

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ



© Е.И. Ким^{1*}, О.О. Голоунина², М.Г. Павлова², А.Е. Юдина², В.В. Фадеев²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Медуллобластома – наиболее распространенная злокачественная опухоль задней черепной ямки детского возраста. Комплексный подход к лечению, включающий операцию, полихимиотерапию и лучевую терапию, существенно увеличивает выживаемость пациентов. Однако это неизбежно приводит к развитию различных отдаленных последствий со стороны эндокринной системы, в том числе оказывает негативное влияние на костную ткань. Снижение скорости линейного роста, низкий конечный рост, недостаточный набор пиковой костной массы – хорошо известные отдаленные последствия лечения. В обзоре на основании данных российских и зарубежных исследователей, а также собственного опыта представлены эндокринные последствия терапии злокачественных опухолей центральной нервной системы в детском и подростковом возрасте, обобщены факторы риска развития различных нарушений со стороны эндокринной системы, проанализированы многочисленные причины, влияющие на рост и развитие кости и приводящие к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Отдельное внимание в обзоре уделяется оценке МПКТ в группе пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском и подростковом возрасте и химиолучевую терапию, обсуждаются вопросы диагностики, профилактики и лечения системного остеопороза у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли головного мозга; медуллобластома; лучевая терапия; краниоспинальное облучение; отдаленные последствия; минеральная плотность костной ткани; остеопороз

EFFECT OF COMPLEX THERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE ON BONE MINERAL DENSITY

© Ekaterina I. Kim^{1*}, Olga O. Golounina², Maria G. Pavlova², Alla E. Yudina², Valentin V. Fadeev²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Medulloblastoma is the most common childhood malignant tumor of the posterior cranial fossa. A comprehensive treatment approach, including surgery, polychemotherapy and radiation therapy, inevitably leads to the development of various long-term consequences from the endocrine system, including a negative impact on bone tissue. Reduced linear growth rate, low adult height and low peak bone mass are well-known long-term effects of treatment. Based on data from Russian and foreign researchers, as well as our own experience, this review presents the endocrine consequences of treatment of malignant tumors of the central nervous system in childhood and adolescence, and summarizes the risk factors for various endocrine system disorders, including a decrease in bone mineral density (BMD). The review pays special attention to the assessment of BMD in a group of patients who have had cancer in childhood and adolescence and have undergone complex treatment, as well as the prevention and treatment of osteoporosis in children.

KEYWORDS: brain tumors; medulloblastoma; radiation therapy; craniospinal irradiation; long-term effects; bone mineral density; osteoporosis

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост онкологических заболеваний – одна из тенденций XXI в. Согласно имеющимся данным статистики, за 2017 г. в РФ распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0–17 лет составила 88,1 случая на 100 000 детского населения. По сравнению с 2016 г. этот показатель вырос на 7,6% (2016 г. – 81,9 на 100 000) [1]. Постоянное совершенствование методов лечения и реабилитации

позволило значительно увеличить выживаемость пациентов. По данным American Cancer Society, 5-летняя выживаемость детей после онкологических заболеваний в 2007–2013 гг. увеличилась до 84% [2].

В структуре ЗНО детского населения лидирующую позицию занимают гемобластозы. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) находятся на втором месте. Первичные опухоли ЦНС различаются по клеточному составу, степени злокачественности, клиническим проявлениям, но имеют общее происхождение из тканей



ЦНС. Прогноз выживаемости напрямую зависит от гистологического типа образования, возраста и состояния пациента [3, 4]. Наиболее распространены опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ): астроцитомы, медуллобластомы (МБ) и опухоли ствола мозга – глиомы [5]. Первое место по частоте встречаемости у детей занимают медуллобластомы (15–20% от всех первичных образований ЦНС). Пик заболеваемости приходится на возраст 3–6 лет [6]. Соотношение девочек и мальчиков составляет 1,1:1,7 [7].

В начале XX в. единственным методом лечения МБ было ее хирургическое удаление. Внедрение современных протоколов в 1990-х гг. способствовало значительному увеличению выживаемости, особенно в группе высокого риска. По данным различных исследований, средняя 5-летняя выживаемость в группе стандартного риска составляет от 80% до 88% [8, 9], в группе высокого риска – 60–70% [10]. На сегодняшний день терапия злокачественных опухолей ЦНС включает операцию, полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ) – краниальное облучение (КО) или краниоспинальное облучение (КСО). В последние годы в РФ используются протоколы HIT-MED-2014, HIT-2000/2008, HIT-REZ-2005, CLDE225C2301, M-2000, а наиболее эффективные и применяемые химиопрепараты – циклофосфамид, цисплатин и винкристин [11].

При КСО на головной и спинной мозг приходится доза 36 Гр, дополнительно пациент получает буст на ложе опухоли ЗЧЯ в суммарной дозе до 56 Гр [12]. Приблизительно 80% (73,9–84,4%) всех пациентов с опухолями головы и шеи подвергаются лучевой терапии минимум один раз в течение заболевания [13]. Подобная терапия имеет ряд нежелательных явлений со стороны эндокринной системы (до 96% случаев), в том числе снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). В большей степени это связано с ионизирующим излучением и цитотоксичностью препаратов, используемых при проведении ПХТ [14].

ОТДАЛЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Сочетание хирургического лечения, ПХТ, КО или КСО приводит к широкому спектру патологий со стороны эндокринной системы (табл. 1). Лучевая терапия оказывает повреждающее действие на гипоталамус и гипофиз, увеличивая в 86 раз риск развития гипопитуитаризма (при облучении в дозе свыше 35 Гр) либо пангипопитуитаризма (>45 Гр) [15], в то время как комбинация КСО и ПХТ поражает периферические эндокринные железы. Выраженность гормонального дефицита и степень тяжести зависят от суммарной дозы и области облучения, возраста пациента на момент лечения [16].

По результатам исследования Brignardello E. и соавт. [17] с участием 310 взрослых, наблюдавшихся в среднем в течение 16 лет после постановки диагноза онкологического заболевания в детстве, кумулятивная частота эндокринных поздних эффектов постоянно увеличивалась с течением времени. Наиболее частыми эндокринными расстройствами оказались первичный гипогонадизм (13,33% мужчин и 21,54% женщин), первичный гипотиреоз (17,74%), соматотропная недостаточность (16,13%). Почти во всех случа-

ях (92%) дефицита гормона роста (ГР) пациенты были подвержены лучевой терапии с облучением головы в дозах от 12 до 64 Гр.

Одним из наиболее радиочувствительных органов в организме является щитовидная железа. После облучения области головы и шеи, а также при спинальном облучении гораздо чаще встречаются такие состояния, как тиреотоксикоз, гипотиреоз, узловые образования, по сравнению со здоровой популяцией [16]. Распространенность гипотиреоза у пациентов, получивших КСО, составляет 40–60%, у пациентов после КО – 6–7% [18]. Центральный гипотиреоз встречается редко и, как правило, после облучения гипоталамо-гипофизарной области в дозах, превышающих 30 Гр, однако первичный гипотиреоз диагностируется гораздо чаще – в 15,3% случаях после комплексной терапии опухолей ЦНС в детском возрасте [17]. По данным Taylor A.J. и соавт. [19], относительный риск развития рака щитовидной железы после ЛТ на область головы и шеи достигает 18%.

КО в дозе свыше 30 Гр может индуцировать развитие вторичной надпочечниковой недостаточности. С увеличением времени после лечения частота развития данного осложнения заметно возрастает [20].

Преждевременное половое созревание у обоих полов в равной степени может наступить при использовании ЛТ в суммарной дозе 30–50 Гр, в то время как ПХТ приводит к повреждению гонад с развитием первичного гипогонадизма и бесплодия [21].

Нередко в комплексной терапии опухолей головного мозга при нарастающем неврологическом дефиците и признаках внутричерепной гипертензии применяются глюкокортикоидные препараты (ГК). Лечение ГК в больших дозах ингибирует секрецию соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и тестостерона, приводит к развитию ожирения, инсулинорезистентности, сахарному диабету, снижению МПКТ.

ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МПКТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Одним из осложнений комплексного лечения опухолей ЦНС является снижение МПКТ, что представляет собой сложную многофакторную проблему, требующую своевременного выявления и лечения. Точный механизм радиационно-индуцированной остеопении не известен, однако большой вклад вносят дефицит СТГ, половых и тиреоидных гормонов, витамина D, снижение потребления и всасывания кальция, недостаточная физическая активность, а также прямое цитотоксическое воздействие используемых химиопрепаратов [22]. По данным Nyoung S.C. и соавт. [23], исходные показатели возраста, пола, уровня витамина D в сыворотке крови до начала лечения являются статистически значимыми факторами, определяющими МПКТ у детей.

В детском возрасте СТГ стимулирует развитие эпифизарного хряща, воздействуя на хондроциты посредством местного увеличения инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), активирует периостальный рост, повышает костный обмен, активируя остеобласты, содержащие рецепторы к СТГ и ИФР-1. Химиотерапевтические препараты снижают продукцию ИФР-1 в печени, а также нару-

Таблица 1. Отдаленные последствия комбинированного и комплексного лечения опухолей задней черепной ямки, подходы к диагностике и лечению.

Эндокринные нарушения	Группа риска	Лабораторные методы исследования	Подходы к лечению
АКТГ-дефицит	КО ≥ 30 Гр	1. Свободный кортизол в суточной моче 2. Стимуляционные тесты с инсулиновой гипогликемией	Гидрокортизон
СТГ-дефицит	КО, КСО ≥ 30 Гр 18–24 Гр (изолированный СТГ-дефицит) Детский возраст Облучение гипоталамо-гипофизарной области Облучение всего тела (TBI)	1. Определение ИФР-1 2. Стимуляционные тесты (тест с инсулиновой гипогликемией)	Рекомбинантный человеческий гормон роста: 25–35 мкг/кг в сутки (0,07–0,1 МЕ/кг в сутки) подкожно на ночь. Лечение продолжают до полового созревания и/или до закрытия зон роста костей.
ТТГ-дефицит	КО ≥ 40 Гр Детский возраст Применение алкилирующих агентов Облучение гипоталамо-гипофизарной области Облучение всего тела (TBI)	Определения уровня T_4 свободного	Левотироксин натрия
Гипогонадотропный гипогонадизм	КО ≥ 30 Гр КСО ≥ 35 Гр Детский возраст Применение алкилирующих агентов	Определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола (у лиц женского пола), тестостерона (у лиц мужского пола)	Индивидуальный подбор заместительной терапии через 2 года стойкой ремиссии по согласованию с нейроонкологами. В среднем у девочек – с 12–13 лет, у мальчиков – с 13–15 лет в целях имитации физиологического пубертата и предупреждения преждевременного закрытия зон роста костей
Преждевременное половое созревание	≥ 18 –24 Гр (Ж) ≥ 25 –50 Гр (М/Ж) Женский пол Детский возраст	1. Определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола (у лиц женского пола), тестостерона (у лиц мужского пола) 2. Определение костного возраста на основании рентгенографии недоминантной кисти и лучезапястного сустава 3. Оценка объема гонад (у лиц мужского пола) 4. УЗИ органов малого таза (у лиц женского пола)	Пролонгированные аналоги люлиберина – трипторелин, лейпрорелин – назначают 1 раз в месяц в дозе 1,875 мг для детей массой тела <15 кг и 3,75 мг – для детей массой тела >15 кг. Лечение проводят до достижения пубертатного возраста (10–12 лет у девочек, 11–13 лет у мальчиков)
Метаболические нарушения	Облучения гипоталамуса в дозе ≥ 50 Гр Вовлечение диэнцефальных структур Женский пол Детский возраст (>6 лет) Прием больших доз ГК в период ПХТ	1. Определение HbA_{1c} 2. Пероральный глюкозотолерантный тест 3. Измерение ИМТ 4. Определение триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП 5. Контроль АД	-
Снижение МПКТ	Гипогонадизм Применение алкилирующих агентов Большие дозы ГК	1. Определение МПКТ методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-rays absorptiometry – DXA) 2. Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции (Th4–L5)	1. Препараты кальция, витамин D 2. При наличии зарегистрированных низкотравматических переломов в анамнезе, Z-критерии <-2SD по данным DXA возможно рассмотрение вопроса о назначении бисфосфонатов (БФ).

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

шают его влияние на ростовую пластинку. Дефицит СТГ у детей приводит к снижению костной массы, уменьшению отношения ИФР-1/ИФРСБ-3 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста). Одновременно с этим наблюдается снижение маркеров костеобразования – остеокальцина, N-концевого проколлагена I типа, отмечается низкое содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, значительное отставание костного возраста [24].

Дети, подвергшиеся облучению до 5 лет, имеют высокий риск низкорослости. Исследования показали, что КО в дозе 24 Гр приводит к снижению роста примерно на 5–10 см [25]. Тяжелая задержка роста среди больных после комплексного лечения опухолей головного мозга встречается более чем в 50% случаях при дозах облучения свыше 30 Гр на гипоталамо-гипофизарную ось. По данным литературы, конечный рост девочек и мальчиков без терапии гормоном роста составляет 145 см и 155 см соответственно [26]. Кроме того, преждевременное половое созревание, нередко встречающееся у данных больных, сопряжено с ранним закрытием ростовых зон, что также отражается на конечном росте.

Помимо СТГ-дефицита, примерно у 30–60% взрослых женщин, перенесших лучевую и интенсивную химиотерапию, наблюдаются необратимая недостаточность яичников и раннее наступление менопаузы, что усиливает резорбцию костной ткани [27]. В пубертатном периоде половые стероиды принимают активное участие в моделировании и ремоделировании костной ткани, играют важную роль в формировании пиковой костной массы. Эстрогены также необходимы для замыкания зон роста эпифизов. Гормональные нарушения не только повышают резорбцию костной ткани, но и могут снижать способность клеток костной ткани к обеспечению максимального остеогенеза в подростковый период. Отсутствие должного уровня половых стероидов в пубертате не дает стимула к росту кортикального слоя кости и вызывает нарушение формирования ее трабекулярной части. Очевидно, что у мальчиков и девочек с гипогонадизмом нарушается набор пиковой костной массы, приводя к снижению МПКТ во взрослом возрасте.

Большинство схем лечения онкологических заболеваний включают препараты, которые при системном применении оказывают токсический эффект на костную ткань и приводят к развитию остеопороза. Лучевая терапия непосредственно вызывает локальные потери костной массы и повреждение костного мозга. Системная гормональная и химиотерапия обуславливают разрежение костной ткани в целом [28]. Любая химиотерапия, индуцирующая вторичный гипогонадизм, может привести к развитию тяжелых форм остеопороза. Экспериментальные исследования постлучевых воздействий на костную ткань свидетельствуют о замедлении процессов остеогенеза, резком уменьшении количества остеобластов и остеоцитов, снижении интенсивности кровоснабжения, развитии некротических изменений у животных, получивших дозу облучения 50 Гр и выше. Гистологические исследования костной ткани демонстрируют значительное снижение роста гемопоэтических клеток и замещение их адипоцитами [29].

В число явных токсичных препаратов входят циклофосфамид, прокарбазин, мелфалан, кармустин, ломустин, цисплатин, этопозид. Циклофосфан оказывает

дозозависимый эффект на стромальные остеопрогениторные клетки костного мозга и может способствовать развитию остеопении, непосредственно повреждая остеобласты [30]. Наиболее восприимчивой к воздействию цитотоксических агентов является трабекулярная костная ткань вследствие более высокого уровня метаболизма [31]. В основном диагностируются переломы позвонков, ребер и эпифизов длинных трубчатых костей [32]. Степень деструкции и потери костной массы во многом зависит от интервалов между курсами химиотерапии. Выраженность костных потерь также коррелирует с продолжительностью лечения.

В протоколах лечения опухолей головного мозга используются соединения платины. Наиболее распространен цисплатин, который может накапливаться в корковом веществе почек, вызывая повреждение проксимальных канальцев, нередко приводя к электролитным нарушениям, в том числе острой и хронической гипомagneмии. Низкий магний в сыворотке крови вызывает дисфункцию H^+/K^+ -АТФазы, регулирующей внеклеточный pH и работу фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в синтезе активной формы витамина D [33].

Изофосфамид также ассоциируется с нефротоксичностью. Повреждающим действием обладает его метаболит – хлорацетальдегид, образующийся в клетках канальцев почек. Хлорацетальдегид подавляет работу дыхательной цепи в митохондриях, снижая внутриклеточный глутатион и АТФ, тем самым индуцируя клеточную гибель. Изофосфамид также повреждает собирательные трубочки, что ведет к глюкозурии, гипофосфатемии и гиперкальциурии, экскреции электролитов, аминокислот и белков с небольшим молекулярным весом. Данные комплексные нарушения лежат в основе формирования клинической картины остеомалации. Наиболее распространенное и часто встречающееся осложнение у детей – синдром Фанкони, который в долгосрочной перспективе может привести к рахиту и замедлению роста [34].

Другие химиотерапевтические агенты, такие как винкристин, даунорубин, этопозид и аспарагиназа уменьшают синтез коллагена I типа. Винкристин также вызывает неврологические нарушения, что ведет к увеличению риска падений и переломов. ГК подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, в результате чего нарушают репаративную фазу воспаления. Дексаметазон, включенный в схемы лечения, имеет более неблагоприятное действие на костную ткань, чем эквивалентные дозы преднизолона [35]. Длительное применение супрафизиологических доз усиливает резорбцию костной ткани, подавляет костеобразование, приводя к выраженному снижению МПКТ и увеличивая риск развития низкотравматических переломов.

ДИАГНОСТИКА

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-rays absorptiometry – DXA) – широко используемый метод измерения МПКТ. Диагностика низкой костной массы основывается на критериях ВОЗ, определяющих пороговый уровень остеопороза и начала специфической терапии. Определение остеопороза ВОЗ основано на сравнении МПКТ со средним значением для того возраста, когда МПКТ в данном участке скелета

достигает максимума – к 25–30 годам (Т-критерий). Критерии были разработаны для диагностики низкой костной массы у женщин в постменопаузе. В этой группе Т-критерий имеет корреляцию с риском переломов, который увеличивается с возрастом.

При проведении DXA у женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей используется сравнение с возрастной нормой (Z-критерий). В 2013 г. Международное общество клинической денситометрии рекомендовало устанавливать диагноз остеопороза в детском возрасте при наличии как минимум одного компрессионного перелома тела позвонка в анамнезе независимо от показателей DXA или при снижении МПК на 2 и более стандартных отклонения (SD) по Z-критерию, измеренному DXA, и наличии клинически значимых переломов крупных костей скелета (2 и более перелома длинных трубчатых костей в возрасте до 10 лет или 3 и более перелома в возрасте 10–19 лет) [36]. «Снижение костной массы относительно возрастной нормы» – наиболее предпочтительный термин для оценки результатов денситометрии у детей, когда Z-критерий $\leq -2,0$. Термин «остеопороз» в данной возрастной группе некорректен и не должен употребляться при интерпретации результатов DXA, если в анамнезе отсутствуют низкотравматические переломы крупных костей скелета.

Однако в группе пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте и подвергшихся комплексному лечению, нельзя провести корреляцию между хронологическим возрастом и средним значением МПКТ для данного возраста вследствие недостаточного набора пика костной массы на момент лечения [37]. В норме костная масса достигает пика примерно в 25–30 лет [38], пик заболеваемости опухолями ЦНС приходится на возраст 2–7 лет [39], острым лимфобластным лейкозом – 2–6 лет [40]. Недостаточное накопление костной массы в первые 20 лет жизни может привести к раннему развитию остеопороза и, как следствие, низкотравматическим переломам во взрослом возрасте. Если уровень костной массы в подростковом возрасте ниже нормы на 5–10%, риск перелома шейки бедра в пожилом возрасте возрастает почти на 50% [41]. Таким образом, более половины пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте и подвергшихся комплексному лечению, входят в группу риска по развитию тяжелых осложнений остеопороза в будущем. В то же время повышение пиковой костной массы на 1 SD ведет к снижению риска переломов в пожилом возрасте на 45% [41]. На основании вышеизложенного, своевременная диагностика, профилактика и, при необходимости, лечение могут значительно уменьшить данные риски.

В последнее время количественное ультразвуковое исследование (КУЗИ) костной ткани развивается во вполне приемлемую, недорогую и доступную альтернативу измерения МПКТ при DXA, позволяющую выявлять остеопороз и прогнозировать риск переломов. Одновременное использование КУЗИ и клинических факторов риска позволяет идентифицировать пациентов с достаточно высокой вероятностью остеопоротического перелома, у которых требуется назначение соответствующего лечения. Однако официальных рекомендаций Международного общества клинической денситометрии по применению КУЗИ у детей на сегодняшний день не разработано. Использование в педиатрической практике перифе-

рической количественной компьютерной томографии (pQCT), позволяющей, в отличие от DXA, оценить не только плотность, но и геометрию кости, необоснованно ввиду высокого уровня ионизирующей радиации при проведении данного исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Коррекция сниженной МПКТ у детей и подростков является одной из наиболее сложных проблем в педиатрии. В настоящее время нет официальных рекомендаций по скринингу и лечению остеопороза у детей, в том числе после комплексного лечения опухолей головного мозга. Существующая медикаментозная терапия имеет низкую доказательную базу по критериям безопасности и эффективности у молодых пациентов, так как большинство препаратов были разработаны и апробированы на популяции пациентов с постменопаузальным остеопорозом.

Зарегистрированные для лечения остеопороза препараты (БФ, терипаратид и деносумаб) рекомендованы для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПКТ у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остеопорозом и глюкокортикоидным остеопорозом. К тому же возраст до 18 лет является одним из противопоказаний для назначения БФ, а незакрытые зоны роста и облучение в анамнезе – для назначения терипаратида.

Несомненно, данным пациентам необходимы своевременная диагностика гипогонадизма и остеопении/остеопороза, проведение профилактического лечения (препараты кальция и витамина D) в период ЛТ и ПХТ и сразу после ее окончания, своевременное назначение заместительной терапии гипогонадизма по согласованию с нейроонкологами через 1–2 года стойкой ремиссии, а также дефицита СТГ генно-инженерными препаратами до закрытия ростовых зон у детей. Крайне важна оптимизация питания и физической активности.

Через 2 года после окончания терапии необходимо исследовать костную плотность методом DXA. При выраженном снижении МПКТ по Z-критерию больного необходимо направить к эндокринологу в специализированный центр [42]. В случаях значительного снижения МПКТ, наличия зарегистрированного как минимум одного низкотравматического перелома в анамнезе в совокупности с другими факторами риска возможно рассмотрение вопроса о назначении БФ. Учитывая, что у пациентов с опухолями ЗЧЯ нарушены статика и координация, в сочетании с низкой МПКТ такие пациенты подвержены риску множественных переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после комплексного лечения злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте недооценивается проблема снижения МПКТ. Введение обязательного измерения костной плотности в рамках первичной диагностики опухолей позволит избежать в будущем развития низкотравматических переломов. В зависимости от показателей МПКТ стоит на ранних этапах начинать профилактическое лечение. Выбор препарата, доза, продолжительность и интервалы между приемами основываются на выраженности костных

потерю и совокупности факторов риска. Профилактика системного остеопороза включает здоровый образ жизни (поддержание нормальной массы тела, отказ от вредных привычек, регулярные физические нагрузки с целью укрепления мышечного каркаса), добавление к пищевому рациону препаратов кальция и витамина D. Выполнение данных рекомендаций позволит снизить риск переломов в старшей возрастной группе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИПЦ» Минздрава России; 2018. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.)]
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018: Cancer Statistics 2018 Slide Presentation. 2018. 23 p.
- Губернаторова Е.Е. Эндокринные и репродуктивные последствия у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки и лейкозов в детстве. Диагностика и профилактика: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2015. [Gubernatorova EE. Endokrinnye i reproduktivnye posledstviya u patsientov, perenesших kompleksnoe lechenie po povodu opukholey zadney cherepnoy yamki i leykozov v detstve. Diagnostika i profilaktika. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]
- Медведева О.А. Медуллобластомы у детей: особенности хирургической тактики и отдаленные последствия комплексного лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. [Medvedeva OA. Medulloblastomy u detey: osobennosti khirurgicheskoy taktiki i otdalennye posledstviya kompleksnogo lecheniya. [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)]
- Berek A. Endocrinologic Consequences of Pediatric Posterior Fossa Tumours. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):253-259. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2135>
- Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2064-2080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.009>
- Шонус Д.Х., Щербенко О.И. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2013. — №13-3. — С. 34-38. [Shonus DH, Shcherbenko OI. Medulloblastoma in children. Clinical manifestations, diagnostics, treatment, the unsolved problems. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2013;(13-3):34-38. (In Russ.)]
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70867-1)
- Rutkowski S. Chemotherapeutic strategies for young children with brain tumors. In: Proceedings of the SIOP 2008, 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology; Berlin, 2-6 Oct 2008. Berlin; 2008. p. 2-6.
- Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):189-201. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1213-7>
- Горелышев С.К., Менткевич Г.Л., Мазеркина Н.А., и др. Клинические рекомендации «Стандарты лечения медуллобластом у детей старше 4 лет». — М.; 2014. [Gorelyshev SK, Mentkevich GL, Mazerkina NA, et al. Klinicheskie rekomendatsii «Standarty lecheniya medulloblastom u detey starshe 4 let». Moscow; 2014. (In Russ.)]
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70867-1)
- Borras JM, Barton M, Grau C, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol*. 2015;116(1):45-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.021>
- Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):769-789, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jeccl.2005.04.008>
- Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(3):663-673. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11095>
- Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9. — №3. — С. 15-20. [Bobrova EI, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):15-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139315-20>
- Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-472. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1043>
- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R141-159. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0002>
- Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009;125(10):2400-2405. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.24581>
- Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, et al. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1302-1307. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.22208>
- Heikens J, Michiels EMC, Behrendt H, et al. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1592-1597. doi: [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00212-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00212-3)
- Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, et al. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):1073-1080. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.6.1073>
- Choi HS, Chang EJ, Lee EH, Yang HR. Changes in Bone Health During the First Year of Cancer Treatment in Children. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.007>
- Achermann JC, Hindmarsh PC, Brook CG. The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(5):639-645. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00585.x>
- 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.2014.09.017>
- Rutkauskienė G, Labanauskas L, Jarusevicius L. The results of the treatment of childhood medulloblastoma with radiotherapy at Kaunas University of Medicine Hospital in 1994-2000. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(1):22-32.

27. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>
28. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):398-405. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.398>
29. Orgel E, Mueske NM, Wren TA, et al. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Bone*. 2016;85:131-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.027>
30. Banfi A, Podest M, Fazzuoli L, et al. High-dose chemotherapy shows a dose-dependent toxicity to bone marrow osteoprogenitors. *Cancer*. 2001;92(9):2419-2428. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2419::aid-cncr1591>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2419::aid-cncr1591>3.0.co;2-k)
31. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol*. 2004;34(5):373-378; quiz 443-374. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-003-1132-1>
32. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990;8(1):39-51. doi: [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(91\)90139-q](https://doi.org/10.1016/0169-6009(91)90139-q)
33. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2):47-66.
34. Kim YI, Yoon JY, Hwang JE, et al. Reversible Proximal Renal Tubular Dysfunction after One-Time Ifosfamide Exposure. *Cancer Res Treat*. 2010;42(4):244. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2010.42.4.244>
35. 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.2014.09.017>
36. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical D. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):219-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>
37. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 4.0 – October 2013.
38. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(4):1060-1065. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400871>
39. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(1):53-62. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x>
40. Белогурова М.Б. Детская онкология: руководство для врачей. — СПб: СпецЛит; 2002. [Belogurova MB. Detskaya onkologiya: rukovodstvo dlya vrachev. Saint Petersburg: SpetsLit; 2002. (In Russ.)]
41. Делягин В.М. Снижение костной плотности в разные возрастные периоды (многогранность проблемы). // Медицинский совет. — 2012. — №2. — С. 94-99. [Delyagin VM. Snizhenie kostnoy plotnosti v raznye vozrastnye periody (mnogogrannost' problemy). *Meditsinskiy sovet*. 2012;(2):94-99 (In Russ.)]
42. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69(2):65-74. doi: <https://doi.org/10.1159/000111809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, Clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; email: kat-alex2007@mail.ru

Голоунина Ольга Олеговна, студент [Olga O. Golounina, Student, Medical faculty]; e-mail: olga.golounina@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н. [Maria G. Pavlova, MD, PhD]; email: mgp.med@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6073-328X>; eLibrary SPIN: 2205-1288

Юдина Алла Евгеньевна, врач-эндокринолог [Alla E. Yudina, MD]; email: alla1301@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4704-8453>; eLibrary SPIN: 9307-7889

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor];
email: walfad@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким Е.И., Голоунина О.О., Павлова М.Г., Юдина А.Е., Фадеев В.В. Влияние комплексной терапии медуллобластомы в детском и подростковом возрасте на минеральную плотность костной ткани // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №4 — С. 27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim EI, Golounina OO, Pavlova MG, Yudina AE, Fadeev VV. Effect of complex therapy of medulloblastoma in childhood and adolescence on bone mineral density. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(4):27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12350>