

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 17, №4*

2018



УДК 616.71-007.234-006.6-053-08

## ОСОБЕННОСТИ СНИЖЕНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Крутикова Н.Ю., Юденкова О.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 241019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель** исследования – изучить особенности снижения костной прочности у детей, перенесших разные виды онкологического заболевания.

**Методика.** В ходе исследования осмотрено 271 ребенок в возрасте 5-15 лет, находившихся в ремиссии. Проанализированы их истории болезни, собран анамнез жизни и заболевания. Проведен объективный осмотр, произведен анализ заключений узких специалистов, а также инструментальное обследование состояния костной прочности методом количественного ультразвукового исследования.

**Результаты.** У детей, перенесших гематоонкологию, чаще выявлены переломы в анамнезе (20,9%), а также признаки парестезий (17,3%), чем у детей, перенесших нейроонкологию (5,8% и 9,4% соответственно). Установлено, что дети нейроонкологического профиля заболеваний имеют показатели костной прочности достоверно ниже, чем дети гематоонкологического профиля (соответственно 6,7%, z-score = -3,6±1,1 и 11,3%, z-score = -2,5±1,2, p=0,03). Выявлено, что пик снижения костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, регистрируется на втором году после окончания лечения.

**Заключение.** Зная закономерности снижения костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, необходимо проведение ранней диагностики и коррекции данного осложнения. Что поможет улучшить результаты лечения онкологического заболевания и повысит качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** дети, прочность костной ткани, онкологические заболевания

## URGENCY OF THE PROBLEM OF REDUCING THE STRENGTH OF BONES IN CHILDREN WITH ONCOPATHOLOGY

Krutikova N. Yu., Yudenkova O.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the features of bone loss in children who have had cancer.

**Methods.** During the study we examined 271 children aged 5-15 years who were in remission. We analyzed their case histories, history of life and disease. We performed objective examination, analysed the conclusions of narrow specialists. The level of bone strength was evaluated by quantitative ultrasound.

**Results.** Children who had hematooncology, had fractures in the anamnesis (20.9%) and paresthesia (17.3%) more often than children who had neurooncology (20.9% and 17.3% respectively). In children with neuro-oncological profile disease the indicators of bone strength are significantly lower than in children of the hematological profile (6.7%, z-score = -3.6±1.1 and 11.3%, z-score = -2.5±1.2, p=0.03, respectively). The greatest decrease in bone strength was observed in 2 years after the end of treatment.

**Conclusions.** Knowing the patterns of bone strength reduction in children who have had cancer, it is necessary to conduct early diagnosis and correction of this complication. That will help improve the results of treatment of cancer and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** children, bone strength, oncology

### Введение

В последние годы применение современных режимов терапии для детей с отдельными формами гемобластозов улучшило общую выживаемость пациентов до 95% [5]. Рост данных показателей делает актуальным изучение комплексной реабилитации детей с целью минимизации последствий

химиолучевого лечения. Агрессивная противоопухолевая терапия приводит в отдаленном периоде к углублению метаболических и структурных изменений в органах и тканях [8]. У подавляющего большинства детей после проведения специального лечения сохраняются изменения со стороны органов и систем различной степени выраженности. Это обусловлено тем, что химиолучевая терапия не только блокирует процессы бурного деления патологических клеток, но и вызывает необратимое повреждение и гибель клеток здоровых тканей. К сожалению, негативное влияние мощного лечения не может быть изолированным и затрагивает все органы и системы [1, 7].

Формирование костно-мышечной системы у детей сопровождается интенсивным ростом скелета, многократной перестройкой структуры костной ткани, накоплением пиковой костной массы, обуславливающей костную прочность в дальнейшем. Это способствует повышению чувствительности костно-мышечной системы к неблагоприятным воздействиям, в данном случае – к получаемой специфической терапии [4]. Также многие пациенты имеют патологию желудочно-кишечного тракта после специфической терапии (функциональные нарушения желудка, хронический гастродуоденит, дисфункцию билиарного тракта), что провоцирует еще большее нарушение всасывания минеральных веществ, а соответственно, к неспособности восстановления костной прочности. Интенсивное лечение ведет также к расстройству кальций-фосфорного гомеостаза и отклонениям от нормы маркеров ремоделирования костной ткани [6].

Дефицит костной прочности может приводить к различным последствиям. Это и системное заболевание скелета, влекущее повышение риска переломов (он увеличивается при уменьшении минеральной плотности кости на 13-23%), и риск развития остеопороза в будущем (остеопороз занимает 4-е место в России среди причин инвалидности и смертности населения) [3]. Другие патологические состояния и заболевания: системный остеопороз, мышечная гипотрофия, деформирующие дорсопатии (нарушение осанки и сколиоз), переломы, аваскулярный некроз, контрактуры суставов – могут усугублять развитие токсического поражения костной ткани под воздействием противоопухолевой терапии. Онкология сама по себе является причиной снижения костной прочности. Так как лейкозные клетки при инфильтрации костей секретируют паратиреоидный гормон и пептид, родственные паратиреоидному гормону, которые стимулируют резорбцию кальция из костной ткани [8].

Также различные группы химиотерапевтических препаратов (кортикостероиды, метотрексат, алкилирующие агенты) напрямую и косвенно влияют на дефицит костной прочности. Кортикостероиды ингибируют образование новой костной ткани, угнетая резорбцию остеокластов. Также они ингибируют  $1\alpha$ -гидроксилирование витамина D, что ведет к уменьшению усвоения кальция в кишечнике. Высокие дозы преднизона ( $\geq 20$  г/м<sup>2</sup>) являются фактором риска остеопении у пациентов со злокачественной лимфомой. Метотрексат супрессирует активность остеобластов, но стимулирует пополнение рядов остеокластов, поэтому формирование костной ткани замедляется, а ее резорбция ускоряется. Причем при превышении общей дозы метотрексата более 4 г/м<sup>2</sup> повышается риск остеопении и невозможности восстановления нормальной минеральной прочности костей после завершения терапии препаратом [2, 3, 9].

Целью исследования явилось изучить особенности снижения костной прочности у детей, перенесших разные виды онкологических заболеваний.

## Методика

В ходе исследования было осмотрено 271 ребенок в возрасте 5-15 лет, находившихся в ремиссии. Были проанализированы их истории болезни, собран анамнез жизни и заболевания. Состояние опорно-двигательной системы оценивали методом объективного осмотра, анализа заключений узких специалистов. Уровень костной прочности оценивался методом количественного ультразвукового исследования.

Скорость прохождения ультразвуковой волны вдоль кортикального слоя кости (Speed of sound – SOS) в абсолютных значениях (SOS, m/sec) или в виде интегрального показателя (SOSZ-score). Z-score выражается в единицах стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Z-score – это разница фактического значения SOS конкретного ребенка по отношению к величине SOS для данного возраста и пола референсной базы прибора. С целью исключения гипердиагностики случаев снижения прочности кости рекомендуется использовать национальные референсные базы. Нормальные показатели SOS колеблются от  $-1\sigma$  до  $+1\sigma$ . Если у ребенка имеет место снижение костной прочности ниже  $-1\sigma$  в двух точках, степень которого нарастает в течение года, или ниже  $-2\sigma$  хотя бы в одной точке, ребенку показано проведение углубленного обследования.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel for Windows 8. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы Me и верхнего и нижнего квартилей. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна-Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла.

### Результаты исследования и их обсуждение

По типу онкологии пациенты были разделены на следующие группы: 1-я – было перенесено гематоонкологическое заболевание (n=133, 49,1%), 2-я – нейроонкологическое (n=138, 50,9%). Пациенты, имевшие гематоонкологические диагнозы, получали специальную терапию: полихимиотерапию (n=118, 88,7%), комбинированную (n=13, 9,8%), комплексную (n=2, 1,5%). Пациенты, имевшие нейроонкологические диагнозы имели такие виды терапии, как: полихимиотерапия (n=9, 6,1%), оперативное лечение (n=39, 28,2%), комбинированное (n=33, 23,4%), комплексную (n=57, 42,2%). Признаки парестезии (жалобы на боли, чувство дискомфорта в конечностях, судороги, чувство «мурашек» в нижних конечностях, особенно в ночное время) чаще выявлялись у детей 1-й группы (n=23, 17,3%), чем у детей 2-й группы (n=13, 9,4%) (p<0,05). Установлено, что в анамнезе у детей, перенесших заболевания гематоонкологического профиля чаще наблюдались переломы (29 -20,8%), чем у детей нейроонкологического профиля (8-5,8%) (p<0,05). По результатам количественной ультрасонометрии, умеренное снижение костной прочности в конечностях чаще наблюдалось во 2-й группе (n=57, 41,3%, z-score= -1,6±0,6), чем в 1-й (n=38, 28,6%, z-score = -1,4±0,4, p=0,04). Выраженное снижение также чаще встречалось у детей, перенесших нейроонкологию (n=23, 16,7%, z-score= -3,6±1,1), чем у детей, перенесших гематоонкологию (N= 15, 11,3%, z-score= -2,5±1) (p=0,03). Установлено, что пик снижения костной прочности, в зависимости от длительности ремиссии пациентов. На рисунке показано снижение показателей z-score на втором году ремиссии.

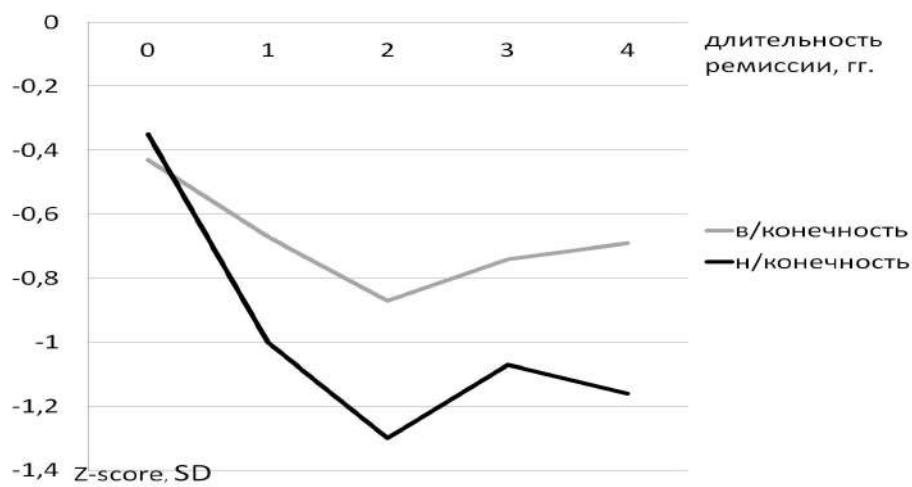


Рис. Нарушение формирования костной ткани в зависимости от длительности ремиссии. 1-я группа – верхняя конечность, 2-я группа – нижняя конечность

У детей крайне выражена чувствительность костно-мышечной системы в период её формирования к неблагоприятным факторам среды [4, 6]. В нашем исследовании видно, что в случае детей, перенесших онкологию, действующим отрицательным фактором являлась специфическая терапия, которая влияла перестройку структуры костной ткани, накопление пиковой костной массы, что обусловило снижение костной прочности у детей в период ремиссии. Согласно данным литературы [9], второй год после окончания специфического лечения онкологического заболевания, является наиболее критичным периодом выявления нарушений минерализации костной ткани. Это подтверждается нашими данными (рис.).

## Заключение

У детей, перенесших гематоонкологию, чаще выявлены переломы в анамнезе (20,9%), а также признаки парестезий (17,3%), чем у детей, перенесших нейроонкологию (5,8% и 9,4% соответственно). Установлено, что дети нейроонкологического профиля заболеваний имеют показатели костной прочности достоверно ниже, чем дети гематоонкологического профиля (соответственно 6,7%, z-score = -3,6±1,1 и 11,3%, z-score = -2,5±1,2, p=0,03). Выявлено снижение костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, особенно на втором году после окончания лечения. Ранняя диагностика и лечение осложнений со стороны костно-мышечной системы, мультидисциплинарная реабилитация данных пациентов – главные факторы улучшения результатов лечения, коррекции сопутствующей патологии, повышения качества жизни и снижения инвалидизации детей, излеченных от злокачественных новообразований. Своевременно начатая реабилитация может обеспечить снижение преждевременной смертности излеченных в детстве молодых людей и взрослых от осложнений противоопухолевой терапии.

## Литература (references)

1. Жуковская Е.В., Спичак И.И. Метаболический синдром у детей и подростков со злокачественными новообразованиями // Онкопедиатрия. – 2015. – Т.2, №3. – С. 266-267. [Joukovskaja E.V., Spichak I.I. // *Onkopediatriya*. Oncopediatrics. – 2015. – N3. – P. 266-267. (in Russian)]
2. Крутикова Н. Ю. Роль количественной ультрасонометрии в оценке возрастных показателей костной прочности у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т.7, №1. – С. 11-16. [Krutikova N.Yu. // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. Practical Pediatrics. – 2012. – N1. – P 11-16. (in Russian)]
3. Свешников А. А., Астапенков Д. С. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов // Гений ортопедии. – 2010. – №2. – С. 85-90. [Sveshnikov A.A., Astapenkov D.S. // *Genij ortopedii*. Genius of orthopedics. – 2010. – N2. – P 85-90. (in Russian)]
4. Смирнов Д.С., Карпова М.И., Спичак И.И. и др. Оценка состояния периферической нервной системы с помощью стимуляционной электромиографии у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию винкристином // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т.6, №3. – С. 58-59. [Smirnov D.S., Karpova M.I., Spichak I.I. *Nervno-myshechnye bolezni*. Neuromuscular diseases. – 2016. – N3. – P. 58-59. (in Russian)]
5. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями // Вестник восстановительной медицины. – 2015. - №1. - С. 7-15 [Tseytlin G.Y., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. // *Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny*. Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2015. – N1. – P. 7-15. (in Russian)]
6. Bellini G., Di Pinto D., Tortora C. et al. The Role of Mifamurtide in Chemotherapy-induced Osteoporosis of Children with Osteosarcoma [Electronic resource] // *Current Cancer Drug Targets*. – 2017. – V.7, N7. – P. 650-656.
7. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. et al. Approach for Classification and Severity grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort [Electronic resource] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2016. – URL: 10.1158/10559965.EPI-16-0812.
8. Meadows A.T., Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequelae in survivors of childhood cancer // *Status of the curability of childhood cancer* / Ed. by V. Eysp, M. Sullivan. – New York: Raven Press, 1980. – P. 263-276.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer. – Edinburgh: SIGN, 2013. (SIGN publication no. 132)

## Информация об авторах

Крутикова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krutnad@mail.ru

Юденкова Ольга Андреевна – клинический ординатор кафедры физической культуры, ЛФК и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olya.tikhonova.sm@gmail.com