

Патология костно-мышечной системы у детей, излеченных от злокачественных новообразований

Остеопороз, остеонекроз, остеопения: диагностика, факторы риска, профилактика и лечение

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Актуальность: место патологии костно-мышечной системы

Патология костно-мышечной системы занимает одно из ключевых мест в структуре отдалённых последствий лечения злокачественных новообразований у детей. По данным международных исследований, **восемь приоритетных отдалённых последствий** определяют основную нагрузку на здоровье выживших.

№	Последствие
1	Остеонекроз
2	Остеопороз
3	Дисфункция левого желудочка
4	Вторичные опухоли головного мозга
5	Миелоидный лейкоз, связанный с лечением
6	Дисфункция гонад
7	Дефицит гормона роста
8	Нейрокогнитивные нарушения

Костные нарушения занимают первые две строчки приоритетного списка, что подчёркивает их клиническую значимость в долгосрочном наблюдении за онкологическими пациентами.

Патогенез костных нарушений

«Непосредственное воздействие опухолевого процесса и компонентов интенсивной противоопухолевой терапии являются факторами, которые нарушают метаболизм костной ткани»

Изменение состава кости

Нарушение микроархитектоники трабекулярной и кортикальной костной ткани под воздействием цитотоксических агентов и воспалительных медиаторов

Снижение МПКТ

Уменьшение минеральной плотности костной ткани ниже возрастной нормы, что нарушает достижение пиковой костной массы

Повышенная хрупкость

Снижение механической прочности скелета приводит к переломам при минимальных нагрузках, характерных для повседневной активности

Сопутствующая миопатия

Дефицит мышечной массы и силы ассоциирован с более низкой МПКТ и повышенным риском падений и переломов

Остеопороз как «педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями»

«Остеопороз рассматривается рядом специалистов как "педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями"» — Hightower L., 2000

Нарушение пиковой костной массы

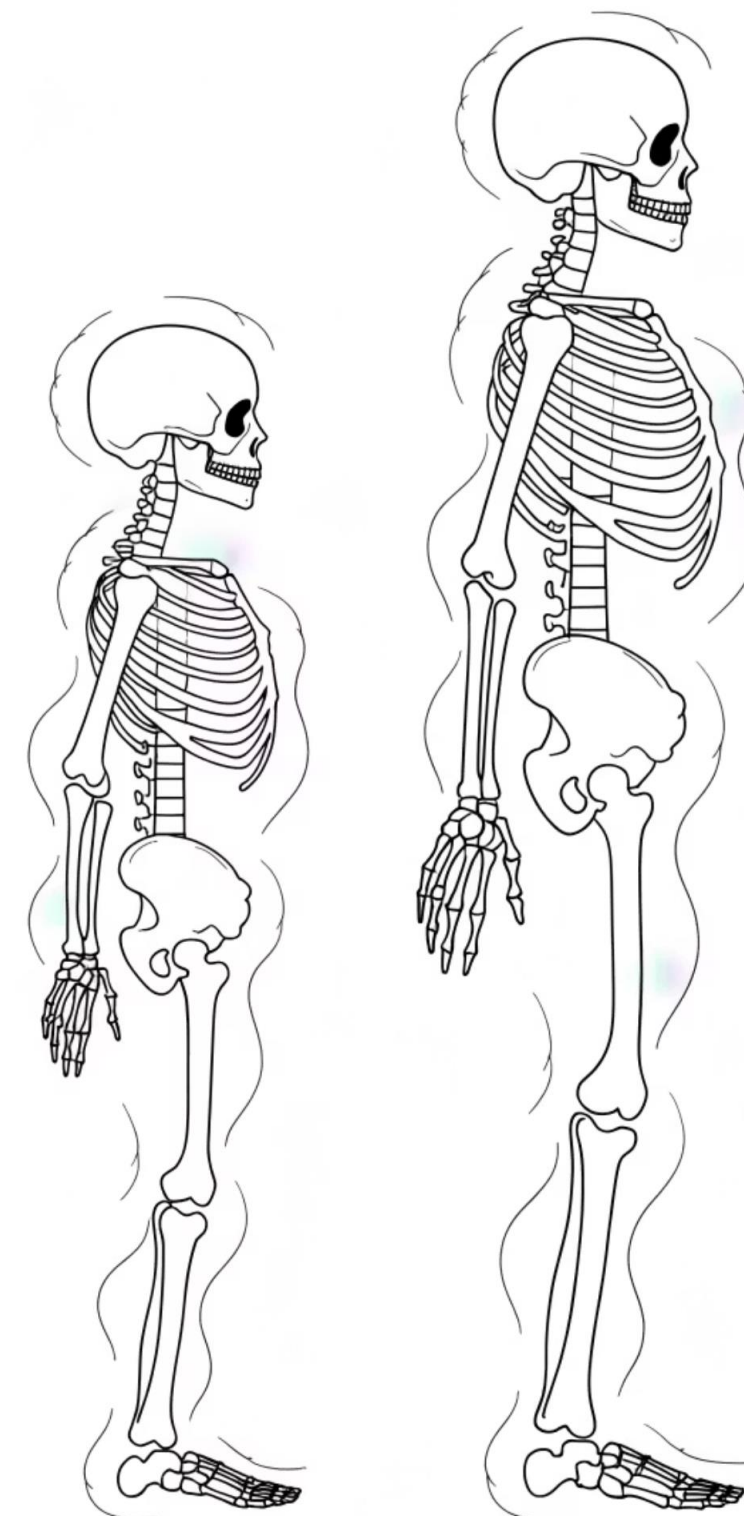
Изменения, развившиеся в детстве, препятствуют достижению пиковой МПКТ в подростковом и молодом взрослом возрасте — критическом периоде для формирования «костного резерва»

Ранняя манифестация у взрослых

Увеличивается риск манифестации остеопороза и его осложнений (переломов) в более раннем периоде взрослой жизни, чем в общей популяции

Высокая распространённость

Около **четверти всех лиц**, перенёвших в детстве злокачественные новообразования, имеют клинические проявления остеопороза



Диагностика: терминология и критерии

Термины и определения (ISCD)

Термин	Критерий
Норма	Z-балл > -1,0
Остеопения (низкая МПКТ)	Z-балл от -1,0 до -2,4; без переломов
Низкая МПКТ для возраста	Z-балл ниже -2,0
Остеопороз	Z-балл ≤ -2,5 + клинически значимые переломы
Хрупкость костей	Повышенная частота переломов при нарушении микроархитектоники

Диагностические критерии остеопороза у детей

Диагноз ставится при сочетании **низкой МПКТ (Z-балл ≤ -2)** по данным DXA и клинически значимого анамнеза переломов:

- 3 и более переломов длинных костей в возрасте до 19 лет
- 2 и более переломов длинных костей у детей до 10 лет
- 1 и более компрессионных переломов позвонков



Важно: T-критерий у детей не применяется! Используется только Z-балл.

Скрининг и инструментальная диагностика

Рекомендации по скринингу (Международная группа по гармонизации, 2021)

Время проведения	Исследование
Через 2–5 лет после окончания терапии	Исходная денситометрия <i>(всем пациентам, даже без симптомов)</i>
В возрасте 25 лет (пик костной массы)	Повторная денситометрия
Раньше указанных сроков	При наличии факторов риска

DXA — основной метод

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: зоны исследования — поясничный отдел (L1–L4) и шейки бедренных костей. DXA всего тела у детей менее информативна.

Альтернативные методы

HR-pQCT

Периферическая КТ: геометрия костей, объёмная МПКТ. Требуется дальнейшего изучения.

УЗ-денситометрия

Без ионизирующего излучения. Ограничение: низкий уровень стандартизации норм.

REMS

Радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия — перспективная методика определения МПКТ и хрупкости.

Алгоритм диагностики



Лабораторные маркеры

- Витамин D (25-гидроксикальциферол), целевой уровень >30 нг/мл
- Кальций (ионизированный и общий), альбумин, магний, фосфор
- Маркеры костного ремоделирования: щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP, b-Cross laps
- Паратгормон, креатинин, кальций в суточной моче

Коды МКБ-10

Код	Состояние
M82.8	Остеопороз при других болезнях
M85.9	Остеопения или риск остеопороза
M87.1	Лекарственный остеонекроз

Факторы риска: прямое воздействие опухоли и химиотерапии

Прямое воздействие опухолевого процесса

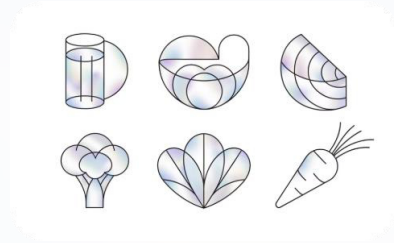
Тип опухоли	Механизм
Гемобласты	Инфильтрация кости, IL-1, IL-6, TNF- α
Опухоли ЦНС	Дефицит ГР и гонадотропинов
Опухоли надпочечников	Гиперкортицизм
Опухоли гонад	Дефицит эстрогенов/тестостерона
Опухоли костей	Стимуляция остеокластов

Влияние химиотерапии

Препарат	Механизм
Глюкокортикоиды (дексаметазон)	Апоптоз остеоцитов, снижение всасывания кальция
Метотрексат	Токсичность для остеобластов, метотрексат-индуцированная остеопатия
Алкилирующие агенты	Гонадотоксичность, синдром Фанкони
Антрациклины	Нарушение фосфорно-кальциевого обмена
Препараты платины	Гипомагниемия \rightarrow вторичный остеопороз
Винкристин	Снижение синтеза коллагена I типа, нейропатия

i Лучевая терапия (краниальное, локальное, ТОТ) и ТГСК дополнительно усиливают риск через дефицит гормона роста, гипогонадизм и длительное применение глюкокортикоидов.

Профилактика и лечение



Питание

- Разнообразная диета с достаточным белком, микро- и макроэлементами
- Витамины D, A, C и K
- Кальций: 700–1300 мг/сут (в зависимости от возраста)
- Целевой уровень $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл



Физическая активность

- Дозированные нагрузки: ходьба, бег, подвижные игры, плавание
- Силовые упражнения под контролем специалистов
- Физическая реабилитация для повышения мышечной силы
- Дефицит мышечной массы ассоциирован с более низкой МПКТ



Медикаментозная терапия

- Препараты кальция: 500–1300 мг/сут
- Витамин D3: 600–2000 МЕ/сут (масляные, водорастворимые, липосомальные формы)
- Альфакальцидол 0,25–2 мкг при резистентности или ХБП
- Бисфосфонаты: памидронат, золедроновая кислота, алендронат

❏ Деносумаб применяется ограниченно — при неэффективности или непереносимости бисфосфонатов, с обязательным мониторингом из-за риска гипокальциемии и рикошетного эффекта после отмены.

Долгосрочное наблюдение и междисциплинарный подход

Протокол мониторинга МПКТ

Группа пациентов	Кратность наблюдения
Все дети, перенёвшие ЗНО	Регулярная оценка роста, полового развития, питания, физической активности
Без предшествующего остеопороза	Начало мониторинга через 6–12 мес. после терапии; затем 1 раз в год (2 года), далее 1 раз в 5 лет
Со снижением МПКТ / остеопорозом / остеонекрозом	1 раз в 6 мес. + персонализированные реабилитационные программы ≥ 2 раз в год

Междисциплинарная команда

→ Онколог	→ Эндокринолог
Контроль основного заболевания, оценка рисков терапии	Гормональная коррекция, заместительная терапия ГР и половыми гормонами
→ Ортопед + Реабилитолог	→ Нутрициолог + Педиатр
Оценка скелета, лечение переломов, физическая реабилитация	Диета, нутритивная поддержка, общее наблюдение

Заключение

01

Значимость патологии

Патология костно-мышечной системы — одно из ведущих отдалённых последствий лечения ЗНО у детей. Остеонекроз и остеопороз занимают первые строки приоритетного списка.

02

Педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями

Изменения костей в детстве формируют риски для всей взрослой жизни. Около 25% выживших имеют проявления остеопороза.

03

Ранняя диагностика обязательна

Денситометрия через 2–5 лет после окончания лечения — всем пациентам, даже без симптомов. Мониторинг продолжается до достижения пика костной массы (25 лет).

04

Комплексная профилактика и лечение

Питание, физическая активность, препараты кальция и витамина D, бисфосфонаты, коррекция эндокринных нарушений — только в совокупности.

05

Мультидисциплинарный подход

Онколог, педиатр, эндокринолог, ортопед, реабилитолог и нутрициолог — ключ к эффективной долгосрочной помощи каждому ребёнку.

Литература

Часть 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.

Marmol-Perez A, 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.

Ness KK, 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.

Hightower L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthop Nurs*. 2000;19(5):59-62.

van Atteveld JE, et al. Prediction of low and very low bone mineral density among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2217-2225.

Cannalire G, et al. Osteoporosis and Bone Fragility in Children: Diagnostic and Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2024;13(16):4951.

Часть 2

Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. ISCD 2013 Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2014;17:219-224.

Ким Е.И., Голоунина О.О., Павлова М.Г. и др. Влияние терапии медуллобластомы на МПКТ. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(4):27-33.

Bloomhardt HM, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):202-210.

Rossi F, et al. Osteoporosis in Childhood Cancer Survivors: Physiopathology, Prevention, Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4349.

Haddy TB, et al. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2001;6(3):278-285.

Van Atteveld JE, et al. Bone mineral density surveillance for childhood cancer survivors. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):622-637.