности, иммобилизация.
- Хроническое воспаление без адекватного ответа на проводимую терапию.
- Задержка полового развития и низкий рост (дефицит СТГ).
- Генетическая предрасположенность относится к разряду не модифицируемых факторов риска: наличие фоновых состояний с повышенным риском развития ОП (дисплазия соединительной ткани, гипергомоцистеинемия, нейрофиброматоз, врожденные нейродегенеративные заболевания и др.); первичная рефрактерность к ОП протективным воздействиям.

#### 4. Профилактика и лечение

##### ○ Немедикаментозные вмешательства:

- **Питание:** Разнообразная и сбалансированная диета с достаточным количеством белка, микроэлементов и макроэлементов, витаминов D, A, C и K для здоровья костей.

Таблица 1. Ежедневные потребности в кальции и витамине D в зависимости от возраста [24]

Возраст	Кальций (мг)	25(OH)D
0–6 месяцев	200	400
6–12 месяцев	260	400
1–3 года	700	600
4–8 лет	1000	600
9–18 лет	1300	600

- **Физическая активность:** Дозированные физические нагрузки (ходьба, бег, подвижные игры, плавание) и силовые упражнения под контролем специалистов.
- **Физическая реабилитация** после завершения острой фазы лечения: учитывая то, что дефицит мышечной массы у пациентов ремиссии ЗНО связан с более низкими показателями МПКТ, рекомендованы вмешательства, направленные на повышение мышечной силы, способные улучшить ситуации связанную с ОП.
- **Медикаментозная терапия:**
- **Препараты первой линии:** препараты кальция (500-1300 мг/сут) и витамина D (600-2000 МЕ/сут, целевой уровень 25(OH)D > 30 нг/мл). Препараты D3 — это стандарт для повышения уровня витамина D, масляные капсулы или капли D3 с приемом во время еды. При проблемах с пищеварением показаны водорастворимые лекарственные формы D3 или липосомальная форма для лучшего всасывания. Обратите внимание на основу: масла кокоса, оливы – хорошие варианты; соевое масло – менее предпочтительное.

Пациентам старше 12 лет с выраженной хрупкостью костной ткани, генетически детерминированными вариантами резистентности к витамину D, хронической болезнью почек II и более степени, показан переход на синтетический аналог витамина D3 -альфакальцидол 0,25-2 мкг. Альфакальцидол жирорастворим и его биодоступность при приеме внутрь - около 100 %. После всасывания альфакальцидол метаболизируется в печени с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D3.

- **Бисфосфонаты** (синтетическими аналогами естественных регуляторов обмена кальция). Памидронат и золедроновая кислота (в/в) — наиболее изучены в

педиатрической онкологии. Алендронат, эпиндронат могут назначаться для приема per os в возрастных дозах.

- **Показания:** Симптоматические компрессионные переломы позвонков, патологические переломы длинных костей на фоне низкой МПКТ, ОП, остеонекроз, сильные боли в костях.
- **Эффект:** Подавление резорбции, увеличение МПКТ, снижение частоты переломов, уменьшение боли.
- **Особенности:** Риск остеонекроза челюсти и атипичных переломов бедра на фоне приема бисфосфонатов крайне низок у детей по сравнению со взрослыми.

При наличии показаний своевременное назначение бисфосфонатов является эффективным и безопасным методом лечения [25].

- **Деносумаб** (моноклональное антитело к RANKL) применяется у детей ограниченно, в основном при неэффективности или непереносимости бисфосфонатов. Требуется мониторинг из-за риска гипокальциемии и отсроченного "рикошетного" эффекта после отмены.
- **Коррекция эндокринных нарушений:**
  - Заместительная терапия гормоном роста при доказанном дефиците.
  - Заместительная терапия половыми гормонами при гипогонадизме в пубертатном возрасте.

#### ○ Долгосрочное наблюдение

- Все дети, перенесшие ЗНО, относятся к группе риска по ОП.
- Регулярная оценка роста, полового развития, питания, физической активности.
- Пациентам ЗНО с высокой степенью рисков ОП тестирование показателей МПКТ рекомендуют проводить на всех этапах наблюдения с целью проведения профилактики ОП препаратами витамина Д, кальцием.
- Мониторинг МПКТ, у пациентов без предшествующей истории ОП целесообразно начинать через 6 мес-12 месяцев после окончания ПОТ и продолжать с кратностью 1 раз в год первые 2 года наблюдения и затем 1 раз в 5 лет до передачи во взрослую сеть.
- Пациенты с ранее диагностированным снижением МПКТ, ОП и/или остеонекрозом наблюдаются 1 раз в 6 мес., проведение терапевтических мероприятий по показаниям.
- Пациенты со снижением МПКТ, ОП и/или остеонекрозом нуждаются в проведении персонализированных реабилитационных программ не реже 2 раз в год.
- Долгосрочное наблюдение у эндокринолога, педиатра, ортопеда и специалиста по поздним эффектам (реабилитолога).

## Заключение

ОП у детей, перенесших онкологические заболевания, — многофакторная проблема, требующая мультидисциплинарного подхода (онколог, педиатр, эндокринолог, ортопед, реабилитолог, нутрициолог). Активная профилактика (оптимизация питания, прием

витамина D, физические нагрузки) должна начинаться как можно раньше. Развивающийся скелет обладает огромным потенциалом для восстановления и изменения формы, поэтому раннее выявление переломов, оценка потенциала восстановления и лечение детей с ОП могут предотвратить будущие переломы, деформации и сколиоз, улучшить функцию и подвижность суставов, а также уменьшить боль.

Повышение осведомленности врачей общего звена и родителей о рисках ОП у пациентов ЗНО, а также направление к специалистам, обладающим надлежащими компетенциями, могут привести к раннему выявлению и лечению бессимптомных переломов и предотвращению дальнейшего повреждения костей. Учитывая, что практически все дети, перенесшие ЗНО находятся в группе риска по развитию ОП, необходимо пожизненное наблюдение для раннего выявления и коррекции нарушений костного здоровья костно-мышечной системы.

### **Литература:**

1. Cheung YT, Zhang H, Cai J, et al. Identifying Priorities for Harmonizing Guidelines for the Long-Term Surveillance of Childhood Cancer Survivors in the Chinese Children Cancer Group (CCCCG). *JCO Glob Oncol*. 2021 Feb;7:261-276. doi: 10.1200/GO.20.00534.
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: The iBoneFIT project. *J Sport Health Sci* 2024; 13:419-27. doi:10.1016/j.jshs.2024.01.003.
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 Jul 20;36(21):2206-2215. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7467.
4. Hightower L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthop Nurs*. 2000;19(5): 59–62. doi: 10.1097/00006416-200019050-00010.
5. 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; 37:2217–25. doi: 10.1200/JCO.18.01917.
6. Cannalire G, Biasucci G, Bertolini L, et al. Osteoporosis and Bone Fragility in Children: Diagnostic and Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2024 Aug 22;13(16):4951. doi: 10.3390/jcm13164951.
7. 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. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
8. 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. doi:10.14341/osteo12350.
9. 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 undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):202-210. doi: 10.1002/cncr.32512.

10. Rossi F, Tortora C, Paoletta M, et al. Osteoporosis in Childhood Cancer Survivors: Physiopathology, Prevention, Therapy and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 6;14(18):4349. doi: 10.3390/cancers14184349.
11. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2001;6(3):278-85. doi: 10.1634/theoncologist.6-3-278.
12. Van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(9):622–37. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00173-X.
13. Hoorweg-Nijman JJ, Kardos G, Roos JC, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Clinical endocrinology*. 1999;50(2):237–244.
14. Sala A, Talsma D, Webber C, et al. Bone mineral status after treatment of malignant lymphoma in childhood and adolescence. *European journal of cancer care*. 2007;16(4):373–379.
15. Kang MJ, Kim SM, Lee YA, et al. Risk factors for osteoporosis in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Osteoporos Int*. 2012;23(7):1921–1929.
16. Kvammen JA, Stensvold E, Godang K, et al. Bone mineral density and nutrition in long-term survivors of childhood brain tumors. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug; 50:162-169. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.05.025.
17. Odame I, Duckworth J, Talsma D, et al. Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(3):357–362.
18. Othman F, Guo CY, Webber C, et al. Osteopenia in survivors of Wilms tumor. *International journal of oncology*. 2002;20(4):827–833.
19. Holzer G, Krepler P, Koschat MA, et al. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85:231–237. doi: 10.1302/0301-620X.85B2.13257.
20. den Hoed MA, Klap BC, te Winkel ML, et al. Bone mineral density after childhood cancer in 346 long-term adult survivors of childhood cancer. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):521–9. doi: 10.1007/s00198-014-2878-z.
21. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300. doi: [https://doi.org/ 10.1016/j.pcl.2014.09.01](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.01).
22. Cohen A., Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos. Int*. 2003; 14:617–630. doi: 10.1007/s00198-003-1426-z.
23. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2):47-66.
24. Ciancia S., Högler W., Sackers RJB, et al. Остеопороз у детей и подростков: как лечить и контролировать? *Eur. J. Pediatr*. 2023;182:501–511. doi: 10.1007/s00431-022-04743-x.

25.Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарёва М.В. и др. Бисфосфонаты в лечении нарушений обмена кальция у детей: более 40 лет применения (лекция). Педиатрия. Восточная Европа. 2023;11(1): 130-140. doi 10.34883/PE.2023.11.1.012.

#### Список сокращений

ЗНО злокачественные новообразования

ПОТ противоопухолевая терапия

МПКТ минеральная плотность костной ткани

DXA двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

МРТ магнитно-резонансная томография

ПКТ периферическая количественная компьютерная томография