

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр детской  
гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**ЮДЕНКОВА ОЛЬГА АНДРЕЕВНА**

**СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КОСТНОЙ  
ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И  
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ)**

14.01.08 – Педиатрия

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

**Крутикова Надежда Юрьевна**

доктор медицинских наук, доцент

**Научный консультант:**

**Карелин Александр Федорович**

кандидат медицинских наук

Москва – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	14
1.1. Строение и функции костной ткани.....	14
1.2. Понятие костной прочности.....	17
1.3. Способы оценки костного метаболизма и костной прочности.....	19
1.4. Роль витамина D в организме человека.....	23
1.5. Влияние ЗНО на состояние костной прочности .....	27
1.6. Особенности реабилитации детей, перенесших ЗНО	34
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1. Структура исследования .....	36
2.2. Критерии включения и исключения детей, принимавших участие в диссертационном исследовании .....	37
2.3. Методы исследования .....	38
2.3.1. Характеристика групп детей, сформированных для анализа данных .....	38
2.3.2. Дизайн исследования.....	39
2.3.3. Клинико-anamнестическое обследование детей и опросные методы исследования.....	40
2.3.4. Инструментальное исследование детей.....	41
2.3.5. Лабораторное исследование детей.....	43
2.4. Статистические методы исследования .....	46
<b>Глава 3. ПРОБЛЕМА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗНО</b> .....	48
3.1. Состояние костной прочности у детей, перенесших	

ЗНО .....	48
3.2 Зависимость состояния костной прочности от факторов, влияющих на нее .....	51
3.3. Состояние костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО .....	59
<b>Глава 4. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗНО.....</b>	<b>64</b>
<b>Глава 5. ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ.....</b>	<b>71</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>73</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>86</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>88</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>89</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>90</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>105</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>106</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время считается, что состояние костной ткани - это показатель, отражающий общее развитие ребенка, его функциональный статус, а также уровень здоровья в целом. Высокая частота остеопенических состояний у детей определяет актуальность изучения костного метаболизма и костной прочности.

Одной из значимых причин нарушения качества костной ткани является перенесенное злокачественное новообразование (ЗНО). Успешная реализация новых протоколов лечения ЗНО у детей, а также применение современных технологий лечения на всех этапах терапии обусловили увеличение общей и безрецидивной выживаемости пациентов данной группы. Более 80% пациентов, окончив специальное лечение (полихимиотерапия (ПХТ), облучение, гормонотерапия), сохраняют патологические изменения со стороны органов и систем различной степени выраженности, так называемые поздние эффекты противоопухолевого лечения.

При выходе пациентов в ремиссию, их медицинские проблемы переходят из зоны ответственности онкологов в компетенцию педиатров. Педиатрам необходимо заниматься профилактикой появления поздних эффектов противоопухолевой терапии, вовремя диагностировать их появление и обеспечивать реабилитацию пациентов.

### **Степень разработанности темы**

В специальной медицинской литературе крайне мало внимания уделяется вопросу состояния костного метаболизма и костной прочности, обеспеченности витамином D детей, перенесших ЗНО. На настоящем этапе в педиатрической практике нет возможности раннего прогнозирования нарушения формирования кости скрининговым методом в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО. Поэтому очевидна необходимость изучения особенностей остеопенических

состояний и нарушения костного метаболизма на ранних этапах у детей, перенесших ЗНО.

**Цель научного исследования:**

Научно обосновать комплекс мероприятий по оптимизации ранней диагностики снижения прочности кости и нарушения костного метаболизма в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту встречаемости снижения костной прочности у детей, перенесших ЗНО;
2. Определить зависимость состояния костной прочности от факторов, влияющих на нее (возраст, вид заболевания, вид лечения);
3. Изучить зависимость костной прочности от длительности ремиссии;
4. Оценить костный метаболизм и его взаимосвязь с костной прочностью у детей, перенесших ЗНО;
5. Определить обеспеченность витамином D детей, перенесших ЗНО;
6. Оптимизировать раннюю диагностику нарушения костного метаболизма и костной прочности в амбулаторных условиях.

**Научная новизна исследования**

Впервые в России:

- определена частота встречаемости снижения костной прочности у детей, перенесших ЗНО;
- установлена зависимость костной прочности от факторов, влияющих на нее (высокое и очень высокое гармоничное развитие, возраст 5-6 лет, перенесенный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), полученная ПХТ, дефицит витамина D);

- при изучении динамики изменения костной прочности в зависимости от длительности ремиссии установлено, что третий год является наиболее критичным периодом;

- дана оценка состояния костного метаболизма и его взаимосвязи с костной прочностью у детей, перенесших ЗНО

- проведена оценка обеспеченности витамином D детей, перенесших ЗНО, и получены сведения о высокой частоте дефицита (70%) и недостаточности (18,75%) витамина D;

- разработан алгоритм диагностики костного метаболизма и костной прочности, предусматривающий оптимальные сроки проведения количественной ультрасонометрии (КУС) и лабораторных исследований.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучение состояния костной прочности и костного метаболизма позволяет оптимизировать раннюю диагностику для предотвращения снижения прочности кости.

Результаты нашего исследования подтверждают, что применение КУС для данных пациентов является целесообразным с точки зрения ранней диагностики и возможности динамического наблюдения состояния костной прочности.

Доказано, что определение биохимических маркеров костного метаболизма (b-Crosslaps и остеокальцина) достоверно отражает процессы резорбции в костной ткани детей, перенесших ЗНО. В то время как определение показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ в биохимическом анализе крови малоинформативно для оценки костной прочности и костного метаболизма детей, перенесших ЗНО.

Доказана необходимость оценки обеспеченности витамином D детей, перенесших ЗНО.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему совершенствования и оптимизация схемы диагностики нарушения костного метаболизма и прочности костной у детей, перенесших ЗНО.

Объект настоящей работы - 425 детей от 5 до 15 лет, которые были разделены на две группы:

1 - основная группа (n = 325, из них 158 мальчиков и 167 девочек) - дети, перенесшие ЗНО и завершившие программную терапию, находящиеся в стойкой ремиссии, первично проходившие комплексную реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле»,

2 - группа контроля (n=100, из них 46 мальчиков и 54 девочки) - дети, имеющие 2 группу здоровья.

В группе ЗНО наблюдались дети, перенесшие новообразования таких тканей как:

- кроветворной – С91 - лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз, ОЛЛ];
- нервной – С71 - злокачественное новообразование головного мозга, С72 - злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы (ЦНС);
- лимфоидной – С81 — болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз], С83 — диффузная неходжкинская лимфома, С84 — периферические и кожные Т-клеточные лимфомы;
- другие ЗНО – в данной группе мы объединили редко встречающиеся в нашей исследуемой группе заболевания - С22 — злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков, С40 — злокачественное новообразование костей и суставных хрящей, С48 — злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, С64 — злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.

Период наблюдения – 3 года: с 05.2016 по 05.2019.

Гипотеза исследования: высока распространенность снижения прочности кости и недостаточности витамина D у детей, перенесших ЗНО, обусловленная отсутствием настороженности врачом-педиатром участковым по поводу отдаленных последствия со стороны костной системы, а также отсутствием дотации препаратов холекальциферола.

Критериями включения являлись:

- возраст детей от 5 до 15 лет;
- удовлетворительное состояние на момент исследования,
- возможность взятия крови у детей, поступающих в стационар или поликлинику;
- дети без генетических синдромов;
- наличие подписанного родителями или законными представителями информированного согласия.

Критерии не включения:

- наличие наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата;
- наличие тяжелых хронических соматических заболеваний;
- наличие инвалидности по причине других заболеваний;
- отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании;
- возраст детей младше 5 лет и старше 15 лет.

Работа была выполнена на базе ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, набор группы контроля осуществлялся в ОГБУЗ Смоленской областной детской клинической больнице, отделении медицинской реабилитации.

Применялись следующие методы обследования пациентов: анамнестические, опросные, физикальные, лабораторно–инструментальные, статистические.

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических исследований и методы, в зависимости от характера учётных признаков и численности групп. Статистический анализ производили с

использованием интегрированного пакета статистических программ AtteStat, STATISTICA 10.0., пакета программных приложений Microsoft Excel 2016 (MicrosoftCorp., США).

Анализ количественных показателей проводился с учетом ненормального распределения признака с подсчетом медианы (Me) и указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%; Q75%)). Для статистической оценки уровня достоверности (p) различий значений параметров в группах в работе использовался t- критерий Стьюдента. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый. Для оценки связей между количественными данными был использован критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправками для малых выборок. Также применялся параметрический метод, критерий корреляции Пирсона (r), для возможности определения наличия линейной связи между двумя количественными показателями, оценить ее тесноты и статистической значимости.

Проведен регрессионный анализ данных с определением линии тренда.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. На основе полученных данных у детей, перенесших ЗНО, установлена высокая частота нарушения костной прочности (72,3%). Снижение взаимосвязано с высоким и очень высоким гармоничным развитием, возрастом 5-6 лет, перенесенным ОЛЛ, полученной ПХТ, длительностью ремиссии 2 года, дефицитом витамина D;

2. Выявлено снижение ионизированного кальция у 67% обследованных детей, повышение остеокальцина в 88,5% случаев, а также повышение маркера костной резорбции (b-Crosslaps) в 100% случаев. Доказано, что показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ биохимического анализа крови у детей, перенесших ЗНО, являются крайне малоинформативными с точки зрения анализа состояния костного метаболизма и костной прочности, что свидетельствуют о необходимости исследования биохимических маркеров костного метаболизма для

ранней диагностики его нарушений. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями костной прочности и b-Crosslaps, а также между костной прочностью и остеокальцином.

3. Зарегистрирована низкая обеспеченность витамином D практически у 90% детей, перенесших ЗНО. Определено, что дефицит витамина D встречался у 72,5% детей, перенесших ОЛЛ; 66,6% перенесших ЗНО ЦНС, у 71,4% детей с лимфомами у 74,9% детей с другими видами ЗНО;

4. Применение разработанного алгоритма позволит улучшить раннюю диагностику и возможность динамического наблюдения состояния костной прочности и костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования определяется соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, наличием достаточной и репрезентативной выборки, применением принципов и методов доказательной медицины, высокой специфичностью клинико-лабораторных методов, корректным выбором статистической обработки данных.

### **Апробация исследования**

Основные положения диссертационной работы представлены на конкурсах научных работ молодых ученых Съезда и Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017, 2018 гг.), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Актуальные проблемы науки XXI века" (Смоленск, 2017г.), Варшавском международном медицинском конгрессе (Варшава, 2017г.), Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018г.), Национальном Междисциплинарном Конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва,

2018г.), XIV Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2019г.).

Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников отдела изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии и отделений реабилитации пациентов онкологического и гематологического профиля «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, протокол №5 от 12 июня 2019 г.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения диссертационной работы включены в программу лекций и семинаров при проведении занятий со студентами на кафедре поликлинической педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ.

Результаты внедрены в работу и используются при ведении детей, перенесших онкологическое заболевание и находящихся в ремиссии, в ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» Минздрава РФ. Акт внедрения результатов НИР от 12 ноября 2019 г.

Также могут быть рекомендованы для применения в работе специализированных лечебно - профилактических учреждений.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности – Педиатрия. Шифр специальности – 14.01.08. Отрасль наук – медицинские науки. Формула данной специальности – это область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в целом в процессе его роста и развития, а также детскую физиологию и патологию. Она разрабатывает методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Содержание диссертации соответствует таким пунктам как 1, 3, 4, 6.

### **Личный вклад автора**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Автор лично выполнил основной объем работ на всех этапах исследования. Проанализировал литературные источники по вопросам влияния онкологических заболеваний на костную прочность и костный метаболизм и подготовил обзор литературы, сформулировал цели и задачи исследования, предложил оптимальный дизайн и этапы исследования для своевременного достижения поставленных целей и задач. Разработал индивидуальные регистрационные карты, определил критерии включения и исключения исследуемых групп. Автор принял непосредственное участие в организации и проведении диагностических мероприятий, произвел сбор и обработку первичных клинико-лабораторных данных, провел статистический анализ полученных данных различных исследований, интерпретировал конечные результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации. Доля личного участия в публикациях, написанных в соавторстве, составляет не менее 90%.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 1 – в журнале индексируемом в базе данных SCOPUS. А также 4 публикаций в центральных рецензируемых сборниках и журналах, 6 публикаций в сборниках тезисов, научных трудов и материалах конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела описания собственных исследований, включающего 4 главы, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы, включающего 130 литературных источников, из них 42 отечественных и 88 зарубежных источника, списка использованных сокращений, приложений. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 16 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Строение и функции костной ткани

В настоящее время считается, что состояние костной ткани - это показатель, отражающий общее развитие ребенка, его функциональный статус, а также уровень здоровья в целом. Высокая частота остеопенических состояний у детей определяет актуальность изучения костного метаболизма и костной прочности.

Костная ткань – это высоко васкуляризованная разновидность соединительной ткани, выполняющая ряд важнейших функций в организме. Являясь многокомпонентной структурой, она имеет в своем составе клеточные элементы и матрикс, включающий элементы органические (коллагеновые волокна, липиды, пептиды, гликопротеины, полисахариды) и неорганические (фосфат кальция, карбонаты, бикарбонат натрия, фториды) [1].

С костной тканью ассоциировано большое количество клеточных популяций - стволовые остеопрогениторные клетки и выстилающие, но основными являются остеобласты, остеоциты и остеокласты, поддерживающие постоянный взаимобратный процесс образования и разрушения кости [2].

Остеобласты – молодые клетки костной ткани, синтезирующие остеокальцин, который принимает активное участие в энергетическом обмене организма (т.к. он стимулирует производство инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и адипонектина в жировой ткани) [3]. Также эти клетки являются главными производителями белков и коллагеновых волокон, составляющих остеоид.

Остеокласты - гигантские многоядерные клетки костномозгового происхождения, уничтожающие участки костной ткани. Их способность к резорбции определяется следующими функциями: плотным прикреплением к поверхности кости с образованием подклеточного пространства, поляризацией клетки и облегчением поступления клеточных продуктов в область резорбции,

секретированием в область резорбции ионов водорода и протеолитических ферментов и выведением продуктов распада костного матрикса. [4].

Остеоциты – звездчатые клетки, образующиеся из остеобластов. Их главная функция - передача механического и химического сигналов остеобластам и остеокластам для начала процесса костного ремоделирования в физиологических и патологических условиях [5]. Сами остеоциты играют важную роль фагоцитов в процессе резорбции [6]. Они синтезируют остеокальцин, фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), участвуя тем самым в регуляции кальций-фосфорного обмена. [7-9].

Костная ткань обладает несколькими функциями, например механической, которая складывается из опорной и защитной. Первая - опорная функция, заключающаяся в фиксации внутренних органов, связок и мышц. Благодаря подвижному соединению рычагов различной длины, кости совместно с мышечно-суставным аппаратом обеспечивают перемещение тела в пространстве. Вторая - защитная функция, которая наиболее наглядно проявляется по отношению к центральной нервной системе и костному мозгу. Обе функции реализуются благодаря особенностям строения костной ткани. Она объединяет в своем составе структуры - губчатую (трабекулярную) и плотную (пластинчатую). У каждой из них своя роль в организме. Губчатая костная ткань, за счет пористости гасит сотрясения на концах костей, передаваемые через суставы. Пластинчатая наоборот дает прочность за счет устойчивости к изгибам и скручиваниям.

Костная ткань, являясь живой динамической структурой, участвует в гомеостазе кальция, фосфора, карбонатов, различных микроэлементов. А так же она играет значимую роль в регуляции и поддержании кислотно-основного равновесия. Костная ткань тесно контактирует с системой гемопоеза, в частности с красным костным мозгом, имея с ней общий пул клеток-предшественников и местных регуляторных факторов. Кроме того, минеральный матрикс костей скелета обладает способностью связывать и удерживать некоторые токсины и ионы металлов (как тяжелых, так и легких), что, с одной стороны играет

определенную роль в снижении их токсического воздействия на клетки других органов [10], но, кроме этого, способствует и накоплению токсинов в организме.

Костная ткань выполняет важную роль в процессе обмена кальция и фосфора. До недавних пор считалось, что кость является основным местом действия паратиреоидного гормона (ПТГ) или кальцитриола. Но в настоящее время определено, что ФРФ-23, продуцируемый в костной ткани остеоцитами, сам является собственно фосфатурическим фактором - активным гормоном, участвующим в поддержании уровня фосфатов крови, наряду с кальцитриолом и ПТГ. И, в настоящее время, проявление гипофосфатемического рахита (его аутосомно-доминантную форму) связывают с генетически детерминированным дефицитом ФРФ-23 [2, 11]. Как известно, остеобласты синтезируют остеокальцин, активно участвующий в энергетическом обмене организма и увеличивающий интенсивность продукции как инсулина Р-клетками поджелудочной железы, так и адипонектина в жировой ткани [2].

Крайне важно отметить, что процесс остеогенеза протекает на протяжении длительного периода развития человека. Поэтому неблагоприятные эндогенные или экзогенные воздействия особенно в детском возрасте могут существенно повлиять на правильное формирование костной ткани.

**Таблица 1**

### Сроки оссификации скелета человека [6].

Временной период	Затрагиваемые кости
3й месяц эмбриогенеза	Возникновение первичных точек окостенения, формирующих диафизы трубчатых костей
Рождение — 5 лет	Появление вторичных точек окостенения в эпифизах
5—12 лет у женщин, 5—14 лет у мужчин	Стремительное окостенение костей
17—20 лет	Кости верхних конечностей и лопатки полностью окостеневают
18—23 года	Кости нижних конечностей и таз полностью окостеневают
23—25 лет	Грудина, ключица и позвонки полностью окостеневают
25 лет	Окончены практически все процессы окостенения

#### 1.2. Понятие костной прочности

Известно, что костная ткань, как динамическая структура, может менять свое строение соответственно изменению показателей возраста, условий и качества питания, интенсивности мышечной деятельности, состояния нервной и эндокринной систем, наличия сопутствующей патологии и других экзогенных факторов. В то же время, костная ткань обладает возможностью приспосабливаться к воздействиям и внешней среды, под влиянием которых может происходить изменение внутренней структуры и внешней формы кости. Данный процесс возможен благодаря непрерывным процессам костного ремоделирования [10].

Ремоделирование – это непрерывный процесс перестройки небольших участков костного вещества в разных участках скелета. Оно необходимо для обновления костной ткани, развития достаточного для сопротивления действующей нагрузке объема костной ткани, предотвращения ее «усталостных» повреждений, поддержания кальциевого гомеостаза.

Процесс ремоделирования обычно протекает одновременно в небольших участках костной ткани, расположенных мозаично, остальные части остаются в состоянии покоя. [12, 13].

Процесс ремоделирования состоит из последовательных ступеней: активации, резорбции, реверсии и формации [14]. Продолжительность в норме составляет 3–4 месяца, а общее число достигает 3 миллионов в год. Одновременное ремоделирование у взрослого человека занимает около 10% костной поверхности скелета, а у детей – 60% [15].

Каждый этап ремоделирования регулируется большим набором факторов системного и локального действия. В частности, костный метаболизм регулируется ионами кальция, паратиреоидным гормоном, кальцитонином (метаболитом витамина D), половыми и тиреоидными гормонами, гормоном роста и инсулином, простагландинами и цитокинами [16].

Процессы ремоделирования особенно выражены в раннем возрасте, препубертатном и пубертатном периодах [17].

В процессе развития ребенка опорные структуры скелета проходят последовательные этапы формирования, во время которых происходят изменения микроструктуры и степени минерализации костного матрикса [3]. В результате формируется пиковая костная масса, которая определяет прочность и устойчивость скелета в последующие годы жизни.

Костная прочность – интегральный показатель «здоровья кости», он не является абсолютной величиной, складываясь из нормального анатомического строения скелета, соотношения кортикального и губчатого слоев, достаточной минерализации костей [3]. Ее снижение является прогностическим фактором развития остеопороза, нарушений осанки, переломов в дальнейшей жизни [18 - 20].

### 1.3. Способы оценки костного метаболизма и костной прочности

Существуют различные методы оценки состояния костной ткани. Костный метаболизм оценивается путем лабораторной оценки концентрации различных микроэлементов и маркеров формирования и резорбции костной ткани в сыворотке крови и моче пациента.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – фермент, участвующий в биохимических реакциях и находящийся в различных системах органов. Общая активность ЩФ в плазме крови зависит от деятельности ее изоформ, которые синтезируются в тканях внутренних органов - печени, кишечнике, селезенке, почках, плаценте, и, что важно, в костной ткани [21]. У взрослых людей с нормальной функцией печени до 50% общей активности сывороточной ЩФ приходится на костную часть и около 50%- на печеночную. У детей и подростков показатель возрастает, и уже до 90% от общей активности ЩФ приходится на энзимы костного происхождения [22]. Поэтому для оценки состояния костного метаболизма принято ориентироваться по уровню ее костного изофермента, который участвует в минерализации остеоида. Активность изофермента может зависеть от концентрации кальция, гормонального статуса, возраста и пола пациента [23]. Определение не общей, а костно-специфической изоформы ЩФ следует считать предпочтительным методом для определения состояния костного метаболизма.

Существует основной белок, составляющий 90% органического матрикса кости - коллаген 1-го типа. Остеобласты продуцируют его предшественника - проколлаген 1-го типа, который преобразуется в результате отделения от основной части молекулы С- и N- концевых пропептидов. После определения количества пропептидов возможно оценить способность остеобластов продуцировать коллаген 1-го типа. Как известно, дефицит коллагена I типа является причиной ряда заболеваний, среди которых такие, как несовершенный остеогенез или «болезнь хрупких костей» [24].

Соответственно, специфическими и чувствительными маркерами костной резорбции являются N- и С- телопептиды, определить которые в моче возможно

при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител.

Остеокальцин — неколлагеновый белок основного вещества кости, обладающий специфичностью для костной ткани и дентина. Уровень остеокальцина коррелирует с ростом скелета в период полового созревания. В его молекуле содержится карбоксилированная глутаминовая кислота, связывающая кальций. Но он не только участвует в кальцификации матрикса, но усиливает адгезию и хемотаксис остеокластов на уровне костной ткани, обеспечивая увеличение резорбции кости [25].

В данный момент популярны иммуноферментные методы определения уровня остеокальцина в крови, благодаря которым установлено, что остеокальцин стимулирует не только синтез остеобластов, но и высвобождение остеокластов при деградации костного матрикса. Поэтому остеокальцин можно считать не столько маркером костеобразования, сколько показателем скорости обмена костной ткани [26].

Также оценить качество костного метаболизма нельзя, не оценив баланс различных электролитов в организме. Одним из наиболее важных электролитов является кальций. Являясь основным компонентом костной ткани, он играет роль в развитии, работе других органов и систем человека. Благодаря его участию происходит остеогенез, проведение нервных импульсов, мышечное сокращение, свертывание крови. Поэтому одним из важных механизмов организма является поддержание оптимального уровня электролита в сыворотке крови. Данная компенсаторная задача на протяжении длительного времени обуславливает оптимальный уровень содержания кальция.

В формировании костной ткани принимает участие и другой не менее важный компонент - фосфор. В сочетании с кальцием он составляет основу твердого вещества кости. Процесс обмена электролитов тонко корреляционно взаимосвязан – для адекватного усвоения фосфора необходимо его оптимальное соотношение с уровнем кальция, равное 1:2. Исходя из этого, становится ясно,

что гиперкальциемия стимулирует реабсорбцию фосфатов. А фосфаты кальция могут провоцировать депонирование кальция в тканях и гипокальциемию.

Кроме того, естественным противовесом уровню содержания кальция в процессе строения костной ткани выступает магний. При сниженном уровне магния, происходит снижение всасывания кальция в кишечнике, а значит и уменьшение его биодоступности. Формирующаяся гипокальциемия, влечет за собой снижение уровня ПТГ, что приводит, в конечном счете, к потере трабекулярного компонента костной массы, а также увеличению участков костной резорбции за счет роста количества остеокластов. Далее это приводит к развитию рахита и, возможно, остеопороза в долгосрочной перспективе.

Кроме лабораторных методов оценки костного метаболизма, существует инструментальные методы оценки костной прочности.

К известным способам определения плотности костной ткани относят двойную рентгеновскую абсорбциометрию, количественную компьютерную томографию, метод ядерного магнитного резонанса, ультразвуковую остеоденситометрию.

В наше время во многих учреждениях здравоохранения внедрена в практику DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). DXA признан «золотым стандартом» диагностики остеопороза. Как известно, методы рентгеновской диагностики основаны на четкой связи между степенью поглощения рентгеновских лучей и костной массой, но они практически не отражают структурные изменения, влияющие на прочность кости [27].

Так как основой метода является лучевая диагностика - применение рентгеновских лучей, данное исследование имеет ряд ограничений и противопоказаний, в частности - ограничено использование его у детей младшего возраста, беременных женщин, пациентов с установленными с терапевтической целью металлоконструкциями, кардиостимуляторами. Исходя из этого, DXA невозможно применять как скрининговый метод диагностики определения прочности кости, а значит и для мониторинга проводимых коррекционных

мероприятий и динамики изменений костной ткани из-за лучевой нагрузки. Также данный метод невозможно широко использовать в амбулаторных условиях из-за возможного отсутствия дорогостоящего оборудования, специально обученного персонала и соответственно выстроенной радиационной защиты.

В связи с ограниченностью применения DXA у достаточно обширной группы пациентов, а также признание неприемлемым его частого использования ввиду имеющейся лучевой нагрузки, в качестве скринингового метода стали применять метод КУС.

Проведение процедуры денситометрии занимает непродолжительное время - 5-7 минут. Данное исследование безболезненно, может повторяться многократно, по мере необходимости, не имеет противопоказаний к назначению во всех возрастных группах. Приборы для КУС достаточно компактны и не требуют организации и контроля радиационной защиты. Денситометрия обеспечивает стабильную регистрацию любых, даже незначительных изменений плотности биологических сред. Метод выявляет отклонения в минерализации костной ткани на самых ранних этапах патологического процесса, даже при незначительной потере плотности на 3-4% [19].

В силу простоты использования, безболезненности, безвредности и эффективности ультразвуковая денситометрия может применяться для ранней диагностики нарушений костной прочности у детей, страдающих или перенесших онкологическое заболевание.

Все методы КУС являются не визуализирующими, а основываются на взаимодействии ультразвука с костной тканью, через которую он проходит, в результате чего появляется возможность фиксировать показатель количественного результата, характеризующий такие свойства кости, как масса, структура или качество.

Взаимодействие между ультразвуковыми волнами и костной тканью ведет к изменению показателя скорости звука и к снижению мощности проведения звука. Применительно к методам денситометрии «быстроту звука» принято

обозначать как «скорость звука» (Speed of Sound – SOS) и она измеряется в единицах - метр в секунду (м/с).

Костная прочность оценивается методом КУС с использованием прибора Omnisense (“Sunlight Medical Ltd”, Израиль). Костную прочность у детей диагностируют в середине диафиза лучевой и большеберцовых костей, используя специальный датчик и педиатрическую программу. Продолжительность регистрации показателя и измерения одного участка скелета составляет не менее 1 минуты. Полученные данные сравнивают с референсными базами программы - нормативными таблицами данного прибора.

Достоверное снижение костной прочности диагностируют при скорости звука ниже 25 перцентиля (Z-score меньше 0). Умеренное снижение скорости звука менее 10 перцентиля (Z-score ниже -1 стандартного отклонения (SD)). Выраженное снижение показателя ниже 3 перцентиля (менее -2 SD) расценивают как патологию [29].

#### **1.4. Роль витамина D в организме человека**

В настоящее время большое внимание уделяется обеспеченности детей витамином D (кальцидиолом, 25(OH)D), что является достаточно обоснованным, в связи с его способностью не только формировать и поддерживать здоровье костной системы, но и выполнять другие важные внекостные эффекты в организме ребенка [30].

Витамин D — вещество, состоящее более чем из 50 метаболитов биологически активных жирорастворимых соединений, которые образуются под действием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений. В определенных условиях он выполняет скорее функцию гормона, чем витамина [30, 31].

Многие годы считалось, что единственная функция витамина D это поддержание нормальных концентраций кальция ( $Ca^{2+}$ ) и фосфата ( $PO_4^{3-}$ ) в плазме крови, путем их абсорбции в тонком кишечнике, что обеспечивает

необходимый уровень минерализации костей и оптимальное костеобразование [32, 33].

Есть и другой способ участия витамина D в остеосинтезе – через свои рецепторы он напрямую действует на клеточные элементы костей (хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты) [34]. Дефицит витамина D приводит к развитию остеопороза.

Также витамин D обладает множеством внекостных эффектов. Установлено, что при дефиците витамина D повышается риск сахарного диабета [35], артериальной гипертензии [36], сердечной недостаточности [37, 38], заболеваний периферических артерий [39], инфаркта миокарда [40].

Кроме того, витамин D через рецепторы участвует в регуляции иммунной системы [41, 42]. Он оказывает оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов защиты и адаптивного иммунитета, модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17клеток, замедляет дифференцировку В-клеток предшественников, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов [43]. В литературных данных показана протективная роль витамина D при развитии онкологического заболевания путем участия его в метаболизме раковых клеток. Он способен подавлять рост пролиферирующих эпителиальных клеток. Также витамин повышает высвобождение ферментов, участвующих в антиоксидантной защитной системе [44, 45]. Недостаточность кальцидиола ведет к повышению риска развития онкологических заболеваний тонкой, толстой кишки, поджелудочной и предстательной, молочных желез [46, 47].

Таким образом, установленный дефицит витамина D у детей, перенесших ЗНО усугубляется с течением ремиссии. В дальнейшем может оказать негативное влияние на реабилитацию данных пациентов.

К основным изоформам витамина D относят витамин D2 (эргокальциферол) и витамин D3 (холекальциферол). Витамин D2 синтезируется из эргостерола

ультрафиолетовым излучением в растениях, дрожжах и грибах, поэтому может поступать в рацион из продуктов растительного происхождения. В то время как витамин D<sub>3</sub> синтезируется ультрафиолетовым излучением в эпидермисе кожи, а также поступает в организм с продуктами животного происхождения (жирная рыба, печень, сливочное масло, яичные желтки) [48-50].

На эффективность синтеза витамина D в коже влияет множество факторов – холодное и пасмурное время года, недостаточная интенсивность излучения УФО-В, возраст, уровень воздействия на кожу, степень пигментации кожи, использование солнцезащитного крема. В связи с данными факторами отрицательно влияющими, а также недостаточным потреблением витамина с пищей, бессистемную профилактику его дефицита, регистрируется высокая распространённость недостаточности витамина D у людей даже в южных регионах [51-53].

В свежих эпидемиологических исследованиях показано, что недостаточность витамина D затрагивает 50% населения всего мира, а у 1 миллиарда человек наблюдается дефицит витамина D [54]. Примечательно, что гиповитаминоз D наблюдается во всех этнических и возрастных группах [55, 56].

Согласно данным многоцентрового, проспективного, когортного, фармако-эпидемиологического исследования по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в Российской Федерации "РОДНИЧОК", только у каждого третьего ребенка был выявлен нормальный уровень витамина D. У 300 (24,4%) детей определена недостаточность, у 513 (41,7%) отмечен дефицит 25(OH)D [57].

В настоящее время кальцидиол - 25(OH)D является единственным метаболитом витамина D, который наиболее часто используется для определения обеспеченности витамином D. Данный метаболит, наиболее отчетливо ассоциирован с показателями здоровья костной ткани. Кальцидиол является основной циркулирующей формой витамина D, период полураспада которого составляет примерно 2-3 недели [2, 58].

И, хотя циркулирующая концентрация 25-гидроксивитамина D является признанным биомаркером статуса витамина D, определение его порогового уровня для поддержания оптимального метаболизма костной ткани в сыворотке крови в различных странах установлено по-разному [59-61]. Данные последних рекомендаций мировых сообществ по интерпретации уровня обеспеченности витамином D представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Рекомендации организаций различных стран по интерпретации сывороточных уровней 25(ОН)D.**

Наименование профессиональной организации/документ	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточная обеспеченность витамином D
Институт медицины США [62]	<30 нмоль/л, или <12 нг/мл	30-50 нмоль/л, или 12-20 нг/мл	≥50 нмоль/л, или ≥20 нг/мл
Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [63]	<25 нмоль/л, или <10 нг/мл	<50 нмоль/л, или <20 нг/мл	50–75 нмоль/л, или 20–30 нг/мл. В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта >75 нмоль/л, или >30 нг/мл
Федеральная комиссия по питанию Швейцарии [64]	<50 нмоль/л, или <20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21-29 нг/мл	≥75 нмоль/л, или ≥30 нг/мл
Практические рекомендации Национального общества Великобритании по лечению остеопороза, 2013 г. [65]	<30 нмоль/л, или <12 нг/мл	30–50 нмоль/л, или 12–20 нг/мл	>50 нмоль/л, или >20 нг/мл
Испанское общество исследования костей и минерального обмена [66]	<50 нмоль/л, или <20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21-29 нг/мл	≥75 нмоль/л, или ≥30 нг/мл
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [67]	<50 нмоль/л, или <20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21–29 нг/мл	≥75 нмоль/л, или ≥30 нг/мл
Рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых, 2015 г. [68]	<10 нг/мл выраженный дефицит, <20 нг/мл дефицит витамина D	20 - 30 нг/мл	>30 нг/мл, > 150 нг/мл - уровни с возможным проявлением токсичности
Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018 г. [69]	<20 нг/мл	21–29 нг/мл	>30 нг/мл

Учитывая важность витамина D для организма, необходимо пристально следить за его уровнем, особенно у детей, перенесших онкологическое заболевание.

### **1.5. Влияние ЗНО на состояние костной прочности**

Онкологические заболевания детского возраста являются одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире [70, 71]. По данным ВОЗ, злокачественные новообразования (ЗНО) у детей всего мира встречаются часто, занимая одно из ведущих мест в качестве причины смерти [72-74].

В России также продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей. В российских онкологических учреждениях к концу 2017 г. на учете состояли 20 370 детей в возрасте 0-14 лет (в 2007 г. - 12 464), 25 805 детей в возрасте 0-17 лет (2007 г. было 17 566). [75].

Показатель заболеваемости составил 13,1 на 100 000 детского населения в возрасте 0-14 лет (2007 г. - 11,5) и 13,2 на 100 000 детского населения в возрасте 0-17 лет (2007 г. - 11,5). [75].

В структуре заболеваемости ЗНО у детей до 14 лет удельный вес гемобластозов составил 46,7%. Солидные опухоли у детей до 15 лет встречались в 53,3% случаев. Наиболее частыми локализациями среди них являлись ЗНО головного мозга и других отделов нервной системы, удельный вес которых составил 16,8%. [75].

Особенно возрастает актуальность онкологии у детей, т.к. благодаря новым технологиям и развивающейся системе скрининга, все чаще ЗНО выявляют у детей более раннего возраста [72, 75].

ЗНО в раннем возрасте особенно опасны тем, что они развиваются в таком возрасте, когда происходит становление иммунной, нервной, эндокринной, костно-мышечной систем, формируются морфофункциональные особенности, психические и личностные качества детей. Поэтому при нарушении какой-либо структуры в организме ребенка, запускается «эффект домино» - меняется работа

не только этих, но и других органов и систем. Это приводит к дисгармоничности развития растущего организма и ограничивает возможности жизнедеятельности, способствуя появлению социальной недостаточности [76].

Благодаря успешной реализации современных технологий лечения на любом этапе терапии детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями, общая и безрецидивная выживаемость пациентов значительно увеличилась [77, 78]. После внедрения и использования новых протоколов интенсивной химиотерапии, комбинированного лечения пятилетняя выживаемость детей с опухолями головного мозга достигла 25-60% (в зависимости от локализации и распространенности), с опухолями костей и мягких тканей – 60-65%, неходжкинскими лимфомами - 60-70%, острым лимфобластным лейкозом 70-80%, нефробластомами - 75%, ретинобластомой - до 90%, лимфогранулематозом - 95% [79, 80].

Но у столь интенсивного лечения есть и обратная сторона. Агрессивная терапия, включающая химиотерапию, облучение (особенно краниальное облучение, использование интратекального введения химиопрепаратов и высокодозной химиотерапии), гормональная терапия, иммунодепрессанты, оказывает влияние не только на опухоль, но и на здоровые ткани.

Ранние токсические эффекты развиваются непосредственно в период лечения [81, 82].

Поздние токсические эффекты – через 6 и более месяцев после окончания терапии.

Согласно последним наблюдениям, у 80% детей с ЗНО, по окончании специального лечения, сохраняются изменения со стороны различных органов и систем разной степени выраженности [83, 84]. В структуре этих состояний и заболеваний в различные сроки после окончания специального лечения (до 20 лет) представлен практически весь спектр соматической и нейропсихической патологии детского возраста. Так, (на тысячу излеченных детей) отмечаются: нарушения психического статуса – 598,1; болезни органов желудочно-кишечного тракта – 557,7; болезни системы кровообращения – 507,7; болезни эндокринной

системы – 334,3; болезни костно-мышечной системы – 302,4; болезни нервной системы – 295,7; болезни органов дыхания – 265,2; инфекционные заболевания – 182,6 [85].

Отмеченные нарушения и патологические состояния обуславливают увеличение процента инвалидизации таких пациентов в периоде ремиссии, а также могут стать причиной ограничения в выборе профессии, противопоказанием для службы в армии, проблемой в репродуктивной сфере, нарушению социализации и ухудшению качества жизни [86].

Особенно часто говорится об отрицательном влиянии на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечный тракт [87]. Исследования же на тему состояния опорно-двигательного аппарата и костного метаболизма единичны. В доступных научных публикациях мало работ, посвященных изучению кальциевого обмена и костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО. Этот вопрос весьма актуален, т.к. рассматривая вопрос о физических нарушениях, можно смело заявить, что те или иные проблемы наблюдаются у всех пациентов [88].

Специфическое лечение ЗНО является крайне агрессивным экзогенным фактором и вызывает стойкие изменения в организме пациента. Пациенты, перенесшие ЗНО, находятся в группе риска по поздним осложнениям со стороны костно-мышечной системы. Это дефицит костной прочности, нарушение роста костей и мышечная гипотрофия, деформирующие дорсопатии (нарушение осанки и сколиоз), переломы и аваскулярный некроз, нервно-мышечные нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке [89-93].

Раннее обнаружение и коррекция нарушений могут снизить тяжесть поздних осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата. Для этого необходимо хорошо представлять взаимосвязь между самим онкологическим заболеванием, его терапией и отдаленными последствиями относительно костно-мышечной системы [94].

Каждая деталь важна для прогнозирования успешности лечения и возможных отрицательных воздействий на костно-мышечную систему. Дефицит костной прочности у онкологических больных может вызываться большим количеством разных факторов. К ним относятся: тип онкологической патологии, способы лечения (химиотерапия, лучевая терапия), наличие осложнений со стороны эндокринной системы (дефицит гормона роста или гипогонадизм), давность диагноза, пол пациента, генетическая предрасположенность, особенности питания и образа жизни.

Онкологические заболевания сами по себе являются причиной снижения костной прочности [95]. По данным P.L. Gawade, M.M. Hudson от 10 до 20% детей с ОЛЛ имеют в качестве сопутствующего состояния «дефицит костной прочности». Ими установлено, что одной из причин дефицит костной прочности является то, что лейкозные клетки, при инфильтрации костной ткани, секретируют паратиреоидный гормон и пептид, родственные паратиреоидному гормону, которые могут стимулировать резорбцию кальция из костной ткани [96].

Известно, что различные группы препаратов, применяемых при химиотерапевтическом лечении - такие как кортикостероиды, особенно дексаметазон, метотрексат, алкилирующие агенты, напрямую или косвенно оказывают влияние на костную ткань.

Кортикостероиды оказывают прямое негативное влияние на процессы ремоделирования, опосредованно ухудшают качество костной ткани. В процессе лечения ОЛЛ пациенты длительно получают глюкокортикоиды, и у этих пациентов в 39% случаев были диагностированы переломы, что привело к укорочению длительности приема гормонов в последующих протоколах [96]. Глюкокортикоиды влияют на продукцию и активность других гормонов, влияющих на костный и кальциевый метаболизм (гонадотропные гормоны, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1). Они(воздействуют, как ингибиторы образования новой костной ткани, путем угнетения резорбции остеокластов [97]. Также глюкокортикоиды ингибируют  $1^{\alpha}$ -гидроксилирование

витамина D что ведет к ослабеванию усвоения кальция в кишечнике. Высокие дозы преднизолона ( $\geq 20$  г/м<sup>2</sup>) являются фактором риска остеопении у пациентов со злокачественной лимфомой [95]. После завершения лечения клинические проявления влияния кортикостероидов уменьшаются, однако пациенты имеют повышенный риск остеопении и переломов в течение достаточно продолжительного периода времени [98].

Как известно, метотрексат обладает гепатотоксичностью. За счет чего он оказывает опосредованное влияние и на костную ткань [99]. Также он с одной стороны супрессирует активность остеобластов, но с другой стимулирует пополнение рядов остеокластов, в итоге формирование костной ткани замедляется, а ее резорбция ускоряется [100-101]. Причем высокие кумулятивные дозы метотрексата связаны с более частой встречаемостью остеопении. При превышении общей дозы более 4 г/м<sup>2</sup> существенно повышается риск остеопении и уменьшается вероятность восстановления нормальной минеральной прочности костей после завершения терапии препаратом [95].

Алкилирующие агенты такие, как циклофосфамид, ифосфамид вызывают гипогонадизм, который, в свою очередь, ведет к нарушению формирования кости в силу того, что в организме снижается продукция эстрогенов и андрогенов. Гормон эстроген играет важнейшую роль в достижении и поддержании на должном уровне пика костной прочности, также он обеспечивает предохранение от резорбции и стимулирование ростовых факторов костной ткани. Гормоны андрогены важны для наращивания надкостницы. Ифосфамид вызывает синдром Фанкони, результатом которого может быть гипофосфатемия и некоторые метаболические болезни костей [10].

Другие лекарственные препараты, такие как винкристин, даунорубицин, этопозид, аспарагиназа угнетают синтез коллагена 1 типа (который синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа) - основного белка, составляющего 90% органического матрикса кости. Недавние исследования показали, что ингибирующее действие L-аспарагиназы на синтез

белка и нейротоксичность винкристина могут быть причиной потери мышечной силы и гибкости [102-103].

Лучевая терапия – наиболее опасный фактор риска возникновения остеопороза, особенно у пациентов с опухолями головного мозга. Облучение может влиять на минеральную костную прочность, непосредственно разрушая костный мозг, а также вызывая дефицит гормонов – половых и соматотропного [104 - 106]. Пациенты, которые получили лучевую терапию на область гипофиза в дозе 44 Гр, по прошествии 4 лет после лечения в 93% случаев [107] имели дефицит гормона роста, который важен для достижения нормальной пиковой костной массы и поддержания ее на должном уровне [108]. При тотальном облучении тела пациентов детского возраста практически в 100% случаев наблюдается дефицит гормона роста [98]. Краниальное и общее облучение могут приводить к дефициту гормона роста и центральному гипогонадизму, каждый из которых ведет к дефициту костной прочности [109].

Задержка роста отмечается не только из-за дефицита гормона роста, но и из-за нарушения роста позвонков после облучения у пациентов различного возраста, не достигших полового созревания [110]. Лучевая терапия может оказывать прямое влияние на рост позвоночника и длинных костей (а также связанных с ними мышечных групп), вызывая преждевременное закрытие эпифизов. Закрытие зон окостенения приводит к невысокому росту, неравномерному росту и формированию сколиоза или кифоза, асимметрии длины конечностей [111-116].

Механизм непосредственного влияния лучевой терапии на функции костно-мышечной системы до конца не ясны. Считается, что острое излучение угнетает митоз миосателлитных клеток-предшественников [117], нарушает проницаемость клеточной мембраны и может привести к отказу натрий-калиевого насоса в нервно-мышечном соединении [118]. Кроме того, воспалительная реакция в мышечной ткани после облучения может приостанавливать рост мышц, а радиационно-индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение может

влиять на мышечное питание, тем самым приводить к миопатии, способствующей мышечной атрофии, фиброзу и гипоплазии [119]. Наибольшими факторами риска для вышеописанных осложнений являются юный возраст пациента и большие дозы облучения  $\geq 20$  Гр [120]. Отдаленные эффекты наиболее распространены среди выживших пациентов с опухолью Вильмса и нейробластомой, т.к. они встречаются в раннем возрасте [121]. Также часто страдают от поздних осложнений пациенты с саркомами, т.к. получают высокие дозы облучения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток вызывает ДКП у трети пациентов [122]. Основными факторами риска могут выступать так же юный возраст пациентов или незрелость, которым сопутствует низкий вес и показатель индекса массы тела, недостаток кальция [123]. Сама операция вызывает серьезные стойкие количественные и качественные нарушения у предшественников остеобластов. Метотрексат, стероиды, травматическое повреждение мозга, высокие дозы алкилирующих агентов, являясь частью лечения, также наносят удар по состоянию костной прочности. Кроме того, перечисленные выше факторы влияют на функцию половых желез [124], повреждают почки и печень, вызывают дисфункцию кишечника и уменьшение абсорбции, а соответственно нарушение метаболизма кальция и витамина D [125-126].

Часто пациенты, выжившие после онкологических заболеваний, не достигают оптимальной костной массы из-за недостаточности питания или физической активности. Многие дети и подростки во время госпитализации, лечения и вынужденной иммобилизации не получают полноценного по сочетанию нутриентов питания, поэтому у них происходит нарушение костного обмена. Также во время и после лечения, зачастую, данная группа пациентов не вовлекается в занятия каким-либо видом физических упражнений. У детей с опухолями головного мозга физическую активность может ограничивать болевой синдром на фоне остеопении. Поэтому, при сокращении занятий физическими упражнениями, ухудшается уровень костной минерализации [95, 108].

## **1.6. Особенности реабилитации детей, перенесших ЗНО**

После наступления ремиссии, ответственность за состояние пациентов, перенесших онкологическое заболевание, переходит из компетенции онкологов к педиатрам. Врачам-педиатрам необходимо заниматься профилактикой появления поздних эффектов противоопухолевой терапии, вовремя диагностировать их появление и обеспечивать реабилитацию пациентов.

В России направление реабилитации онкологических пациентов находится в стартовой позиции развития. Хотя потребность в полноценной и комплексной реабилитации существует у основной части пациентов, перенесших опухолевые заболевания [80]. Комплексы реабилитационных мероприятий, проводимых в сочетании с лечением, являются первым активным этапом борьбы с инвалидностью. Поэтому ранняя, комплексная реабилитация может дать возможность достижения максимальной реализации физического, интеллектуального и социального потенциала ребенка.

В связи с этим, практика реабилитации в области детской онкологии остро нуждается в разработке новых комплексных методов, которые позволят увеличить эффективность и повысят разнообразие подходов к оценке и коррекции нарушенных функций у детей, перенесших лечение по поводу ЗНО различной этиологии [5].

В связи с возрастающей актуальностью необходимости решения вопроса противодействия онкологическим заболеваниям и их последствиям, Правительством Российской Федерации утверждена Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года.

Это первый документ в стране, формирующий приоритет онкологии как социальной и медицинской проблемы и создающий основы законодательного регулирования онкологической помощи на уровне Правительства РФ, став одним из приоритетных направлений в системе здравоохранения.

Целями стратегии являются разработка и реализация комплекса мер государственной политики, направленных на снижение общей смертности от

онкологических заболеваний, а также профилактику и снижение уровня инвалидизации, повышение доступности и качества медицинской помощи.

Одной из задач стратегии является развитие систем медицинской реабилитации и паллиативной медицинской помощи. Данный факт ставит новую организационную задачу – разработать и внедрить в практику медицинскую реабилитационно-адаптационную программу для детей и подростков с ЗНО. Она необходима для формирования компенсации функций организма, нарушенных как вследствие развития заболевания, так и в результате проведенной терапии [127].

Необходимо отметить, что крайне актуальной задачей является гармонизация подходов к диагностике и коррекции не только наиболее распространенных осложнений, но и мало изученных состояний, таких как состояние минерализации костной ткани [89].

Ранняя диагностика и лечение осложнений со стороны костно-мышечной системы и реабилитация пациентов — главные факторы улучшения, как результатов лечения, так и качества жизни детей, вылеченных от ЗНО [128]. Необходимо разработать алгоритм диагностических мероприятий в амбулаторных условиях, разработать стандарты и организовать реабилитацию данных детей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему совершенствования и оптимизация схемы диагностики нарушения костного метаболизма и прочности кости у детей, перенесших ЗНО.

Диссертационное исследование было выполнено на базе ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» Минздрава России (генеральный директор центра - академик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Румянцев, заместитель генерального директора - директор лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» к.м.н. Карелин А.Ф.).

Набор группы контроля осуществлялся в ОГБУЗ Смоленской областной детской клинической больницы, отделении медицинской реабилитации (главный врач СОДКБ Макарова В.Н., заведующий отделением Пасынков А.Н.).

### 2.1. Структура исследования

В основу настоящей работы был положен анализ данных, полученных при обследовании 425 детей. Родители или законные представители всех пациентов, включенных в исследование, подписывали информированное согласие разрешением на обработку персональных данных в научных целях.

Объект настоящей работы - 425 детей от 5 до 15 лет, которые были разделены на две группы:

1 - основная группа (n = 325, из них 158 мальчиков и 167 девочек) - дети, перенесшие ЗНО и завершившие программную терапию, находящиеся в стойкой ремиссии, первично проходившие комплексную реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле»,

2 - группа контроля (n=100, из них 46 мальчиков и 54 девочки) - дети, имеющие 2 группу здоровья.

## **2.2. Критерии включения и исключения детей, принимавших участие в диссертационном исследовании**

Гипотеза исследования: высока распространенность снижения прочности кости и недостаточности витамина D у детей, перенесших ЗНО, обусловленная отсутствием настороженности врачом-педиатром участковым по поводу отдаленных последствия со стороны костной системы, а также отсутствием дотации препаратов холекальциферола.

Группа детей, которых предполагалось обследовать в рамках данной научной работы, была сформирована в соответствии с критериями включения и не включения.

### Критериями включения:

- возраст детей от 5 до 15 лет;
- удовлетворительное состояние на момент исследования,
- возможность взятия крови у детей, поступающих в стационар или поликлинику;
- дети без генетических синдромов;
- наличие подписанного родителями или законными представителями информированного согласия.

### Критерии не включения:

- наличие наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата;
- наличие тяжелых хронических соматических заболеваний; наличие инвалидности по причине других заболеваний;
- отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании;
- возраст детей младше 5 лет и старше 15 лет.

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Характеристика групп детей, сформированных для анализа данных

Объект настоящей работы - 425 детей от 5 до 15 лет, которые были разделены на две группы:

1 - основная группа (n = 325, из них 158 мальчиков и 167 девочек) - дети, перенесшие ЗНО и завершившие программную терапию, находящиеся в стойкой ремиссии, первично проходившие комплексную реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле».

В группе ЗНО наблюдались дети, перенесшие новообразования таких тканей как:

- кроветворной – С91 - лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз, ОЛЛ];
- нервной – С71 - злокачественное новообразование головного мозга, С72 - злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы (ЦНС);
- лимфоидной – С81 — болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз], С83 — диффузная неходжкинская лимфома, С84 — периферические и кожные Т-клеточные лимфомы;
- другие ЗНО – в данной группе мы объединили редко встречающиеся в нашей исследуемой группе заболевания - С22 — злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков, С40 — злокачественное новообразование костей и суставных хрящей, С48 — злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, С64 — злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.

2 - группа контроля (n=100, из них 46 мальчиков, 54 девочки) - дети, имеющие 2 группу здоровья. Данные пациенты находились на дневном стационаре в отделении реабилитации по поводу малой ортопедической

патологии (нарушение осанки, вальгусная или варусная деформация нижних конечностей, плоскостопие 1 ст).

### 2.3.2. Дизайн исследования

На представленном рисунке 1 изображены этапы исследования.

На 1 этапе исследования 425 детям были проведены анамнестические, опросные, физикальные, лабораторно–инструментальные, статистические методы исследования.

С целью изучения динамики изменений костной прочности у детей, перенесших ЗНО, на втором этапе исследования мы провели КУС в динамике у 40 детей через 1 год.

<b>1 этап</b>		
<b>характеристики</b>	<b>ВСЕГО 425 детей</b>	
	<b>I - основная группа</b>	<b>II - группа контроля</b>
всего детей, n	325	100
возраст, гг.	5 – 15 лет	
всего мальчиков, n	158	46
всего девочек, n	167	54
диагноз	ЗНО	малая ортопедическая патология
КУС, n	325	100
Са общий, n	112	100
Са ионизированный, n	112	100
P, n	112	100
ЩФ, n	112	100
остеокальцин, n	53	40
b-crosslaps, n	112	-
25(OH)D, n	80	76
<b>2 этап (через 1 год)</b>		
всего детей, n	40	
КУС 2	40	

**Рисунок 1 - Дизайн исследования.**

### **2.3.3. Клинико-anamнестическое обследование детей и опросные методы исследования**

Все родители обследуемых детей дали добровольное согласие на проводимое исследование (приложение 1). С учётом поставленных целей и задач, была разработана индивидуальная регистрационная карта (приложение 2), которая заполнялась во время проведения исследования на каждого ребёнка.

Обследование начинали со сбора анкетных данных (возраст, пол, город постоянного проживания), далее выявляли жалобы (если таковые присутствовали), клинико-anamнестические данные (сведения о беременности и родах у матерей, сведения о профилактике рахита/недостаточности витамина D). Собирали данные объективного осмотра (измерение антропометрических данных, оценка физического развития, осмотр костно-суставной системы).

Физическое развитие детей мы оценивали по абсолютным значениям роста и массы тела, используя перцентильных графических стандартов, рекомендованных ВОЗ для детей (2006, приложение 3). Масса ребенка измерялась на весах медицинских напольных ВЭМ-150-А1 (Россия) с точностью до 0,1 кг; рост измерялся на медицинском ростомере Р-Ст-МСК (МСК-234) (Россия), с точностью до 0,1 см. Гармоничность физического развития оценивали по таблицам ВОЗ соотношения длины и массы тела.

У всех детей, включенных в исследование, был проведен ретроспективный анализ медицинской документации, такой как «Медицинская карта стационарного больного» (ф.003/у), выписки из стационаров, результаты общеклинических исследований.

В регистрационной карте также фиксировались результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Нами были проанализированы пол, возраст пациентов. В группе пациентов с ЗНО изучена клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса согласно классификации МКБ-10, особенности лечения, длительность ремиссии.

В сформированной основной группе детей гендерное соотношение было практически равным – 167 (51,4%) девочек и 158 (48,6%) мальчиков.

Распределение детей основной группы по возрасту и полу представлено в **таблице 3**.

*Таблица 3*

**Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту.**

<b>Возраст, гг Пол</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>Всего</b>
Муж	20	14	23	18	15	13	12	11	18	8	6	158
Жен	15	15	20	17	22	24	20	12	6	11	5	167

#### **2.3.4. Инструментальное исследование детей**

Для диагностики нарушений прочности кости у детей нами был использован метод КУС.

Данный ультразвуковой скрининговый метод диагностики имеет ряд преимуществ над другими способами оценки костной прочности. КУС занимает небольшое количество времени (5-10 минут), безболезненна, не имеет лучевой нагрузки, благодаря чему может многократно назначаться для динамической оценки показателей, она не имеет противопоказаний. Приборы для денситометрии компактны и не требуют радиационной защиты. Возможность регистрировать даже незначительные величины изменений плотности биологических сред является отличительной особенностью данного метода.

Благодаря перечисленным преимуществам, а также простоте проведения самой процедуры, ее высокой эффективности и безвредности КУС может успешно использоваться для ранней диагностики снижения костной прочности у детей и подростков, перенесших ЗНО.

Все методы КУС являются не визуализирующими, так как они основаны на особом взаимодействии ультразвука и костной ткани. Проходя через костную ткань, ультразвуковые волны изменяют «скорость» звука, из-за чего происходит

снижение мощности их проведения. В результате данных взаимодействий мы получаем показатель, характеризующий различные свойства кости – ее массу, структуру или качество. В работе с показателем «быстроты звука» в денситометрии обычно используется понятие «скорость звука» (Speed of Sound – SOS), которая измеряется в единицах - метр в секунду (м/с).

В нашем исследовании костная прочность оценивалась методом КУС с использованием прибора «Omnisense mini omni» (“Sunlight Medical Ltd”, Израиль) (приложение 4, 5).

Работа прибора основана на технологии Omnipath™, которая запатентована и сертифицирована в США. Измеряя скорость звука, проводимого вдоль поверхности кости, высчитывается значение показателя скорости звука, что и легло в основу оценки костной прочности.

Мы произвели измерение скорости звука в соответствии с инструкцией, прилагаемой к прибору денситометру.

Состояние костной прочности у детей, перенесших ЗНО, диагностировали в середине диафиза большеберцовой кости и середине диафиза лучевой кости не доминирующих конечностей. Для этого был применен специальный педиатрический датчик и педиатрическая программа для прибора.

Во время исследования врач перемещал датчик поперек кости с отклонением в 45° от продольной оси. Время измерения одного участка скелета составляло 30 сек – 60 сек. Одному пациенту проводилось от 3 до 5 измерений каждого участка для точности показателей. Полученные результаты сравнивали с перцентильными таблицами для ультразвукового денситометра (табл. 4, приложение 6).

Умеренное снижение костной прочности диагностируют при скорости звука ниже 10 перцентилля (Z-score ниже -1 стандартное отклонение (SD)). Выраженное снижение скорости звука менее 5 перцентилля (Z-score ниже -2 SD). Z-score от -1 до 0 расценивается как тенденция к снижению КП.

**Оценка показателей z-score у детей при денситометрии.**

	<b>Нормальные значения</b>	<b>Тенденция к снижению</b>	<b>Умеренное снижение</b>	<b>Выраженное снижение</b>
<b>%</b>	<b>25–100</b>	<b>10–25</b>	<b>3–10</b>	<b>0–3</b>
<b>Z-score, SD</b>	<b><math>\geq 0</math></b>	<b>-1-0</b>	<b>-2- (-1)</b>	<b><math>\leq -2</math></b>

Оценка состояния костной прочности методом КУС была проведена 425 пациентам (325 – из основной группы и 100 из группы контроля). В динамике исследование было проведено у 40 пациентов, перенесших ЗНО.

### **2.3.5. Лабораторное исследование детей**

В ходе работы для оценки состояния костного метаболизма и диагностики недостаточности витамина D, детям обеих групп были проведены лабораторные исследования.

Лабораторные исследования пациентов основной группы были выполнены в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Исследования пациентов контрольной группы были выполнены в биохимической лаборатории Смоленской областной детской клинической больницы, а также в Научно-исследовательском центре (НИЦ) Смоленского государственного медицинского университета.

Для каждого возраста в качестве нормальных исследуемых показателей использованы данные соответствующих лабораторий ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, СОДКБ и НИЦ.

Забор сыворотки крови осуществлялся в условиях процедурного кабинета соответствующего лечебного учреждения, с соблюдением общепринятых правил забора крови из вены для ее биохимического анализа. Кабинеты были оснащены всем необходимым, согласно приказам, для данной процедуры – стерильными

одноразовыми шприцами с иглами; стерильными лотками с ватными шариками и пинцетом; жгутом, резиновой подушечкой и дезинфицирующими салфетками, стерильными пробирками, лотком для использованного материала.

Забор крови всегда производился натошак. Были использованы вакуумные системы VACUETTE® с красной крышкой. Их объем составляет 5 мл. В них в заводских условиях помещен активатор свертывания, для снижения вероятности гемолиза и вспенивания образца.

После забора крови, согласно официальной инструкции к вакуумным системам, медицинская сестра, переворачивая пробирку вверх дном 5-10 раз, смешивала набранную сыворотку с гелем-активатором. После установки пробирок в штатив, они оставались неподвижными в вертикальном положении. При температуре кабинета пробирки могут находиться в штативе до образования сгустка не более 40-60 минут. Далее медицинский персонал помещал пробирки в центрифугу, где процедура проводилась при ускорении 1800g (ОЦС) и длилась около 10 минут при комнатной температуре. Далее пробы с менее чем 0,5 мл сыворотки подвергались замораживанию при температуре -20 °С. Далее, соблюдая температурный режим, пробирки с биоматериалом отправлялись в централизованную лабораторию.

Были проведены биохимические исследования костного метаболизма: определен уровень концентрации общего и ионизированного кальция (Ca), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора (P). Показатели определялись на биохимическом анализаторе Clima MC-15 («Ral», Испания), стандартными наборами («Ольвекс Диагностикум», Россия, Санкт-Петербург). Для оценки результатов, использовались нормативы, прилагаемые к тест-наборам. Анализ параметров кальций-фосфорного обмена был проведен у 112 детей основной группы и 100 детей группы контроля.

Показатели ионизированного кальция у детей до 15 лет считаются нормальными в пределах 1,27-1,33 ммоль/л, общего кальция 2,2-2,7 ммоль/л.

Нормы фосфора у детей до 12 лет – 1,45–1,78 ммоль/л, старше 12 - 0,87–1,45 ммоль/л.

Нормативы ЩФ у детей до 10 лет – 142 - 335 ед/л, 10-13 лет - 129-417 ед/л. У подростков показатели щелочной фосфатазы отличаются в зависимости от пола. У мальчиков значения выше и составляют 116 – 468 ед/л, у девочек – 57 - 254 ед/л. Анализ параметров ЩФ был проведен у 112 детей основной группы и 100 детей группы контроля.

Определение уровня остеокальцина и b-CrossLaps проводилось на тест-системе Остеокальцин и CrossLaps ТМ фирмы “Nordic Bioscience Diagnostics A/S”, за норму значения принимались нормативы тест-наборов.

Анализ уровня концентрации остеокальцина был проведен у 53 детей первой группы и у 40 детей второй, референсные значения - 2,8-41 нг/мл.

Показатели b-CrossLaps были определены у 112 детей основной группы и считались нормальными в пределах 0 – 0,57 нг/мл.

Концентрацию кальцидиола в сыворотке крови определяли у 80 детей основной группы и 76 детей группы контроля методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реактивов Liaison® 25ОН Vitamin D Total Assay (Германия) на аппарате Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия). Обеспеченность витамином D оценивали в соответствии с критериями, установленными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018г. (Таб. 5).

**Таблица 5**

**Оценка концентрации витамина D в сыворотке крови у детей.**

концентрация 25(ОН)D	до 20 нг/мл	21 - 29 нг/мл	более 30 нг/мл
заключение	дефицит	недостаточность	адекватный уровень

В таблице 6 указан объем выполненных обследований детям обеих групп.

**Общий объем выполненных обследований у детей обеих групп.**

	<b>(25ОНD)</b>	<b>Остео- кальцин</b>	<b>b-Cross laps</b>	<b>ЩФ</b>	<b>Са общий</b>	<b>Са ион</b>	<b>Р</b>
<b>I группа, n</b>	<b>80</b>	<b>53</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>112</b>
<b>II группа, n</b>	<b>76</b>	<b>40</b>	<b>-</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>всего, n</b>	<b>156</b>	<b>93</b>	<b>112</b>	<b>212</b>	<b>212</b>	<b>212</b>	<b>212</b>

#### **2.4. Статистические методы исследования**

Полученные в ходе исследования данные были объединены в единую таблицу программы «Microsoft Excel 2016». В нее были внесены данные из индивидуальной регистрационной карты, результаты остеоденситометрии и лабораторных исследований.

После того, как с помощью программы Statistica 10, было определено, что выборка имеет достаточный размер для расчета необходимых показателей и достижения поставленных задач.

С помощью стандартных алгоритмов статистических исследований, набранный материал был статистически проанализирован. Статистический анализ производили с использованием интегрированного пакета статистических программ AtteStat, STATISTICA 10.0., пакета программных приложений Microsoft Excel 2016 (MicrosoftCorp., США).

Анализ количественных показателей производился с учетом ненормального распределения признака с подсчетом медианы (Me) и указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%; Q75%)).

Для статистической оценки уровня достоверности (p) различий значений параметров в группах в работе использовался t- критерий Стьюдента.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99%-й уровень значимости) при попарном сравнении.

Для определения статистической значимости относительных показателей использовался критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) для вычисления, которого прибегали к построению таблицы «2x2» и «3x2». Также применялся параметрический метод, критерий корреляции Пирсона ( $r$ ), для возможности определения наличия линейной связи между двумя количественными показателями, оценить ее тесноты и статистической значимости.

Проведен регрессионный анализ данных с определением линии тренда.

### ГЛАВА 3. ПРОБЛЕМА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗНО

#### 3.1. Состояние костной прочности у детей, перенесших ЗНО

Костная прочность – интегральный показатель «здоровья кости». Она складывается из нормального анатомического строения скелета и соотношения кортикального и губчатого слоев, достаточной минерализации костей [29].

При изучении костной прочности у 325 детей, находящихся в ремиссии после перенесенного ЗНО (основная группа), наблюдалось снижение костной прочности различной степени выраженности более чем у 70% пациентов. Выраженное снижение костной прочности составило 23,1% (средний Z-score =  $-2,8 \pm 0,95$ ). 24,3 % - снижение (средний Z-score =  $-1,4 \pm 0,3$ ). Тенденция к снижению – 24,9%, средний Z-score =  $-0,5 \pm 0,27$ . Нормальная костная прочность – 27,7%, средний Z-score =  $0,85 \pm 0,79$ . Что достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе контроля, где снижение отмечалось у 11,3% (средний Z-score =  $-1,2 \pm 0,15$ ). Тенденция к снижению – 14,9%, средний Z-score =  $-0,2 \pm 0,2$ . Нормальные показатели костной прочности у 73,8%, средний Z-score =  $1,2 \pm 0,65$  (Рис. 2).

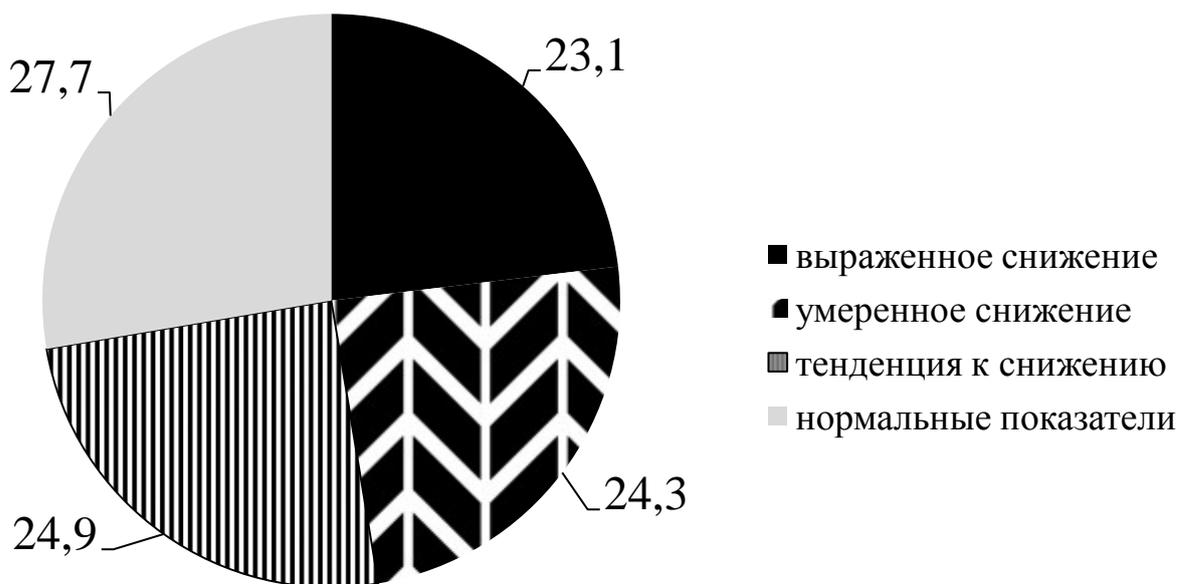


Рисунок 2 – Состояние костной прочности у детей основной группы (%).

Данные результаты подтверждают нашу гипотезу о высокой частоте встречаемости низких показателей прочности кости у детей, перенесших ЗНО.

Анализ анамнестических данных показал, что свыше 90% детей в обеих группах были доношенными, что исключает возможность отрицательного влияния нарушений формирования костей еще внутриутробно. В течение первого года жизни все дети получали профилактические дозы витамина D, но в более старшем возрасте, со слов родителей, им препарат не назначался. Препараты витаминно-минеральных комплексов дети также не получали.

Анализ антропометрических показателей детей не выявил статистически значимых различий в физическом развитии (ФР) детей исследуемой и контрольной групп.

При анализе данных в таблице 7 установлено, что у большинства (n=307, 94,5%) детей исследуемой группы отмечался гармоничный тип физического развития.

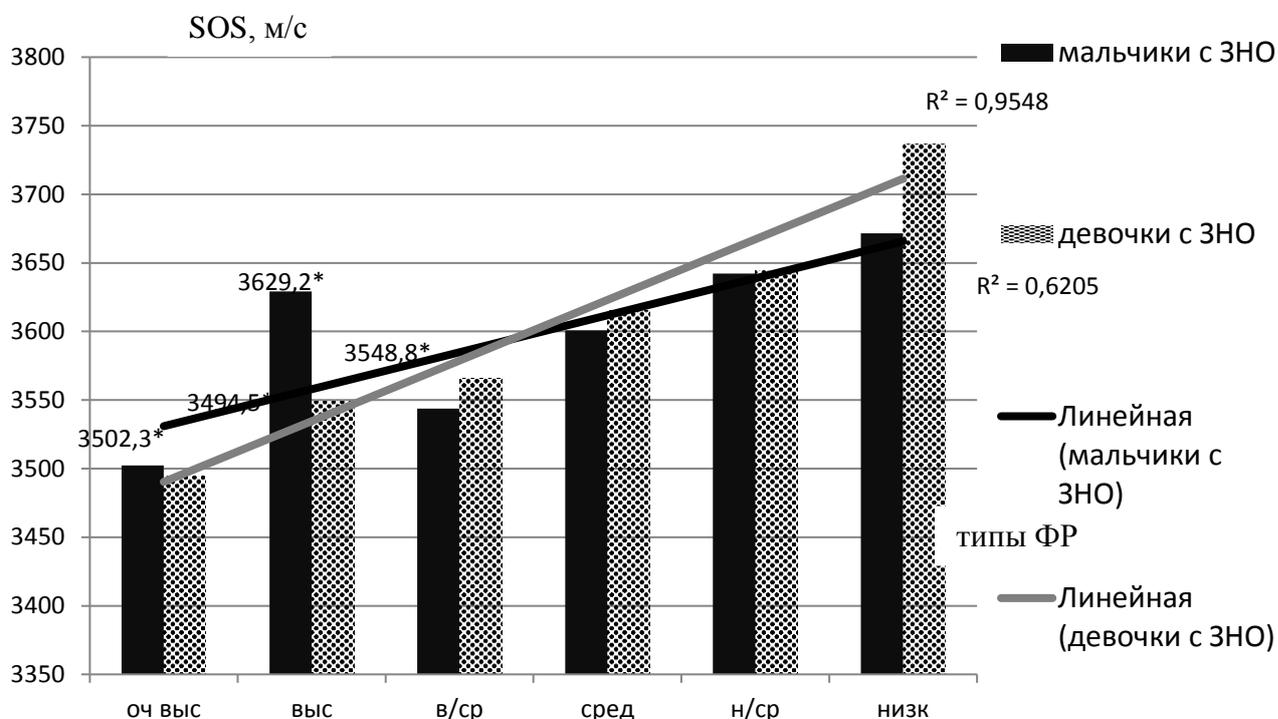
**Таблица 7**

**Распределение детей исследуемых групп по типам ФР (%).**

Группа	I (n=325)				II (n=100)			
	мальчики (n=158)		девочки (n=167)		мальчики (n=46)		девочки (n=54)	
ФР	гармоничное	дисгармоничное	гармоничное	дисгармоничное	Гармоничное	дисгармоничное	гармоничное	дисгармоничное
очень высокое	2%	1,2%	1,2%	1,2%	-	2,2%	-	-
Высокое	6,4%	2,5%	7,1%	0,6%	3,6%	2,2%	-	1,9%
выше среднего	24,8%	-	17,4 %	0,6%	4,7%	-	6,4%	1,9%
Среднее	46,6%	1,9%	56%	-	81,9%	-	80,7%	-
ниже среднего	11,5%	-	10,6%	0,6%	3,2%	2,2%	6,4%	2,7%
Низкорослый	2,5%	0,6%	3%	1,7%	-	-	-	-

Однако, нами выявлена достоверность различий в скорости звука кости между группами сравнения у детей с высоким и очень высоким типом гармоничного развития ( $3525 \pm 125$  м/с и  $3710 \pm 85$  м/с,  $p=0,01$ ) (число степеней

свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 11,931. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p < 0,01$  (Рис.3)).



**Рисунок 3 - Показатели скорости звука детей I группы, в зависимости от пола и типа гармоничного физического развития.**

Очевидно, дети основной группы, реализуя свой генетически детерминированный рост, не смогли накопить достаточно необходимую прочность костной ткани, что возможно связано с факторами, влияющими на нее в данный момент.

Резюмируя вышесказанное, можно констатировать высокую частоту снижения прочности кости у детей, перенесших ЗНО (72,3%).

Установлено, что дети с высоким и очень высоким типом ФР имели достоверно низкие показатели костной прочности в сравнении с детьми группы контроля ( $\chi^2 = 11,931$ ,  $p < 0,01$ ).

### 3.2. Зависимость состояния костной прочности от факторов, влияющих на нее

Анализируя данные нашего исследования, можно утверждать, что снижение костной прочности наблюдалось у детей, перенесших ЗНО, в возрасте 5-6 лет, Me [25Q–75Q]) = 3521 [3001 – 3811] м/с, средняя SOS – 3504,1±123,8 м/с (табл. 8) (число степеней свободы = 6. Значение критерия  $\chi^2 = 16,662$ . Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,05$  составляет 12,592. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима). На основании расчета атрибутивного риска доказано, если ЗНО было перенесено до 7 лет, риск снижения прочности кости увеличивается на 43% (AR 43%;  $p<0,05$ , RR – 4,2, ДИ 2,42-6,3).

*Таблица 8*

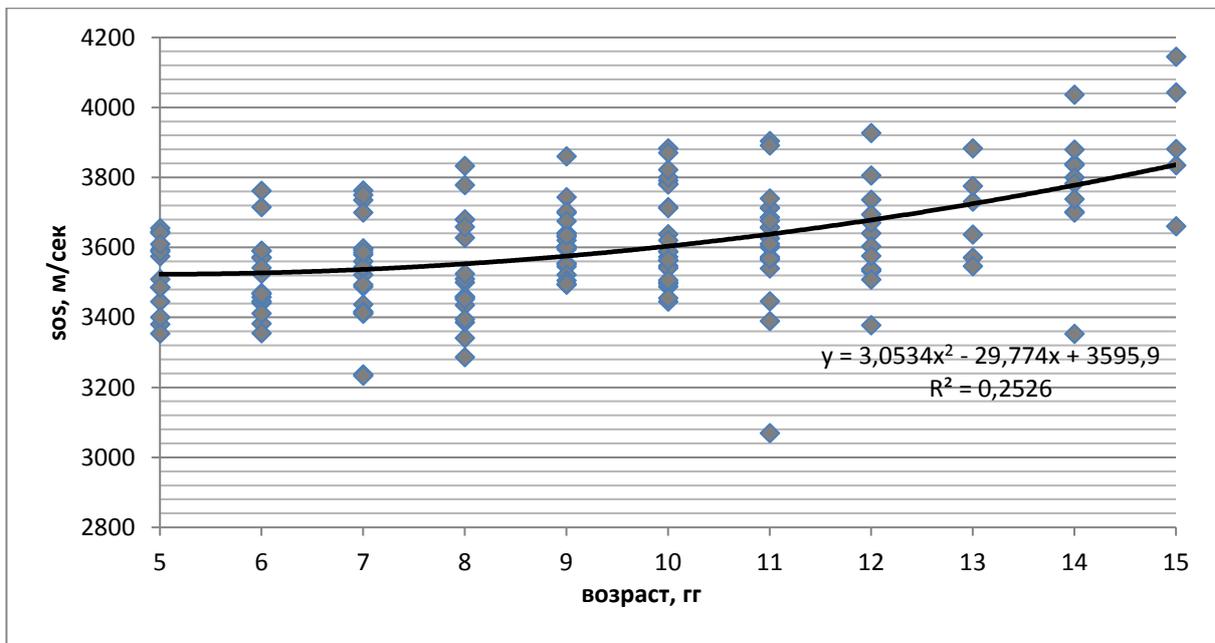
**SOS (м/с) в зависимости от возраста и пола у детей исследуемых групп (M±m).**

Пол	Группа I				Группа II			
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки	
Возраст года	пред-плечье	голень	пред-плечье	голень	пред-плечье	голень	пред-плечье	голень
5	3587±102*	3551±115*	3509±160*	3575±101	3692±13	3604±15	3683±12	3567±15
6	3652±102*	3553±220	3581±154*	3470±115*	3726±14	3572±14	3702±13	3579±18
7	3700±147	3608±130	3665±206	3542±148	3735±16	3584±18	3707±13	3543±13
8	3650±150	3630±175	3650±214	3500±155	3727±12	3594±13	3730±19	3564±19
9	3766±133	3580±127	3655±146	3601±87	3740±18	3555±16	3731±14	3561±18
10	3668±	3645±	3753±	3587±	3751±	3607±	3757±	3607±

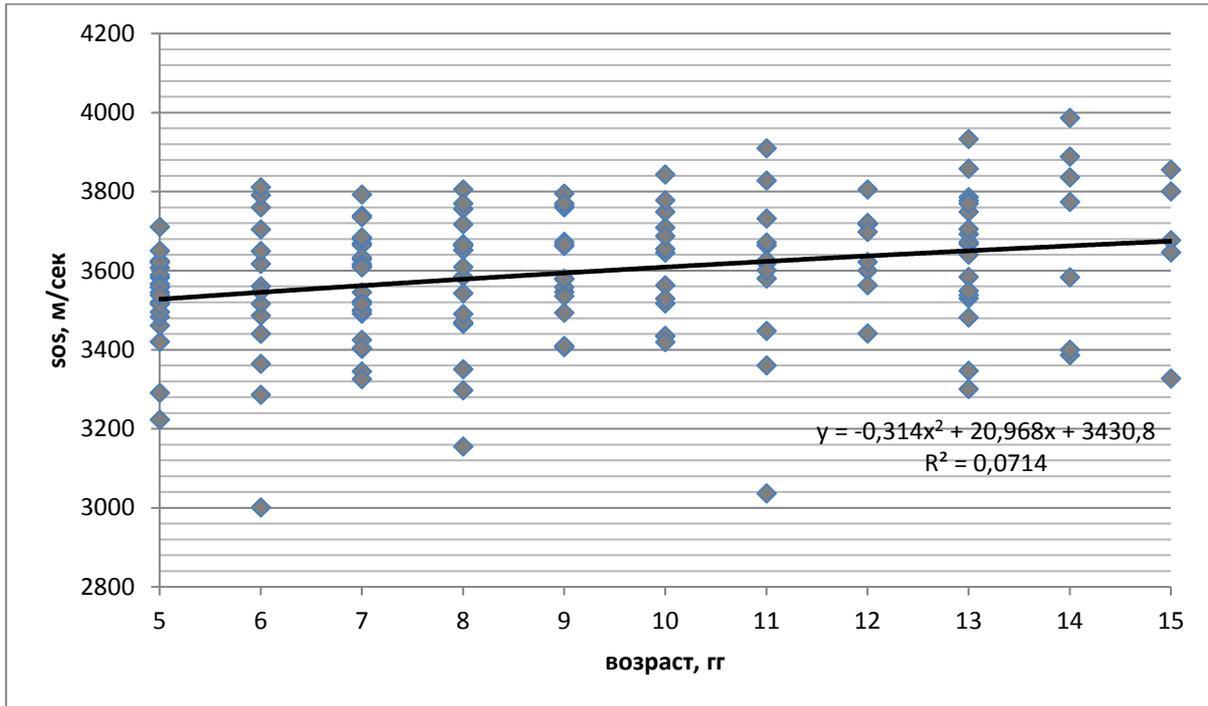
	159	140	131	138	16	13	14	14
11	3735± 161	3622± 228	3705± 185	3618± 177	3735± 13	3590± 13	3743± 14	3607± 15
12	3760± 174	3698± 99	3777± 186	3621± 146	3774± 19	3602± 18	3755± 15	3616± 17
13	3776± 141	3669± 167	3802± 87	3684± 130	3749± 16	3596± 17	3796± 14	3687± 16
14	3765± 125	3737± 221	3792± 137	3783± 174	3728± 15	3628± 15	3856± 14	3742± 20
15	3720± 212	3738± 208	3889± 145	3881± 188	3731± 16	3676± 22	3893± 14	3792± 19

Примечание: статистическая значимость различий \* $p < 0,05$

Достоверные различия в показателях костной прочности в зависимости от пола следующие. Сравнение результатов КУС детей основной группы с группой контроля показало, что наиболее низкие результаты костной прочности имели девочки 5–6 лет ( $z\text{-score} = -2,4s \pm 0,7$ ,  $p = 0,001$ ) (Рис. 4, 5).



**Рисунок 4 - Частотное распределение скорости звука у девочек, перенесших ЗНО.**



**Рисунок 5 - Частотное распределение скорости звука у мальчиков, перенесших ЗНО.**

В ходе исследования была изучена костная прочность у детей, перенесших различные виды ЗНО (таб. 9). Было проведено сравнение детей, перенесших ОЛЛ (44%), ЗНО ЦНС (33,8%), лимфомы (7,7%) и другие ЗНО (ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков, ЗНО костей и суставных хрящей, ЗНО брюшинного пространства и брюшины, ЗНО почки, 14,5%).

**Таблица 9**

**Зависимость скорости звука кости от вида ЗНО у детей основной группы.**

диагноз	ОЛЛ (n = 143)	ЗНО ЦНС (n=110)	лимфомы (n = 25)	другие ЗНО (n = 47)
<i>Z-score ≤ -2 (выраженное снижение костной прочности)</i>				
SOS, м/с (M±m)	3411 ± 101	3437 ± 192	3434 ± 72	3410 ± 70
%	28,7% *	14,7 %	27,1%	28,2%

<i>Z-score от -2 до -1 (умеренное снижение костной прочности)</i>				
SOS, м/с (M±m)	3542 ± 53	3560 ± 79	3580 ± 73	3544 ± 44
%	31,5 % *	21,8 %	19,2%	12,8%
<i>Z-score от -1 до 0 (тенденция к снижению костной прочности)</i>				
SOS, м/с (M±m)	3636 ± 129	3626 ± 61	3666 ± 27	3619 ± 30,4
%	18,2%	24,4%	39,2%	40,9%
<i>Z-score ≥ 0 (нормальные значения)</i>				
SOS, м/с (M±m)	3775 ± 135	3770 ± 98	3778 ± 88	3740 ± 65
%	21,6%	39,1%	14,5%	18,1%

Примечание: статистическая значимость различий \* $p < 0,05$

Установлено, что дети, перенесшие ОЛЛ, достоверное чаще имели выраженное снижение костной прочности -  $Z\text{-score} \leq -2$  (28,7%, Me [25Q–75Q]) = 3411 [3069 – 3548] м/с, средняя SOS – 3399,5±101 м/с). Умеренное снижение -  $Z\text{-score}$  от -2 до -1 также встречалось чаще у детей, перенесших ОЛЛ (31,5%, Me [25Q–75Q]) = 3542 [3400 – 3658] м/с, средняя SOS – 3542±53 м/с. Таким образом, перенесенный ОЛЛ можно расценивать как фактор, влияющий на снижение костной прочности (AR 70%;  $p < 0,05$ , RR – 3,3, ДИ 2,56-7,1. Число степеней свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 14,926. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,01$  составляет 11,345).

Другим немаловажным фактором, оказывающим влияние на состояние костной прочности, является проведенная терапия. Специальное лечение включает химиотерапию (гормональную и цитостатическую терапию), лучевую терапию, иммунодепрессанты, оперативное лечение.

При анализе костной прочности у детей, получавших разные виды терапии (Табл. 10): полихимиотерапию (ПХТ), комбинированное лечение (ПХТ и лучевую

терапию) и комплексное (ПХТ, лучевую терапию и оперативное лечение) определено, что 27,7% (n=55) детей, получавших только ПХТ имели выраженное снижение костной прочности, сопоставимое с остеопорозом (z-score = -3,1 ± 0,9 SD). Умеренное снижение встречалось у 30,7% (n=61) пациентов (z-score = -1,4 ± 0,3 SD). Нормальные значения костной прочности имели всего лишь 21,2% (n=42) пациентов (число степеней свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 9,832. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости p=0,05 составляет 7,815. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости p<0,05. AR 62%; p<0,05, RR – 4,7 , ДИ 2,2-9,2). Таким образом, доказано отрицательное влияние ПХТ на состояние костной прочности.

Таблица 10

**Скорость звука кости у детей I группы, получавших специальную терапию.**

<b>I (n=325)</b>			
<b>Виды специальной терапии</b>	<b>ПХТ (n=197)</b>	<b>комбинированная (n=47)</b>	<b>комплексная (n=81)</b>
<b>Z-score</b>	<b>≤ -2 (выраженное снижение костной прочности)</b>		
SOS, м/с (M±m)	3396,8 ± 100,5	3439,9 ±85,1	3466,7 ± 134,2
<b>%</b>	<b>27,7% *</b>	<b>27,1%</b>	<b>16,1%</b>
<b>Z-score</b>	<b>от -2 до -1(умеренное снижение костной прочности)</b>		
SOS, м/с (M±m)	3543,1 ± 64,3	3584,7 ±65,7	3583,9 ±78,5
<b>%</b>	<b>30,7% *</b>	<b>16,2%</b>	<b>21%</b>
<b>Z-score</b>	<b>от -1 до 0 (тенденция к снижению костной прочности)</b>		
SOS, м/с (M±m)	3623,6	3630,9	3638,9

	± 124,6	±40,3	±60,6
%	20,4%	24,3%	27,1%
<b>Z-score</b>	<b>≥0 (нормальное значение)</b>		
SOS, м/с (M±m)	3757,5 ±136,3	3798,2 ±90,1	3772,5 ±111,1
%	21,2% *	32,4%	35,8%

Примечание: статистическая значимость различий \* $p < 0,05$

Нами была изучена зависимость костной прочности от длительности ремиссии у пациентов I группы (Таб.11). Установлено, что выраженное снижение костной прочности встречалось у 18% детей, находившихся в стойкой ремиссии длительностью до 2 лет. У детей, состоявших в ремиссии от 2 до 3 лет, выраженное снижение костной прочности было установлено в два раза чаще – в 32,1% случаев (число степеней свободы равно 2.  $\chi^2 = 10,588$ . Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,01$  равно 9,21. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p < 0,01$ . Уровень значимости  $p=0,006$ . AR 76%;  $p < 0,05$ , RR – 5,1, ДИ 3,4-7,4). Частота установленного выраженного снижения костной прочности у детей с ремиссией, длившейся 3 и более лет, установилась на уровне 23%. Кроме того, нормальные значения прочности кости имели около четверти исследуемых детей во всех периодах ремиссии. Наши результаты согласуются с данным иностранной литературы (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013), где третий год после окончания специфического лечения ЗНО, является наиболее критичным периодом выявления нарушений минерализации костной ткани. Возможно, данный факт связан со многими причинами: ограничение физических нагрузок у данных детей, истощение к рассматриваемому периоду компенсаторных механизмов, продолжении роста ребенка при недостаточном приеме витаминно-минеральных компонентов с пищей, а также отсутствие дотации их этим детям.

**Таблица 11**

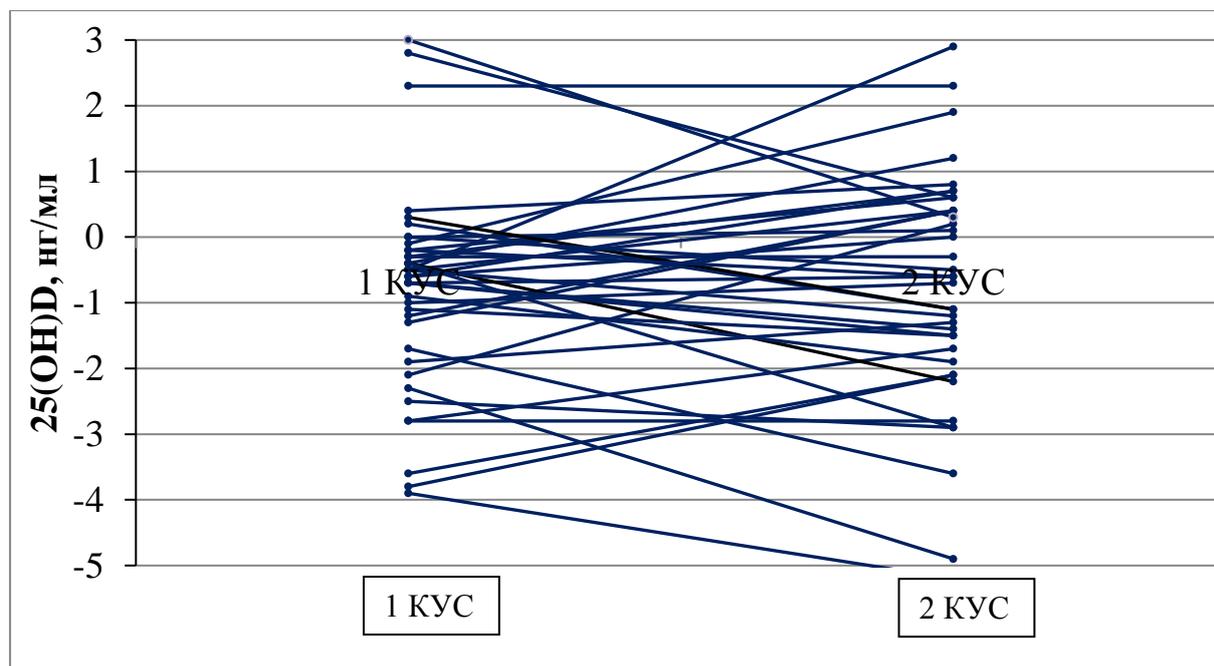
### Скорость звука кости у детей I группы на разных годах ремиссии

длительность ремиссии	<2 лет (n=129)	2 года (n = 56)	3 года (n = 42)	> 3 лет (n = 98)
<b>Z-score <math>\leq -2</math> (выраженное снижение костной прочности)</b>				
SOS, м/с (M $\pm$ m)	3377 $\pm$ 97*	3427 $\pm$ 114	3428 $\pm$ 54	3402 $\pm$ 152
%	18	32,1	23,8	22,4
<b>Z-score от -2 до -1(умеренное снижение костной прочности)</b>				
SOS, м/с (M $\pm$ m)	3553 $\pm$ 106*	3519 $\pm$ 55	3571 $\pm$ 79	3560 $\pm$ 47
%	25,9	17,9	26,2	20,9
<b>Z-score от -1 до 0 (тенденция к снижению костной прочности)</b>				
SOS, м/с (M $\pm$ m)	3630 $\pm$ 42	3629 $\pm$ 65	3654 $\pm$ 74	3649 $\pm$ 54
%	24,9	33,9	28,6	23,9
<b>Z-score <math>\geq 0</math> (нормальные значения)</b>				
SOS, м/с (M $\pm$ m)	3765 $\pm$ 123*	3783 $\pm$ 86	3784 $\pm$ 198	3792 $\pm$ 77
%	31,3	17,9	21,4	34,3

Примечание: статистическая значимость различий \* $p < 0,01$

На 2 этапе исследования с целью изучения динамики изменения костной прочности у детей, перенесших ЗНО, мы провели повторную денситометрию у 40 детей через год. Со слов родителей, за данный период дети не получали витаминно-минеральные комплексы или другую терапию. Установлено, что у 10% детей состояние костной прочности не изменилось. Однако у 42,5% произошло снижение уровня костной прочности. Остальные 47,5% детей хотя и имели незначительную положительную динамику, оставались в пределах умеренных и выраженных значений снижений прочности кости (Рис. 6). Результаты указывают

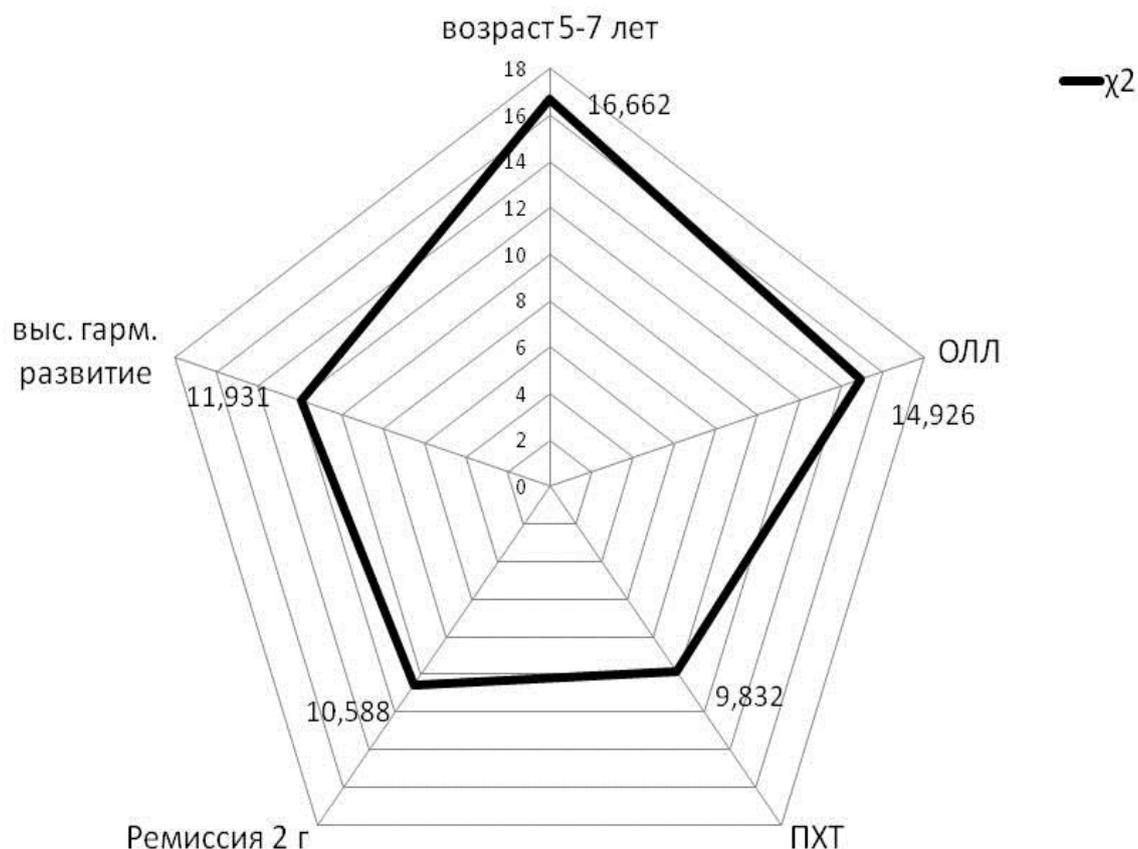
на необходимость проведения диагностики и коррекции состояния костной прочности у детей, перенесших ЗНО, в реабилитационном периоде.



**Рисунок 6 - Динамика изменения костной прочности у детей, перенесших ЗНО, при проведении КУС 1 и КУС 2.**

По результатам исследования установлены корреляционные взаимосвязи между различными факторами влияния и прочностью кости у детей, перенесших онкологическое заболевание (рис. 7):

- высокое и очень высокое гармоничное развитие,  $\chi^2 = 11,931$ ,  $p < 0,01$ ;
- возраст 5-6 лет,  $\chi^2 = 16,662$ ,  $p < 0,05$ ;
- перенесенный ОЛЛ,  $\chi^2 = 14,926$ ,  $p < 0,01$ ;
- полученная ПХТ,  $\chi^2 = 9,832$ ,  $p < 0,05$ ;
- длительность ремиссии 2 года,  $\chi^2 = 10,588$ ,  $p < 0,01$ .



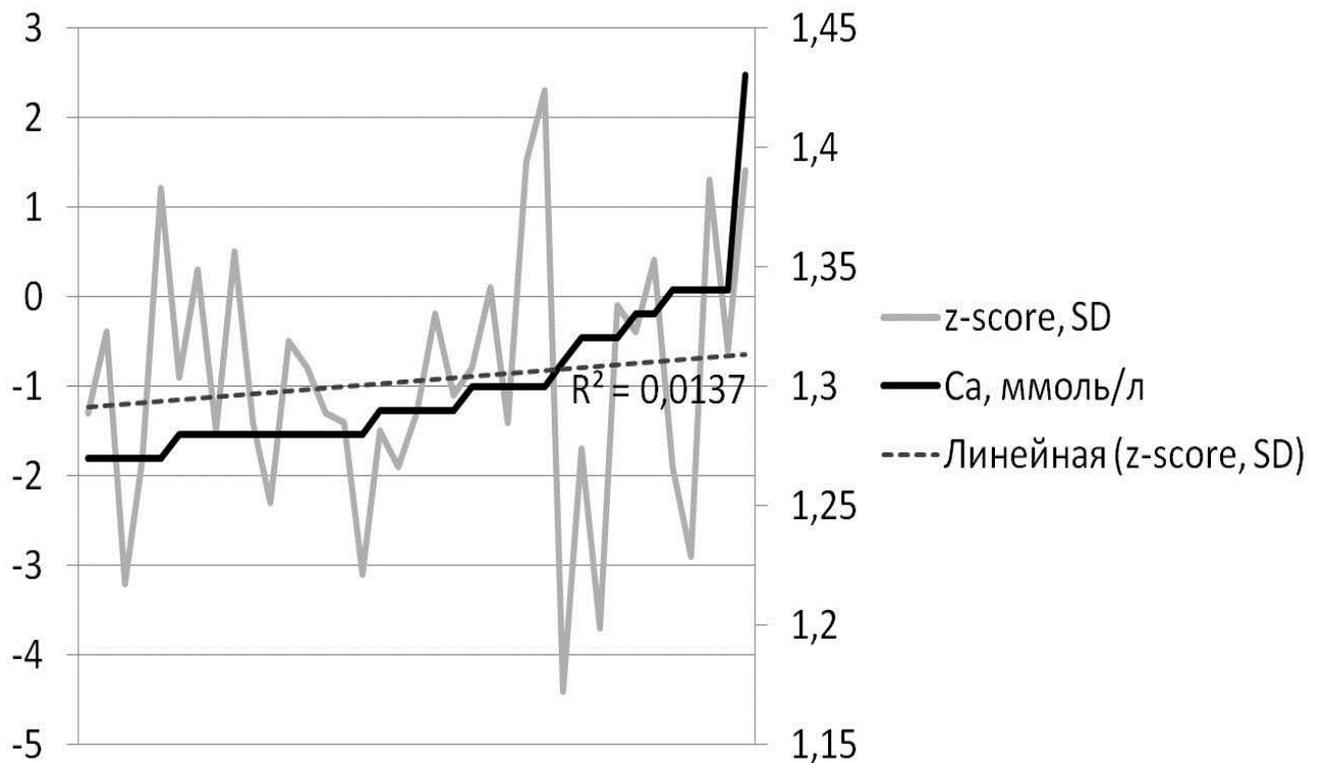
**Рисунок 7 - Корреляционные взаимосвязи между различными факторами влияния и прочностью кости у детей, перенесших онкологическое заболевание.**

### **3.3. Состояние костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО**

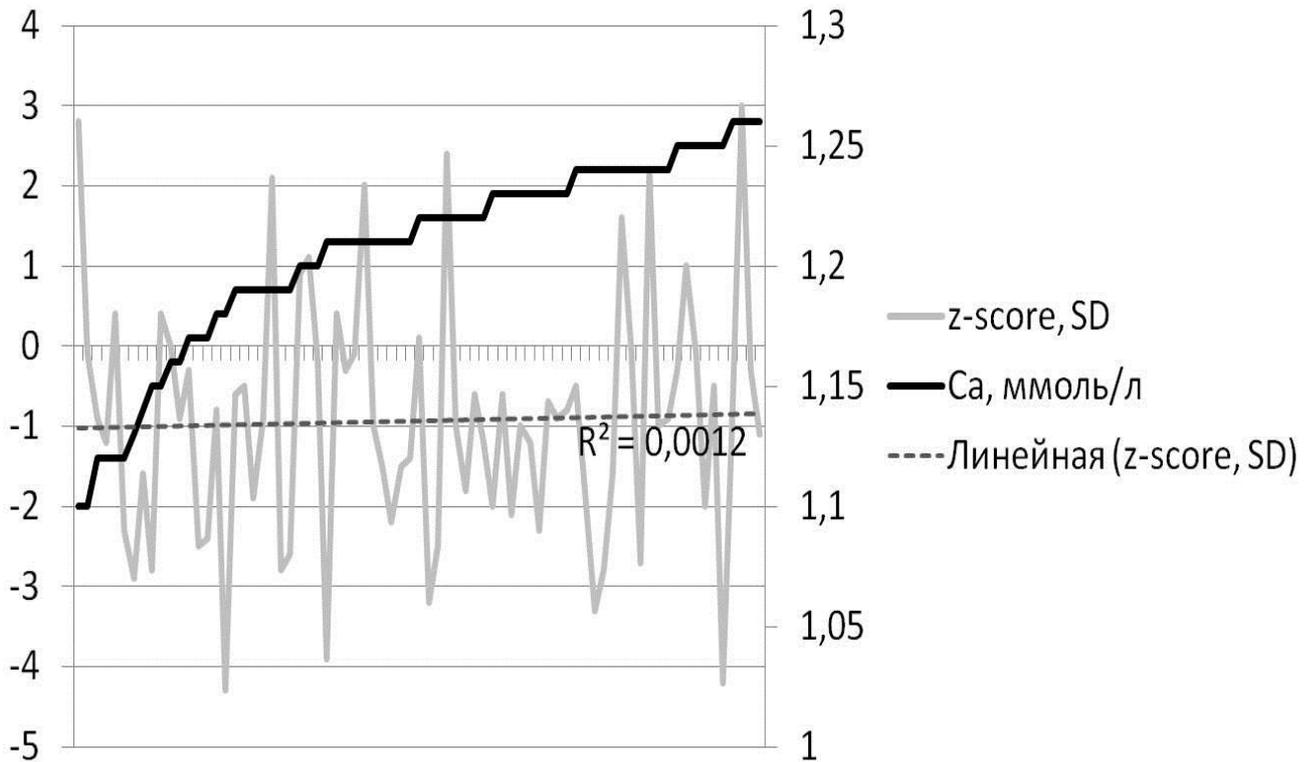
Костный метаболизм характеризуется двумя противоположными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и резорбцией старой ткани остеокластами. Баланс процессов обеспечивает нормальную костную массу.

Анализ параметров кальций-фосфорного обмена был проведен у 112 детей основной группы. **Показатели общего кальция** у всех детей основной группы были в пределах возрастной нормы ( $2,3 \pm 0,1$  ммоль/л), что не имеет различий с

группой контроля ( $2,4 \pm 0,2$  ммоль/л). Сниженный уровень концентрации **ионизированного кальция** установлен у 67% ( $n=75$ ) детей, при этом низкие показатели костной прочности отмечались у 48% исследуемых детей. При аналогичном детальном анализе состояния прочности кости у детей с нормальными показателями ионизированного кальция в сыворотке крови ( $n=37$ , 33%) определено, что низкие показатели прочности также установлены у 51,4% ( $n=19$ ) детей. Таким образом, хотя большинство детей основной группы имели сниженные показатели ионизированного кальция ( $1,21 \pm 0,2$  ммоль/л), статистически значимой корреляции с показателями костной прочности выявлено не было (связь между факторным и результативным признаками статистически не значима при уровне значимости  $p < 0,01$ . Уровень значимости  $p = 0,2$ , рис. 8, 9).



**Рисунок 8 - Костная прочность у детей основной группы с нормальными показателями ионизированного Ca в сыворотке крови.**



**Рисунок 9 – Костная прочность у детей основной группы с нормальным содержанием Ca в сыворотке крови.**

Анализируя **уровень концентрации фосфора** в сыворотке крови, было установлено, что у детей старше 12 лет все показатели укладывались в возрастную норму, среднее значение составило  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л. Почти 80% детей младше 12 лет также имели нормальные значения P ( $1,59 \pm 0,17$  ммоль/л). Статистически значимой корреляции показателей фосфора в сыворотке крови и костной прочности выявлено не было (связь между факторным и результативным признаками статистически не значима при уровне значимости  $p < 0,01$ . Уровень значимости  $p = 0,14$ ). Возможно, изменения фосфорно-кальциевого обмена биохимического анализа крови можно увидеть при более выраженных изменениях в архитектонике костной ткани, при исчерпывании компенсаторных возможностей организма.

**Показатели щелочной фосфатазы** у детей исследуемой группы также в большинстве случаев (80,5%) укладывались в референсные интервалы ( $238 \pm 116,2$  ед/л), при этом среднее значение костной прочности составило  $-1,1 \pm 1,5$  SD. Лишь

в 19,5% пробах сыворотки крови была снижена ЩФ ( $195 \pm 51,1$ ), а показатель z-score составил  $-1,1 \pm 1,5$  (умеренное снижение). Что указывает нам на отсутствие зависимости между ЩФ и состоянием костной прочности. Возможно, это связано с преобладанием печеночной фракции ЩФ у исследуемых детей.

Установлено, что 88,5% (n=46) исследованных детей основной группы имели повышение уровня концентрации **остеокальцина** в сыворотке крови ( $77,8 \pm 23,5$  нг/мл), что свидетельствует об активности процесса резорбции костной ткани. Соответственно у данных детей в 60,8% случаев были низкие значения костной прочности (z-score =  $-2,1 \pm 0,8$ ). Была выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями остеокальцина и костной прочности ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе содержания маркера костной резорбции в сыворотке крови - **b-Crosslaps** определено, что у детей, перенесших ЗНО, наблюдалось повышенное содержание b-Crosslaps в 100% случаев ( $1,49 \pm 0,66$  нг/мл). Данные указывают на увеличении процессов костной резорбции во всей основной группе над процессами костеобразования. Также выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями костной прочности и b-Crosslaps ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ , рис. 10).

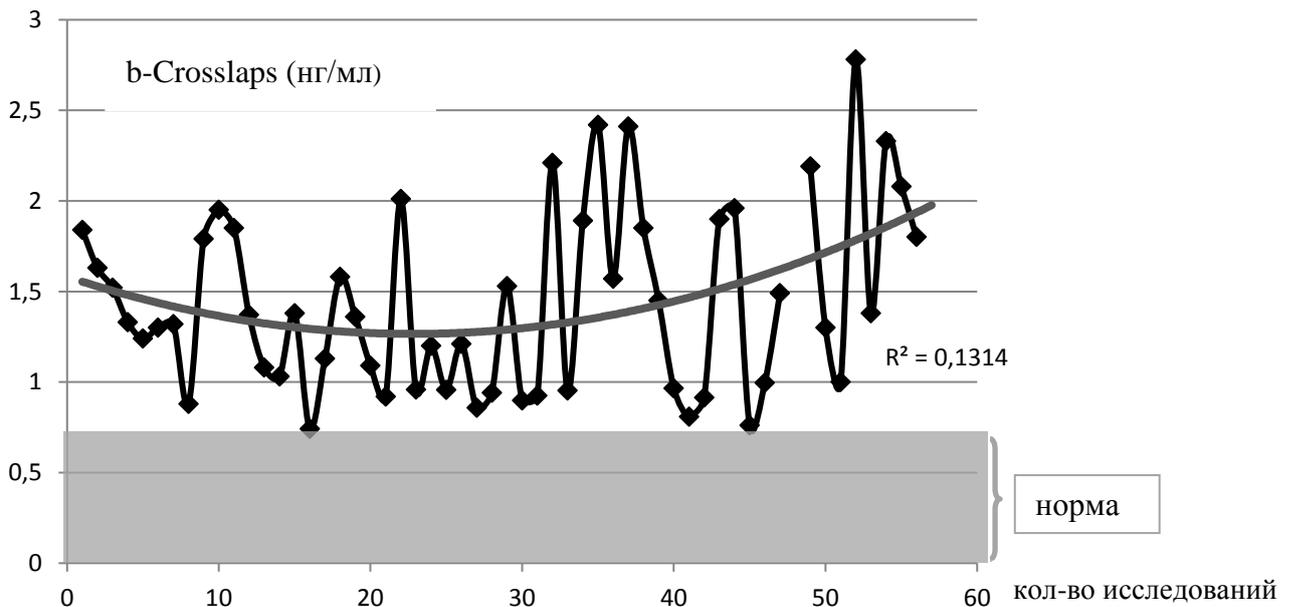


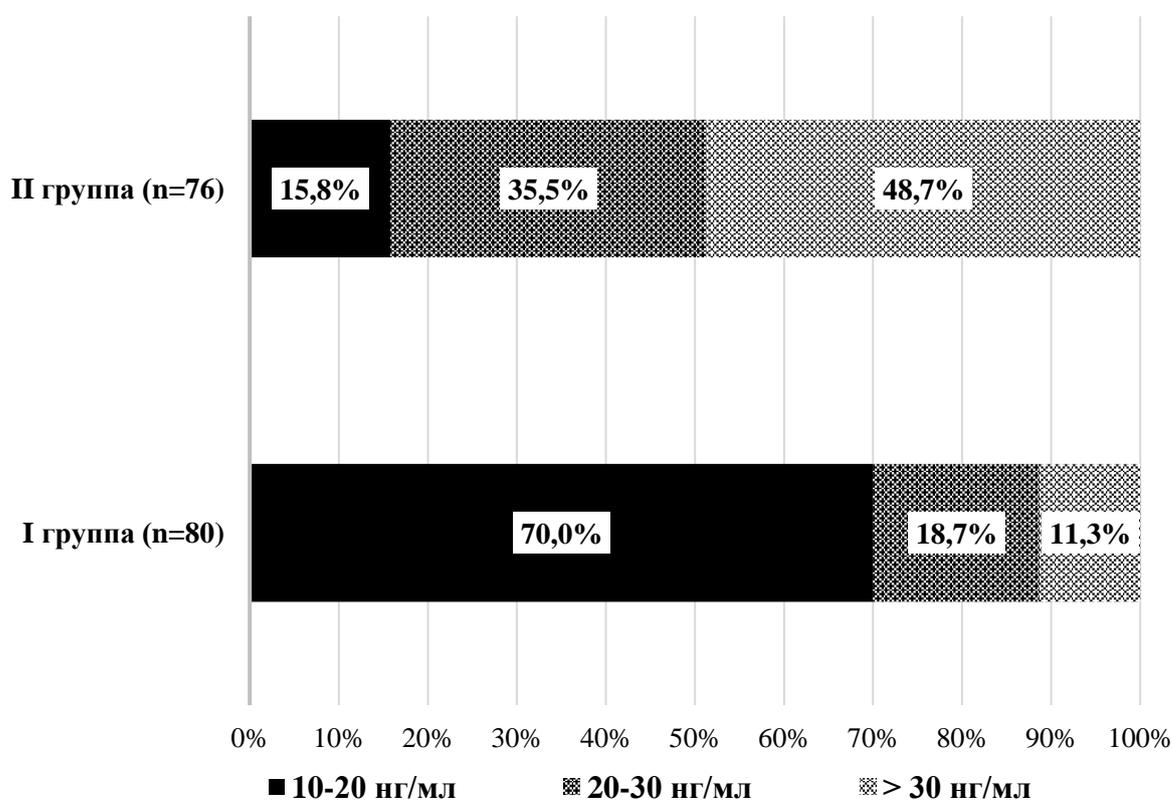
Рисунок 10 – Содержание в сыворотке крови - b-Crosslaps.

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ у детей, перенесших ЗНО, являются крайне малоинформативными с точки зрения анализа состояния костного метаболизма и костной прочности данных детей, что свидетельствуют о необходимости исследования биохимических маркеров костного метаболизма для ранней диагностики его нарушений. В нашем исследовании биохимические маркеры четко показали протекающие процессы резорбции кости у детей, перенесших ЗНО.

## ГЛАВА 4. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗНО

На первом этапе нашего исследования у 80 детей основной группы и 76 детей контрольной группы была проведена оценка обеспеченности витамином D (кальцидиолом, 25(OH)D).

В ходе проведенного исследования было определено, что среднее содержание кальцидиола у детей основной группы составило  $15,2 \pm 9,8$  нг/мл, что говорит о дефиците витамина D и достоверно ниже, чем в группе контроля ( $30,1 \pm 7,8$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). В пределах основной группы были выявлены следующие показатели кальцидиола в сыворотке крови: нормальный уровень лишь у 11,25% ( $n=9$ ) детей ( $34,92 \pm 3,45$  нг/мл), недостаточность кальцидиола у 18,75% ( $n=15$ ) пациентов ( $23,49 \pm 2,04$  нг/мл), и дефицит витамина D отмечался у большинства детей - 70% ( $n=56$ ) ( $10,69 \pm 4,4$  нг/мл) (рис. 11).



**Рисунок 11 – Обеспеченность витамином D исследуемых детей (%).**

Анализ представленных в таблице 12 данных позволяет выявить ряд важных закономерностей.

**Таблица 12**

**Показатели кальцидиола у детей I группы, в зависимости от места их постоянного проживания.**

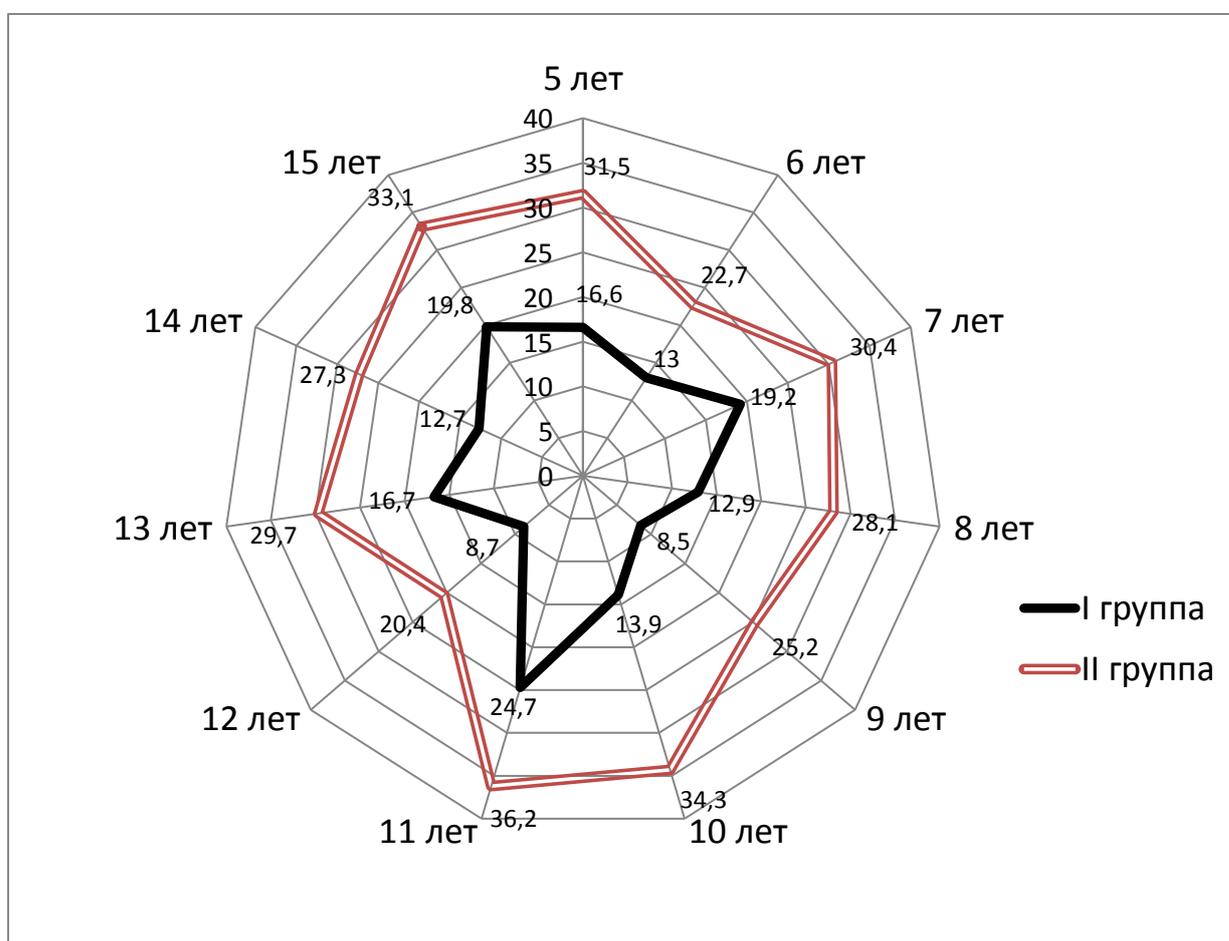
Территория проживания, n	25(OH)D ( $M \pm m$ , нг/мл)
Центральный Федеральный Округ n = 102	16,5±7,9
Северо-Западный Федеральный Округ, n = 31	10,3±5,9
Южный Федеральный Округ, n = 29	17,5±12,8
Северо-Кавказский Федеральный Округ, n = 34	12,5±8,9
Приволжский Федеральный Округ, n = 29	14,1±6,9
Уральский Федеральный Округ, n = 37	18,1±10,6
Сибирский Федеральный Округ, n = 38	19,1±11,5
Дальневосточный Федеральный Округ, n = 25	10,2±6,9

Во-первых, ни в одном из регионов Российской Федерации у детей, перенесших ЗНО, медиана кальцидиола не достигает порогового уровня 30 нг/мл. Контингент обследуемых детей проживали на территории Центрального Федерального округа лишь в 30% случаев, остальные округа были представлены одинаковыми количественными показателями (около 10%). Однако, достоверных различий в содержании кальцидиола в сыворотке крови зарегистрировано не было.

Во-вторых, закономерности между концентрацией кальцидиола в сыворотке крови и местом постоянного проживания нет, так как уровень витамина D зафиксирован на достаточно низком уровне как у детей, проживающих в Южном, так и в Уральском и Дальне-Восточном федеральных округах.

Таким образом, пациенты обеих групп имеют низкие показатели витамина D. Однако дефицит испытывают практически все дети, перенесшие ЗНО, вне зависимости от места проживания.

Проведенное нами сопоставление обеспеченности витамином D и возраста показало, что во всех возрастных группах наблюдался дефицит 25(OH)D (рис. 12).

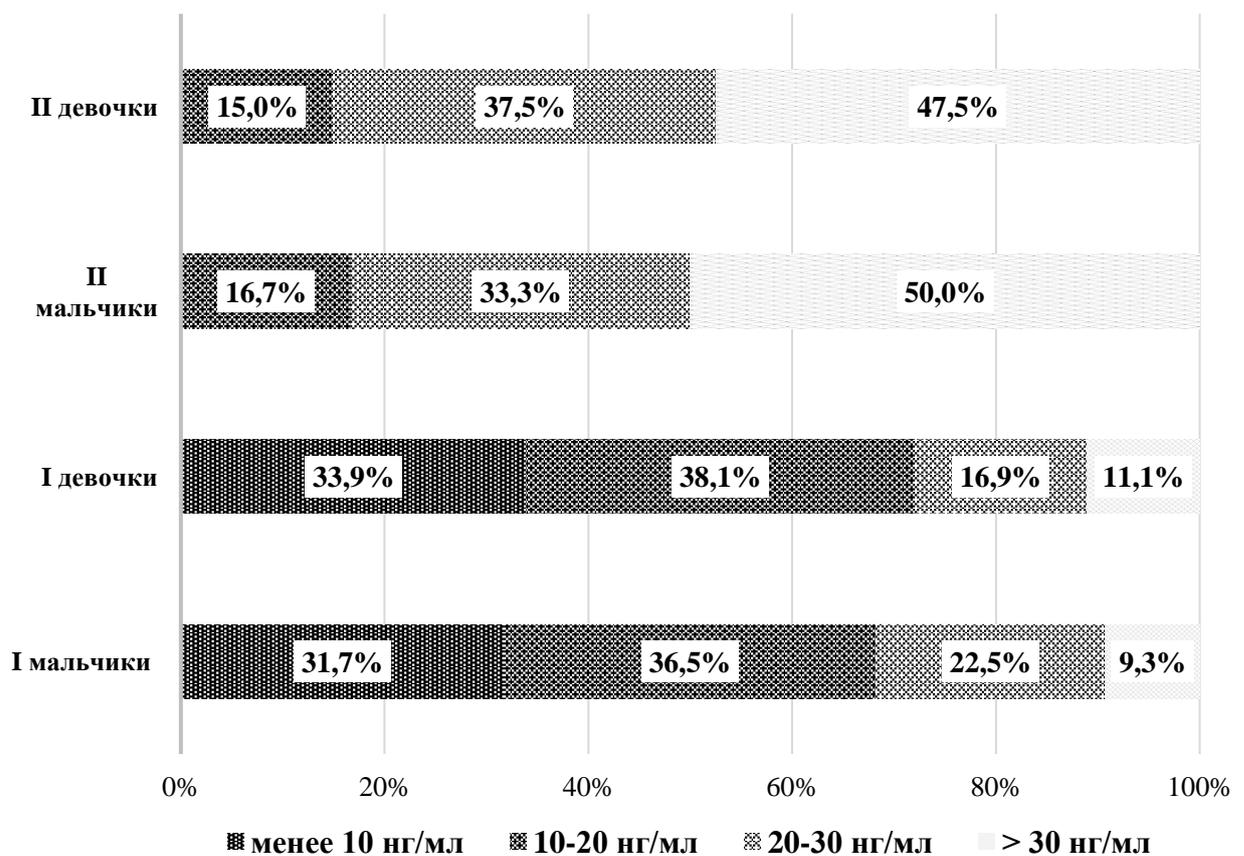


**Рисунок 12 – Показатели кальцидиола у детей, в зависимости от возраста.**

При анализе данных детей основной группы по возрастам следует, что средний показатель 25(OH)D находится: в 5 лет -  $M \pm m = 16,6 \pm 9,4$  нг/мл; в 6 лет -  $M \pm m = 13 \pm 5,7$  нг/мл; в 7 лет -  $M \pm m = 19,2 \pm 14,4$  нг/мл; в 8 лет -  $M \pm m = 12,9 \pm 6,5$

нг/мл; в 9 лет -  $M \pm m = 8,5 \pm 6,5$  нг/мл; в 10 лет -  $M \pm m = 13,9 \pm 8,1$  нг/мл; в 11 лет -  $M \pm m = 24,7 \pm 11,2$  нг/мл; в 12 лет -  $M \pm m = 8,7 \pm 1,6$  нг/мл; в 13 лет -  $M \pm m = 16,7 \pm 10,8$  нг/мл; в 14 лет -  $M \pm m = 12,7 \pm 6,8$  нг/мл; в 15 лет -  $M \pm m = 19,8 \pm 1,6$  нг/мл. Практически во всех возрастных группах наблюдался дефицит кальцидиола и не было выявлено достоверно значимых различий по возрастам.

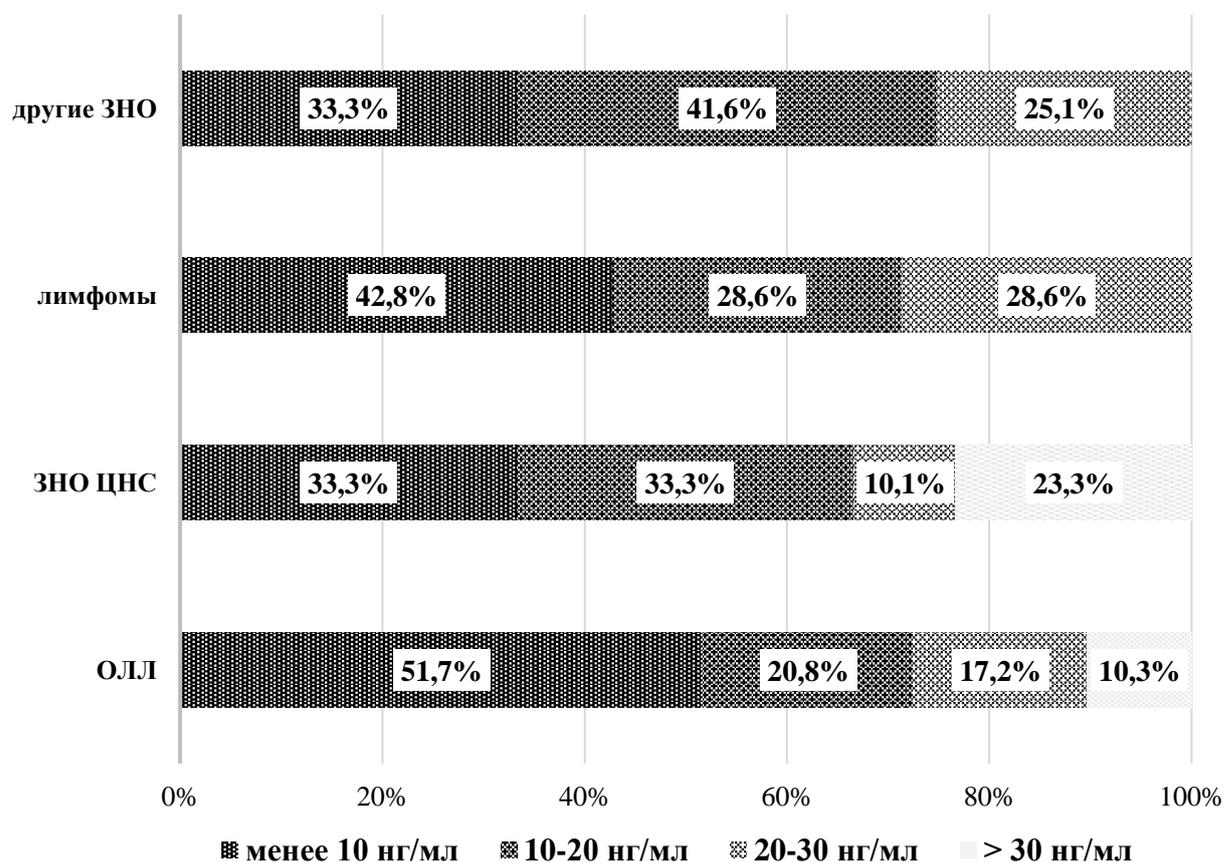
Кроме того, изучен уровень кальцидиола сыворотки в зависимости от пола (Рис. 13). Так установлено, что достоверных отличий по содержанию витамина D в крови у детей основной и контрольной группах нет ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 13 – Показатели кальцидиола у детей, в зависимости от пола.**

Также был изучен уровень витамина D, в зависимости от вида ЗНО. Дети основной группы имели следующую патологию: ЗНО ЦНС, ОЛЛ, лимфомы, другие виды ЗНО (нефробластомы, саркомы). Определено, что дефицит витамина D встречался у детей, перенесших ОЛЛ в 72,5% случаев ( $Me [25Q-75Q] = 15,9 [13,1 - 19,2]$  нг/мл). В группе детей, перенесших ЗНО ЦНС дефицит кальцидиола

регистрировался в 66,6% случаев (Me [25Q–75Q]) = 17,7 [12,2 – 21,1] нг/мл) ( $p>0,05$ ). Также у 71,4% детей с лимфомами медиана витамина D установилась на уровне дефицита - 12,2 [8,4 – 13,7] нг/мл, а дети, перенесшие другие ЗНО имели дефицит в 74,9% случаев (15,1 [10,6 – 20,1] нг/мл) (Рис. 14).



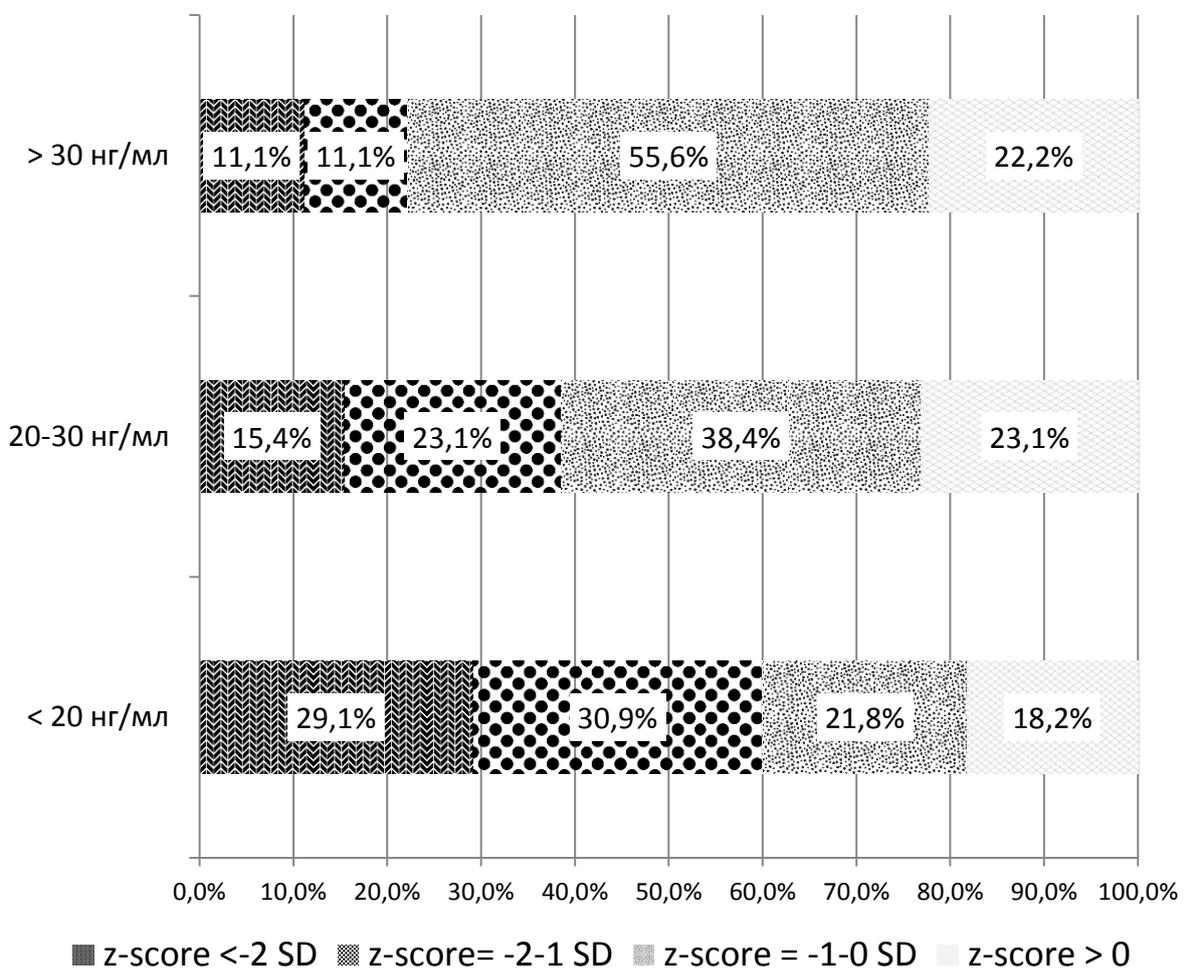
**Рисунок 14 – Показатели кальцидиола у детей, перенесших разные виды ЗНО.**

Таким образом, достоверных различий в обеспеченности витамином D у детей с разными нозологическими формами ЗНО нет. Все дети имели дефицит кальцидиола около 70%, в то время как нормальные показатели были зарегистрированы лишь у 10% детей с ОЛЛ и 20% с ЗНО ЦНС.

Изучив показатели кальцидиола в сыворотке крови у детей, в зависимости от продолжительности ремиссии, определено, что достоверных различий в обеспеченности витамином D нет. Нами была изучена зависимость

обеспеченности витамином D от длительности ремиссии у пациентов I группы. Установлено, что дефицит кальцидиола регистрировался у 65,3% детей с длительностью ремиссии до 2 лет, у 70,4% детей на втором году ремиссии и 71,1% детей находившихся в стойкой ремиссии длительностью более 3 лет.

Следующим критерием, который был рассмотрен в исследовании при изучении обеспеченности витамином D, являлась костная прочность. На рисунке 15 представлены данные, демонстрирующие костную прочность в зависимости от уровня концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей основной группы.



**Рисунок 15 – Показатели костной прочности у детей, в зависимости от концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей основной группы.**

Таким образом мы можем наблюдать прямую зависимость средней степени между уровнем концентрации витамина D и прочностью костной ткани у детей основной группы ( $r = 0,408$ ,  $p < 0,05$ ). При дефиците витамина D у 29,1% пациентов

наблюдалось выраженное снижение костной прочности, при уровне концентрации кальцидиола в пределах недостаточности, у 15,4% пациентов было зарегистрировано выраженное снижение прочности кости. А при концентрации витамина D, укладывающейся в референсные значения, выраженное снижение костной прочности наблюдалось у 11,1% детей. Также взаимосвязь была установлена при сравнении концентрации витамина D и умеренного снижения костной прочности. При нормальных значениях витамина D умеренная костная прочность регистрировалась лишь у 11,1% пациентов, а у детей с дефицитом витамина D умеренное снижение было в 30,9% случаев. Также при дефиците кальцидиола у детей тенденция к снижению костной прочности наблюдалась в 21,8% случаев, что значительно реже, чем у детей с нормальными показателями 25(OH)D, так как тенденция к снижению у них наблюдалась в 55,6% случаев.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что почти 90% детей I группы имели снижение витамина D в сыворотке крови. При этом дефицит кальцидиола (<20 нг/мл) был определен у 70%. Дефицит витамина D встречался у 72,5% детей, перенесших ОЛЛ; 66,6% перенесших ЗНО ЦНС, у 71,4% детей с лимфомами у 74,9% детей с другими видами ЗНО. Также было установлено, что дефицит 25(OH)D и снижение костной прочности имеют прямую зависимость средней степени.

Возможно, данные факты связаны не только с недостатком поступления витамина D с пищей, но и повышенными потребностями в нем, а также нарушенным метаболизмом костной ткани и снижением компенсаторных механизмов у детей, перенесших ЗНО.

## **ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

При выходе пациентов в ремиссию, их медицинские проблемы переходят из зоны ответственности онкологов в компетенцию педиатров. Педиатрам необходимо заниматься профилактикой появления поздних эффектов противоопухолевой терапии, вовремя диагностировать их появление и обеспечивать реабилитацию пациентов.

Как показало наше исследование, третий год после окончания специфического лечения ЗНО является наиболее критичным периодом выявления нарушений прочности кости. Установленный дефицит витамина D на всех годах ремиссии также обуславливает необходимость включения регулярной диагностики его концентрации в алгоритм.

Для минимизации негативных последствий со стороны костно-мышечной системы мы предлагаем использовать алгоритм ведения данных пациентов на педиатрическом участке, разделенные на этапы в зависимости от момента наблюдения.

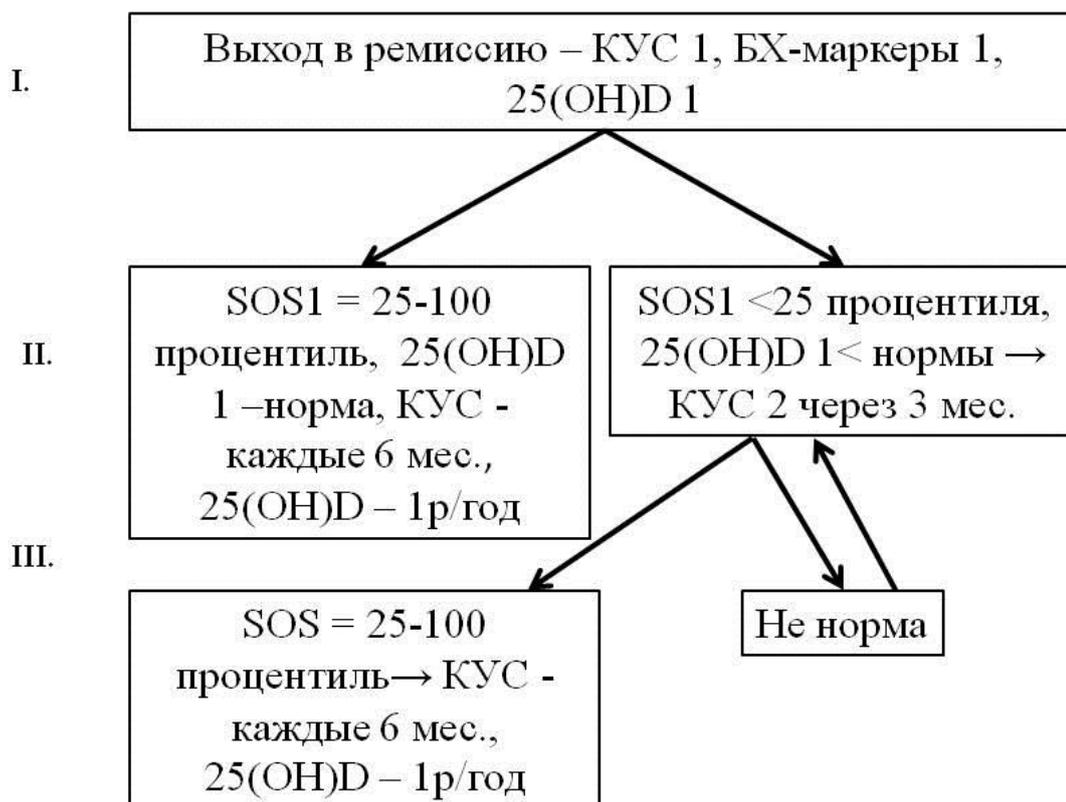
Начать необходимо со сбора анамнеза пациента, обращая особое внимание на факторы, которые могут влиять на развитие нарушений со стороны костного метаболизма и костной прочности у детей.

Необходимо повести оценку:

- возраста пациента;
- гармоничности его физического развития;
- локализации опухоли;
- особенностей полученной терапии;
- длительности ремиссии у данного пациента на момент поступления пациента в поликлинику.

Далее приступить к оценке состояния костной прочности и костного метаболизма у пациента, перенесшего ЗНО с помощью денситометрии и лабораторных исследований.

Предлагаем установить оптимальные сроки определения костной прочности и костного метаболизма следующим образом (рис. 16).



**Рисунок 16 – Алгоритм, предусматривающий оптимальные сроки проведения КУС и лабораторных исследований у детей, перенесших ЗНО.**

Данный алгоритм внедрен в реабилитационный процесс в отделе изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле» в 2017-2019 гг. Акт внедрения результатов НИР от 12 ноября 2019 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из значимых причин нарушения качества костной ткани является перенесенное злокачественное новообразование (ЗНО). Успешная реализация новых протоколов лечения ЗНО у детей, а также применение современных технологий лечения на всех этапах терапии обусловили увеличение общей и безрецидивной выживаемости пациентов данной группы. Общая выживаемость пациентов с некоторыми формами гемобластозов достигла 91-95%. Более 80% пациентов, окончив специальное лечение (полихимиотерапия (ПХТ), облучение, гормонотерапия), сохраняют патологические изменения со стороны органов и систем различной степени выраженности, так называемые поздние эффекты противоопухолевого лечения. При выходе пациентов в ремиссию, их медицинские проблемы переходят из зоны ответственности онкологов в компетенцию педиатров. Педиатрам необходимо заниматься профилактикой появления поздних эффектов противоопухолевой терапии, вовремя диагностировать их появление и обеспечивать реабилитацию пациентов.

В специальной медицинской литературе крайне мало внимания уделяется вопросу состояния костного метаболизма и костной прочности, обеспеченности витамином D детей, перенесших ЗНО. На настоящем этапе в педиатрической практике нет возможности раннего прогнозирования нарушения формирования кости скрининговым методом в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО. Поэтому очевидна необходимость изучения особенностей остеопенических состояний и нарушения костного метаболизма на ранних этапах у детей, перенесших ЗНО.

Целью нашего исследования явилось научное обоснование комплекса мероприятий по оптимизации ранней диагностики снижения прочности кости и нарушения костного метаболизма в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО.

Изучение состояния костной прочности и костного метаболизма позволяет оптимизировать раннюю диагностику для предотвращения снижения прочности кости.

Диссертационная работа представляет собой аналитическое, прикладное научное исследование, решающее проблему совершенствования и оптимизация схемы диагностики нарушения костного метаболизма и прочности кости у детей, перенесших ЗНО.

Достоверность результатов исследования определяется соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, наличием достаточной и репрезентативной выборки, применением принципов и методов доказательной медицины, высокой специфичностью клинико-лабораторных методов, корректным выбором статистической обработки данных. Объектом настоящей работы были 425 детей от 5 до 15 лет, разделенные на две группы: основную ( $n = 325$ , из них 158 мальчиков и 167 девочек) - дети, перенесшие ЗНО и завершившие программную терапию, находящиеся в стойкой ремиссии, первично проходившие комплексную реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле», и контрольную ( $n=100$ , из них 46 мальчиков и 54 девочки) - дети, имеющие 2 группу здоровья. Работа выполнялась в течение 3 лет с 05.2016 по 05.2019. Критериями включения являлись возраст детей от 5 до 15 лет; удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови у детей, поступающих в стационар или поликлинику; дети без генетических синдромов; наличие подписанного родителями или законными представителями информированного согласия. Работа была выполнена на базе ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, набор группы контроля осуществлялся в ОГБУЗ Смоленской областной детской клинической больнице, отделении медицинской реабилитации.

На 1 этапе исследования было проведено инструментальное обследование костной прочности на ультразвуковом денситометре «Omnisense mini omni» («Sunlight Medical Ltd», Израиль). Определяли скорость ультразвуковой волны

(SOS, м/с) и интегральный показатель Z-score. Z-score – величина, характеризующая отклонение фактических значений костной прочности у ребенка от средних величин для конкретной возрастной группы, выражается в единицах стандартного отклонения. Нормальные значения костной прочности определяли в диапазоне 25-100 перцентиля (Z-score выше 0). Тенденцию к снижению устанавливали при значениях скорости звука в диапазон 10-25 перцентиля (Z-score -1 до 0 SD). Умеренное снижение костной прочности диагностировали при скорости звука ниже 10 перцентиля (Z-score ниже -1 SD). Выраженное снижение менее 3 перцентиля (Z-score ниже -2 SD). Также проведены биохимические исследования костного метаболизма: определен уровень ЩФ (до 10 лет – выше 142 - 335 ед/л, 10-15 лет - 129-417 ед/л), ионизированного кальция (Ca) (1,27-1,33 ммоль/л) и общего кальция (2,2-2,7), фосфора (P) (до 12 лет – 1,45–1,78 ммоль/л, старше 12 - 0,87–1,45 ммоль/л). Анализ параметров кальций-фосфорного обмена был проведен у 112 детей основной группы и 100 детей группы контроля. Показатели определялись на биохимическом анализаторе Clima MC-15 («Ral», Испания), стандартными наборами («Ольвекс Диагностикум», Россия, Санкт-Петербург). Для оценки результатов, использовались нормативы, прилагаемые к тест-наборам. Определение уровня остеокальцина (нормальные значения 2,8-41 нг/мл) и b-CrossLaps (0 – 0,57 нг/мл) проводилось на тест-системе Остеокальцин и CrossLaps ТМ фирмы “Nordic Bioscience Diagnostics A/S”, за норму значения принимались нормативы тест-наборов. Концентрацию кальцидиола в сыворотке крови определяли у 80 детей основной группы и 76 детей группы контроля методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реактивов Liaison® 25ОН Vitamin D Total Assay (Германия) на аппарате Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия). Результаты оценивались в соответствии с критериями, отражёнными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции» (2018): дефицит – уровень

концентрации кальцидиола до 20 нг/мл, недостаточность – 21-29 нг/мл, нормальные показатели – более 30 нг/мл.

На втором этапе исследования с целью изучения динамики изменений костной прочности у детей, перенесших ЗНО, была проведена КУС в динамике у 40 детей.

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических исследований. Подготовку к обработке первичных данных и последующий статистический анализ проводили с использованием интегрированного пакета статистических программ AtteStat, STATISTICA 10.0., пакета программных приложений Microsoft Excel 2016.

При изучении костной прочности у 325 детей, находящихся в ремиссии, после перенесенного ЗНО (основная группа), наблюдалось снижение костной прочности различной степени выраженности более чем у 70% пациентов. Выраженное снижение костной прочности составило 23,1% (средний Z-score =  $-2,8 \pm 0,95$ ). 24,3 % - снижение (средний Z-score =  $-1,4 \pm 0,3$ ). Тенденция к снижению – 24,9%, средний Z-score =  $-0,5 \pm 0,27$ . Нормальная костная прочность – 27,7%, средний Z-score =  $0,85 \pm 0,79$ . Что достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе контроля, где снижение отмечалось у 11,3% (средний Z-score =  $-1,2 \pm 0,15$ ). Тенденция к снижению – 14,9%, средний Z-score =  $-0,2 \pm 0,2$ . Нормальные показатели костной прочности у 73,8%, средний Z-score =  $1,2 \pm 0,65$ .

Анализ анамнестических данных показал, что свыше 90% детей в обеих группах были доношенными, что исключает возможность отрицательного влияния нарушений формирования костей еще внутриутробно. В течение первого года жизни все дети получали профилактические дозы витамина D, но в более старшем возрасте, со слов родителей, им препарат не назначался. Анализ антропометрических показателей детей не выявил статистически значимых различий в физическом развитии детей исследуемой и контрольной групп. Однако, нами выявлена достоверность различий в скорости звука кости между группами сравнения у детей с высоким и очень высоким типом гармоничного

развития ( $3525 \pm 125$  м/с и  $3710 \pm 85$  м/с,  $p=0,01$ ) (число степеней свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 11,931. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p<0,01$ ). Установлено, что дети с высоким и очень высоким типом ФР имели достоверно низкие показатели костной прочности в сравнении с детьми группы контроля ( $\chi^2 = 11,931$ ,  $p<0,01$ ).

Анализируя данные нашего исследования, можно утверждать, что снижение костной прочности наблюдалось у детей, перенесших ЗНО, в возрасте 5-6 лет, Ме [25Q–75Q]) = 3521 [3001 – 3811] м/с, средняя SOS –  $3504,1 \pm 123,8$  м/с (число степеней свободы = 6. Значение критерия  $\chi^2 = 16,662$ . Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,05$  составляет 12,592. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима). На основании расчета атрибутивного риска доказано, если ЗНО было перенесено до 7 лет, риск снижения прочности кости увеличивается на 43% (AR 43%;  $p<0,05$ , RR – 4,2, ДИ 2,42-6,3).

В ходе исследования была изучена костная прочность у детей, перенесших различные виды ЗНО. Было проведено сравнение детей, перенесших ОЛЛ (44%), ЗНО ЦНС (33,8%), лимфомы (7,7%) и другие ЗНО (ЗНО печени и внутриспеченочных желчных протоков, ЗНО костей и суставных хрящей, ЗНО забрюшинного пространства и брюшины, ЗНО почки, 14,5%).

Установлено, что дети, перенесшие ОЛЛ, достоверное чаще имели выраженное снижение костной прочности - Z-score  $\leq -2$  (28,7%, Ме [25Q–75Q]) = 3411 [3069 – 3548] м/с, средняя SOS –  $3399,5 \pm 101$  м/с). Умеренное снижение - Z-score от -2 до -1 также встречалось чаще у детей, перенесших ОЛЛ (31,5%, Ме [25Q–75Q]) = 3542 [3400 – 3658] м/с, средняя SOS –  $3542 \pm 53$  м/с. Таким образом, перенесенный ОЛЛ можно расценивать как фактор, влияющий на снижение костной прочности (AR 70%;  $p<0,05$ , RR – 3,3, ДИ 2,56-7,1. Число степеней свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 14,926. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,01$  составляет 11,345).

Другим немаловажным фактором, оказывающим влияние на состояние костной прочности, является проведенная терапия. Специальное лечение включает химиотерапию (гормональную и цитостатическую терапию), лучевую терапию, иммунодепрессанты, оперативное лечение. При анализе костной прочности у детей, получавших разные виды терапии: полихимиотерапию (ПХТ), комбинированное лечение (ПХТ и лучевую терапию) и комплексное (ПХТ, лучевую терапию и оперативное лечение) определено, что 27,7% (n=55) детей, получавших только ПХТ имели выраженное снижение костной прочности, сопоставимое с остеопорозом (z-score =  $-3,1 \pm 0,9$  SD). Умеренное снижение встречалось у 30,7% (n=61) пациентов (z-score =  $-1,4 \pm 0,3$  SD). Нормальные значения костной прочности имели всего лишь 21,2% (n=42) пациентов (число степеней свободы равно 3. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 9,832. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,05$  составляет 7,815. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p<0,05$ . AR 62%;  $p<0,05$ , RR – 4,7, ДИ 2,2-9,2). Таким образом доказано отрицательное влияние ПХТ на состояние костной прочности.

Нами была изучена зависимость костной прочности от длительности ремиссии у пациентов I группы. Установлено, что выраженное снижение костной прочности встречалось у 18% детей, находившихся в стойкой ремиссии длительностью до 2 лет. У детей, состоявших в ремиссии от 2 до 3 лет, выраженное снижение костной прочности было установлено в два раза чаще – в 32,1% случаев (число степеней свободы равно 2.  $\chi^2 = 10,588$ . Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0,01$  равно 9,21. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p<0,01$ . Уровень значимости  $p=0,006$ . AR 76%;  $p<0,05$ , RR – 5,1, ДИ 3,4-7,4). Частота установленного выраженного снижения костной прочности у детей с ремиссией, длившейся 3 и более лет, установилась на уровне 23%. Кроме того, нормальные значения прочности кости имели около четверти исследуемых детей во всех периодах ремиссии.

С целью изучения динамики изменения костной прочности у детей, перенесших ЗНО, мы провели повторную денситометрию у 40 детей через год. Со слов родителей, за данный период дети не получали витаминно-минеральные комплексы или другую терапию. Установлено, что у 10% детей состояние костной прочности не изменилось. Однако, у 42,5% произошло снижение уровня костной прочности. Остальные 47,5% детей хотя и имели незначительную положительную динамику, оставались в пределах умеренных и выраженных значений снижений прочности кости. Результаты указывают на необходимость проведения диагностики и коррекции состояния костной прочности у детей, перенесших ЗНО, в реабилитационном периоде.

Установлены корреляционные взаимосвязи между различными факторами влияния и прочностью кости у детей, перенесших онкологическое заболевание: высокое и очень высокое гармоничное развитие,  $\chi^2 = 11,931$ ,  $p < 0,01$ ; возраст 5-6 лет,  $\chi^2 = 16,662$ ,  $p < 0,05$ ; перенесенный ОЛЛ,  $\chi^2 = 14,926$ ,  $p < 0,01$ ; полученная ПХТ,  $\chi^2 = 9,832$ ,  $p < 0,05$ ; длительность ремиссии 2 года,  $\chi^2 = 10,588$ ,  $p < 0,01$ .

Важным этапом анализа явилось изучение костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО.

Анализ параметров кальций-фосфорного обмена был проведен у 112 детей основной группы. Показатели общего кальция у всех детей основной группы были в пределах возрастной нормы ( $2,3 \pm 0,1$  ммоль/л), что не имеет различий с группой контроля ( $2,4 \pm 0,2$  ммоль/л). Сниженный уровень концентрации ионизированного кальция установлен у 67% ( $n=75$ ) детей, при этом низкие показатели костной прочности отмечались у 48% исследуемых детей. При аналогичном детальном анализе состояния прочности кости у детей с нормальными показателями ионизированного кальция в сыворотке крови ( $n=37$ , 33%) определено, что низкие показатели прочности также установлены у 51,4% ( $n=19$ ) детей. Таким образом, хотя большинство детей основной группы имели сниженные показатели ионизированного кальция ( $1,21 \pm 0,2$  ммоль/л), статистически значимой корреляции с показателями костной прочности выявлено

не было (связь между факторным и результативным признаками статистически не значима при уровне значимости  $p < 0,01$ . Уровень значимости  $p = 0,2$ ).

Анализируя уровень концентрации фосфора в сыворотке крови, было установлено, что у детей старше 12 лет все показатели укладывались в возрастную норму, среднее значение составило  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л. Почти 80% детей младше 12 лет также имели нормальные значения P ( $1,59 \pm 0,17$  ммоль/л). Статистически значимой корреляции показателей фосфора в сыворотке крови и костной прочности выявлено не было (связь между факторным и результативным признаками статистически не значима при уровне значимости  $p < 0,01$ . Уровень значимости  $p = 0,14$ ). Возможно, изменения фосфорно-кальциевого обмена биохимического анализа крови можно увидеть при более выраженных изменениях в архитектонике костной ткани, при исчерпывании компенсаторных возможностей организма.

Показатели щелочной фосфатазы у детей исследуемой группы также в большинстве случаев (80,5%) укладывались в референсные интервалы ( $238 \pm 116,2$  ед/л), при этом среднее значение костной прочности составило  $-1,1 \pm 1,5$  SD. Лишь в 19,5% пробах сыворотки крови была снижена ЩФ ( $195 \pm 51,1$ ), а показатель z-score составил  $-1,1 \pm 1,5$  (умеренное снижение). Что указывает нам на отсутствие зависимости между ЩФ и состоянием костной прочности. Возможно, это связано с преобладанием печеночной фракции ЩФ у исследуемых детей.

Установлено, что 88,5% ( $n=46$ ) исследованных детей основной группы имели повышение уровня концентрации остеокальцина в сыворотке крови ( $77,8 \pm 23,5$  нг/мл), что свидетельствует об активности процесса резорбции костной ткани. Соответственно у данных детей в 60,8% случаев были низкие значения костной прочности (z-score =  $-2,1 \pm 0,8$ ). Была выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями остеокальцина и костной прочности ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе содержания маркера костной резорбции в сыворотке крови - b-Crosslaps определено, что у детей, перенесших ЗНО, наблюдалось повышенное

содержание b-Crosslaps в 100% случаев ( $1,49 \pm 0,66$  нг/мл). Данные указывают на увеличении процессов костной резорбции во всей основной группе над процессами костеобразования. Также выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями костной прочности и b-Crosslaps ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ).

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ у детей, перенесших ЗНО, являются крайне малоинформативными с точки зрения анализа состояния костного метаболизма и костной прочности данных детей, что свидетельствуют о необходимости исследования биохимических маркеров костного метаболизма для ранней диагностики его нарушений.

На первом этапе нашего исследования у 80 детей основной группы и 76 детей контрольной группы была проведена оценка обеспеченности витамином D (кальцидиолом, 25(OH)D). В ходе проведенного исследования было определено, что среднее содержание кальцидиола у детей основной группы составило  $15,2 \pm 9,8$  нг/мл, что говорит о дефиците витамина D и достоверно ниже, чем в группе контроля ( $30,1 \pm 7,8$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). В основной группе были выявлены следующие показатели кальцидиола в сыворотке крови: нормальный уровень лишь у 11,25% ( $n=9$ ) детей ( $34,92 \pm 3,45$  нг/мл), недостаточность кальцидиола у 18,75% ( $n=15$ ) пациентов ( $23,49 \pm 2,04$  нг/мл), дефицит витамина D отмечался у большинства детей - 70% ( $n=56$ ) ( $10,69 \pm 4,4$  нг/мл).

Анализ данных показал, что ни в одном из регионов РФ у детей, перенесших ЗНО, средний показатель кальцидиола не достигает порогового уровня 30 нг/мл. Достоверных различий в содержании кальцидиола в сыворотке крови зарегистрировано не было. Практически во всех возрастных группах наблюдался дефицит кальцидиола и не было выявлено достоверно значимых различий по возрастам.

Также был изучен уровень концентрации витамина D, в зависимости от вида ЗНО. Было определено, что дефицит витамина D встречался у детей,

перенесших ОЛЛ в 72,5% случаев (Ме [25Q–75Q]) = 15,9 [13,1 – 19,2] нг/мл). В группе детей, перенесших ЗНО ЦНС дефицит кальцидиола регистрировался в 66,6% случаев (Ме [25Q–75Q]) = 17,7 [12,2 – 21,1] нг/мл) ( $p > 0,05$ ). Также у 71,4% детей с лимфомами медиана витамина D установилась на уровне дефицита - 12,2 [8,4 – 13,7] нг/мл, а дети, перенесшие другие ЗНО имели дефицит в 74,9% случаев (15,1 [10,6 – 20,1] нг/мл). Достоверных различий в обеспеченности витамином D у детей с разными нозологическими формами ЗНО нет. Все дети имели дефицит кальцидиола около 70%, в то время как нормальные показатели были зарегистрированы лишь у 10% детей с ОЛЛ и 20% с ЗНО ЦНС.

Изучив показатели кальцидиола в сыворотке крови у детей, в зависимости от продолжительности ремиссии, нами было определено, что достоверных различий в обеспеченности витамином D нет. Нами была изучена зависимость обеспеченности витамином D от длительности ремиссии у пациентов I группы. Установлено, что дефицит кальцидиола регистрировался у 65,3% детей с длительностью ремиссии до 2 лет, у 70,4% детей на втором году ремиссии и 71,1% детей находившихся в стойкой ремиссии длительностью более 3 лет.

Следующим критерием, который был рассмотрен в исследовании при изучении обеспеченности витамином D, являлась костная прочность. Была выявлена прямая зависимость средней степени между уровнем концентрации витамина D и прочностью костной ткани у детей основной группы ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что почти 90% детей I группы имели снижение витамина D в сыворотке крови. Дефицит витамина D встречался у 72,5% детей, перенесших ОЛЛ; 66,6% перенесших ЗНО ЦНС, у 71,4% детей с лимфомами у 74,9% детей с другими видами ЗНО. Также было установлено, что дефицит 25(OH)D и снижение костной прочности имеют прямую зависимость средней степени ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ).

Как показало наше исследование, третий год после окончания специфического лечения ЗНО является наиболее критичным периодом выявления

нарушений прочности кости. Установленный дефицит витамина D на всех годах ремиссии также обуславливает необходимость включения регулярной диагностики его концентрации в алгоритм.

Для минимизации негативных последствий со стороны костной системы мы разработали алгоритм ведения данных пациентов на педиатрическом участке, разделенные на этапы в зависимости от момента наблюдения.

На основе полученных данных у обследованных детей, перенесших ЗНО, установлена высокая частота снижения костной прочности (72,3%). Выраженное снижение костной прочности составило 23,1%, умеренное снижение - 24,3 % , тенденция к снижению – 24,9%, нормальная костная прочность – 27,7%.

Определена зависимость состояния костной прочности от факторов, влияющих на нее (высокое и очень высокое гармоничное развитие,  $\chi^2 = 11,931$ ,  $p < 0,01$ ; возраст 5-6 лет,  $\chi^2 = 16,662$ ,  $p < 0,05$ ; перенесенный ОЛЛ,  $\chi^2 = 14,926$ ,  $p < 0,01$ ; полученная ПХТ,  $\chi^2 = 9,832$ ,  $p < 0,05$ ; длительность ремиссии 2 года,  $\chi^2 = 10,588$ ,  $p < 0,01$ );

Установлено, что у детей на третьем году ремиссии, выраженное снижение костной прочности наблюдалось в два раза чаще (32,1%), чем в другие периоды;

Имеет место снижение ионизированного кальция у 67% обследованных детей, повышение остеокальцина в 88,5% случаев, а также повышение маркера костной резорбции (b-Crosslaps) в 100% случаев. Доказано, что показатели фосфорно-кальциевого метаболизма и ЩФ биохимического анализа крови у детей, перенесших ЗНО, являются крайне малоинформативными с точки зрения анализа состояния костного метаболизма и костной прочности у данных детей, что свидетельствуют о необходимости исследования биохимических маркеров костного метаболизма для ранней диагностики его нарушений. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями костной прочности и b-Crosslaps ( $r = - 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), а также между костной прочностью и остеокальцином ( $r = - 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Определено, что у 70% детей, перенесших ЗНО, регистрировался дефицит витамина D, недостаточность кальцидиола отмечалась у 18,75% детей основной группы, что достоверно выше, чем в группе контроля (15,8%,  $p < 0,01$ ). Была выявлена прямая зависимость средней степени между уровнем концентрации витамина D и прочностью костной ткани у детей основной группы ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Нами определены оптимальные сроки диагностики снижения прочности кости и нарушения костного метаболизма в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО.

На основании полученных в ходе исследования данных, впервые в России определена высокая частота встречаемости снижения костной прочности у детей, перенесших ЗНО. А также установлена зависимость костной прочности от факторов, влияющих на нее (высокое и очень высокое гармоничное развитие, возраст 5-6 лет, перенесенный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), полученная ПХТ, дефицит витамина D).

Выводы диссертационного исследования позволяют сформулировать следующие рекомендации.

Использование КУС в установленные сроки является единственным прямым методом оценки костной прочности, который позволяет мониторить ее у детей, перенесших ЗНО, в период ремиссии. Определение биохимических маркеров костного метаболизма (b-Crosslaps и остеокальцина) достоверно отражает процессы резорбции в костной ткани детей, перенесших ЗНО.

Определение показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ в биохимическом анализе крови малоинформативно для оценки костной прочности и костного метаболизма детей, перенесших ЗНО.

Целесообразно определение кальцидиола в сыворотке крови у всех детей, перенесших ЗНО, для устранения его дефицита.

С целью персонализации тактики лечебно-диагностических мероприятий и предупреждения развития снижения костной прочности, необходимо учитывать

факторы влияния (высокое и очень высокое гармоничное развитие, возраст 5-6 лет, перенесенный ОЛЛ, проведенная ПХТ, длительность ремиссии 2 года, дефицит витамина D).

## ВЫВОДЫ

1. На основе полученных данных у обследованных детей, перенесших ЗНО, установлена высокая частота снижения костной прочности (72,3%). Выраженное снижение костной прочности составило 23,1%, умеренное снижение - 24,3 %, тенденция к снижению – 24,9%, нормальная костная прочность – 27,7%.

2. Определена зависимость состояния костной прочности от факторов, влияющих на нее (высокое и очень высокое гармоничное развитие,  $\chi^2 = 11,931$ ,  $p < 0,01$ ; возраст 5-6 лет,  $\chi^2 = 16,662$ ,  $p < 0,05$ ; перенесенный ОЛЛ,  $\chi^2 = 14,926$ ,  $p < 0,01$ ; полученная ПХТ,  $\chi^2 = 9,832$ ,  $p < 0,05$ ; длительность ремиссии 2 года,  $\chi^2 = 10,588$ ,  $p < 0,01$ );

3. Установлено, что у детей на третьем году ремиссии, выраженное снижение костной прочности наблюдалось в два раза чаще (32,1%), чем в другие периоды;

4. Имеет место снижение ионизированного кальция у 67% обследованных детей, повышение остеокальцина в 88,5% случаев, а также повышение маркера костной резорбции (b-Crosslaps) в 100% случаев. Доказано, что показатели фосфорно-кальциевого метаболизма и ЩФ биохимического анализа крови у детей, перенесших ЗНО, являются крайне малоинформативными с точки зрения анализа состояния костного метаболизма и костной прочности у данных детей, что свидетельствуют о необходимости исследования биохимических маркеров костного метаболизма для ранней диагностики его нарушений. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями костной прочности и b-Crosslaps ( $r = - 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), а также между костной прочностью и остеокальцином ( $r = - 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

5. Определено, что у 70% детей, перенесших ЗНО, регистрировался дефицит витамина D, недостаточность кальцидиола отмечалась у 18,75% детей основной группы, что достоверно выше, чем в группе контроля (15,8%,  $p < 0,01$ ). Была выявлена прямая зависимость средней степени между уровнем

концентрации витамина D и прочностью костной ткани у детей основной группы ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

6. Определены оптимальные сроки диагностики снижения прочности кости и нарушения костного метаболизма в амбулаторных условиях у детей, перенесших ЗНО.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование КУС в установленные сроки является единственным прямым методом оценки костной прочности, который позволяет мониторировать ее у детей, перенесших ЗНО, в период ремиссии.
2. Определение биохимических маркеров костного метаболизма (b-Crosslaps и остеокальцина) достоверно отражает процессы резорбции в костной ткани детей, перенесших ЗНО.
3. Определение показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза и ЩФ в биохимическом анализе крови малоинформативно для оценки костной прочности и костного метаболизма детей, перенесших ЗНО.
4. Целесообразно определение кальцидиола в сыворотке крови у всех детей, перенесших ЗНО, для устранения его дефицита.
5. С целью персонификации тактики лечебно-диагностических мероприятий и предупреждения развития снижения костной прочности, необходимо учитывать факторы влияния (высокое и очень высокое гармоничное развитие, возраст 5-6 лет, перенесенный ОЛЛ, проведенная ПХТ, длительность ремиссии 2 года, дефицит витамина D).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Данные о высокой распространённости снижения костной прочности и нарушения костного метаболизма у детей, перенесших ЗНО, являются предпосылками для дальнейшего углублённого изучения данных явлений в других возрастных группах детей, более детального определения влияния перенесенной терапии на изучаемые показатели.

Полученные нами данные о высокой корреляции между показателями костной прочности и возрастом, высоким и очень высоким гармоничным ФР, перенесенным ОЛЛ, длительностью ремиссии 2 года позволяют создать траекторию медикаментозной профилактики данного патологического состояния у детей в нашей стране.

Перспективным направлением является дальнейшая разработка методологии использования КУС и определения биохимических маркеров нарушения костного метаболизма с целью наиболее ранней профилактики и лечения отдаленных последствий нарушения костной системы у детей, перенесших ЗНО.

Интересным является анализ влияния профилактического курса холекальциферола в дозах, рекомендованных Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» на минеральную плотность костной ткани у данной группы детей.

На следующих этапах исследований необходим детализированный анализ состояния костной прочности и костного метаболизма у детей, перенесших разные виды ЗНО и доброкачественные новообразования с целью разработки методик и схем коррекции данных нарушений у больных детей.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Mazess, R.B. Direct readout of bone mineral content using radionuclide absorptiometry / R.B. Mazess, J.R. Cameron // *Int. J. Appl. Radiat Isot.* – 1972. – Vol. 23 (10). – P. 471–479.
2. Смирнов, А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // *Нефрология.* – 2014. – Т. 18 – № 6. – С. 9–25.
3. Fukumato, S. Bone as an endocrine organ / S. Fukumato, T.J. Martin // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 20 (5). – P. 230–236.
4. Teitelbaum, S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? / S.L. Teitelbaum // *Am J Pathol.* – 2007. – Vol. 170 (2). – P. 427–435.
5. Westendorf, J.J. Wnt signaling: in osteoblasts and bone diseases / J.J. Westendorf, R.A. Kahler, T.M. Schroeder // *Gene.* – 2004. – Vol. 341. – P. 19–3.
6. Caetano-Lopes, J. Osteoblasts and bone formation / J. Caetano-Lopes, H. Canhão, J.E. Fonseca // *Acta Reumatol Port.* – 2007. – Vol. 32 (2). – P. 103–110.
7. Manolagas, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis / *Endocr Rev.* – 2000. – Vol. 21 (2) – P. 115–137.
8. Krishnan, V. Regulation of bone mass by Wnt signaling / V. Krishnan, H.U. Bryant, O.A. Macdougald // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116 (5). – P. 1202–1209.
9. Liu, F. Wnt signaling and skeletal development / F. Liu, S. Kohlmeier, C.Y. Wang // *Cell Signal.* – 2008. – Vol. 20 (6). – P. 999–1009.
10. Володин, Н.Н. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями / Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин, Л.В. Сидоренко, Е.В. Миронова, Н.Н. Митраков и др. // *Онкогематология.* – 2015. – Т. 10 – № 1. – С. 7–15. doi:10.17650/1818-8346-2015-1-7-15.

11. Quarles, L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation / L.D. Quarles // *J Clin Invest.* – 2008. – Vol. 118 (12). – P. 3820–3828. doi: 10.1172/JCI36479.
12. Денисов-Никольский, Ю.И. Структура и функция костной ткани в норме / Ю.И. Денисов-Никольский, А.А. Докторов, И.В. Матвейчук // В кн.: *Руководство по остеопорозу.* М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
13. Hadjidakis, D.J. Bone remodeling. / D.J. Hadjidakis, I.I. Androulakis // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – P. 385–396.
14. Беневоленская, Л.И. Патогенез остеопороза: в кн.: *Руководство по остеопорозу* / Л.И. Беневоленская, Е.А. Насонов; под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
15. Frost, H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) / H.M. Frost // *Bone*, 1997. – Vol. 20(5) – P. 385–91.
16. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 208 с.
17. Щеплягина, Л.А. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра/ Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева и др. // *Лечащий врач.* – 2002. – № 9. – С. 26–30.
18. Щеплягина, Л.А. Костная прочность у детей: известные и неизвестные факты. Учебное пособие / Л.А. Щеплягина, Г.В. Римарчук, Е.О. Самохина и др. – М.: Практика, 2011. – 16 с.
19. Крутикова, Н.Ю. Особенности определения костной прочности у детей по данным количественной ультрасонометрии / Н.Ю. Крутикова // *Смоленский медицинский альманах.* – 2016. – Т.15. – № 3. – С. 89–98.
20. Мальцев, С.В. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова. // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 573–578.

21. Рябухин, Ю.В. Клиническое значение оценки прочности костной ткани у 6-летних детей, родившихся недоношенными / Ю.В. Рябухин, Н.Ю. Крутикова, О.В. Пересецкая // Детская больница. – 2011. – № 3. – С. 35–38.
22. Langlois, M.R. Posttranslational heterogeneity of bone alkaline phosphatase in metabolic bone disease / M.R. Langlois, J.R. Delanghe, J.M. Kaufman et al. // Eur J Clin Chem Clin Biochem. – 1994. – Vol. 32 (9) – P. 675–680.
23. Seibel, M.J. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability / M.J. Seibel // Clin Biochem Rev. – 2005. – Vol. 26 (4). – P. 97–122.
24. Singer, F.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / F.R. Singer, D.R. Eyre // Cleve Clin J Med. – 2008. – Vol. 75 (10). – P. 739–750.
25. Martin, E. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology / E. Martin, J.R. Shapiro // Curr Osteoporos Rep. – 2007. – Vol. 5 (3). – P. 91–97.
26. Chenu, C. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells / C. Chenu, S. Colucci, M. Grano et al. // J Cell Biol. – 1994. – Vol. 127 (4). – P. 1149–1158.
27. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology / B. Clarke // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3 – P.131-139.
28. Cloos, P. Characterization of aged osteocalcin fragments derived from bone resorption / P. Cloos, S. Christgau // Clin Lab. – 2004. – Vol. 50. – P. 585-598.
29. Щеплягина, Л.А. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция). Пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, М.В. Коваленко и др. – М.: 2005. – 40 с.
30. Мальцев, С. В. Витамин D и иммунитет / С. В. Мальцев, Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 114–120.
31. Румянцева, Ю.В. Прогностические факторы в мультицентровом исследовании острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва – Берлин / Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, О.В. Алейникова // Онкогематология. – 2010. – № 1. – С. 37–49.

32. Zerwekh, J.E. Blood biomarkers of vitamin D status / J.E. Zerwekh // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87 (4). – P.1087–1091.
33. Mellanby, E. An experimental investigation on rickets / E. Mellanby // *Lancet.* – 1919. – Vol. 1. – P. 407–412.
34. McCollum, E.V. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition / E.V. McCollum, N. Simmonds, J.E. Becker, P.G. Shipley // *J. Biol. Chem.* – 1922. – Vol. 53. – P. 293–298.
35. Bikle, D.D. Vitamin D and bone / D.D. Bikle // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2012. – Vol. 10(2). – P. 151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z.
36. Danescu, L.G. Vitamin D and diabetes mellitus / L.G. Danescu, S. Levy, J. Levy // *Endocrine.* – 2009. – Vol. 35. – P. 11–17.
37. Forman, J. P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension / J. P. Forman, E. Giovannucci, M. D. Holmes, H. A. Bischoff-Ferrari, S. S. Two roger, W.C. Willett et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1063–1069.
38. Драпкина, О.М. Плейотропные эффекты витамина D / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2016.– № 2. – С. 227–233. doi: 10.20996/1819-6446-201612-2-227-233.
39. Ginde, A.A. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U. S. Adults / A. A. Ginde, R. Scragg, R. S. Schwartz, C. A. Camargo // *J Am Geriatr Soc.* – 2009. – Vol. 57. – P. 1595–1603.
40. Kendrick, J. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smits, M. Chonchol // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205.– P. 255–260.
41. Giovannucci, E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study / E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis, E.B. Rimm // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1174–1180.

42. Yu, S. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development / S. Yu, M. Cantorna // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 5207–5212.
43. Nagpal, S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands / S. Nagpal, S. Na, R. Rathnachalam // *Endocr Rev*. – 2005. – Vol. 26. – P. 662–687.
44. Абатуров, А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.Ю. Завгородняя // *Здоровье ребенка*. – 2012. – № 1. – С. 105–11.
45. Moukayed, M. Molecular link between vitamin D and cancer prevention / M. Moukayed, W. Grant // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (10). – P. 3993–4021. doi: 10.3390/nu5103993.
46. Fleet, J.C. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms / J.C. Fleet, M. Desmet, R. Johnson, Y. Li // *Biochemical Journal*. – 2012. – Vol. 441 (1). – P. 61–76. doi: 10.1042/bj20110744.
47. Parsons, A. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis / A. Parsons, A. Daley, R. Begh, P. Aveyard // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. 1-7.
48. Allen, J.D. Systematic Review of Measures Used in Studies of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Acceptability / J.D. Allen, G.D. Coronado, R.S. Williams, B. Glenn, C. Escoffery, M. A. Fernandez // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28 (24). – P. 4027–4037.
49. Вовк, Я.Р. Известный и неизвестный витамин D / Я.Р. Вовк, М.С. Линник, И.П. Пономарёва // *Аспирант*. – 2018. – № 1 (38). – С. 10–12.
50. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов [и др.]. – М.: 2015. – 75 с.
51. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick // *Ann Epidemiol*. – 2009. – Vol. 19 (2). – P. 73–78.

52. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
53. Rajah, J. Vitamin D and calcium status in urban children attending an ambulatory clinic service in the United Arab Emirates / J. Rajan, A. Haq, J. Pettifor // *Dermatoendocrinol.* – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 1–5.
54. Webb, A.R. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin / A.R. Webb, L. Kline, M.F. Holick // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – Vol. 67 (2). – P. 373–378.
55. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (3). – P. 266–281.
56. Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health / M.F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81 (3). – P. 353–373.
57. Захарова, И.Н. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик и др. // *Педиатрия. Журнал имени Сперанского.* – 2014. – Т. 93. - № 2. – С. 62–67.
58. Захарова, И.Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент национальной программы) / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, С.В. Мальцев, С.И. Малявская и др. // *Практическая медицина.* – № 5. – С. 22–28.
59. Jorde, R. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D / R. Jorde, G. Grimnes // *Medical Hypotheses.* – 2018. – Vol. 111. – P. 61–65.
60. Wheeler, B.J. Incidence and characteristics of vitamin D deficiency rickets in New Zealand children: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study // B.J. Wheeler, N.P. Dickson, L.A. Houghton, L.M. Ward, B.J. Taylor // *Aust. N. Z. J. Public Health.* – 2015. – Vol. 39 (4) – P. 380–383.

61. Katrinaki, M. Vitamin D levels in a large Mediterranean cohort: reconsidering normal cut-off values / M. Katrinaki, M. Kampa, A. Margioris et al. // *Hormones (Athens)*. – 2016. – Vol. 15 (2). – P. 205–223.
62. Binkley, N. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos / N. Binkley, B. Dawson-Hughes, R. Durazo-Arvizu, M. Thamm, L. Tian, J.M. Merkel, J.C. Jones, G.D. Carter, C.T. Sempos // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2017. – Vol. 173 (10). – P. 117–121.
63. Ross, A. C. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / A. C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H. B. Del Valle // National Academies Press. – 2011. – P. 345–402.
64. Bollerslev, J. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults / J. Bollerslev, L. Rejnmark, C. Marcocci, D.M. Shoback, A. Sitges-Serra, W. Biesen, O. M. Dekkers. // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol.173. – P. 1–20.
65. Bischoff-Ferrari, H.A. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). [Электронный ресурс]. – 2012. URL: <http://www.iccid.org/p142000804.html>. (дата обращения 16.01.2019).
66. Cashman, K.D. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Skrabakova, M. Gonzalez-Gross, J. Valtuena, S. De Henauw, L. Moreno, C.T. Damsgaard, K.F. Michaelsen, C. Molgaard, et al. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 103 (4). – P. 1033–1044.
67. Romero, G.T. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / G.T. Romero, M.S. Henriquez, J.D.P. Montes et al. // *Osteoporos Metab Miner*. – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 53–64.
68. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2011. – Vol. 96 (7) – P. 1911–1930.

69. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – №4. – С. 60-84.

70. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.

71. Честнов, О. Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком / О. Честнов, А. Ульрих, К. Варганиян // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 4 – С. 56–59.

72. WHO. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide. [Электронный ресурс]. URL: [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr). (дата обращения 27.02.2019).

73. Parathoma, P., Thomopoulos, T., Karalexi, M.A. et al. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries / Eur J Cancer. [Электронный ресурс]. – 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.014>. (дата обращения 12.04.2018).

74. Колосов, А.Е. Злокачественные опухоли у детей / А.Е. Колосов, Д.Е. Мильчаков // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2 – С. 55–58.

75. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2018. – 250 с.

76. Мень, Т.Х. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России / Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев // Онкопедиатрия. – 2014. – № 1 – С. 5–12.

77. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.

78. Баянова, Н.А. Злокачественные новообразования в формировании детской инвалидности в Оренбургской области / Н.А. Баянова, И.М. Маколдина, В.В. Набиуллина, Е.В. Пантелеева // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 33–35.

79. Румянцев, А.Г. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями / А.Г. Румянцев, Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Н.Н. Митраков // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 1. – С. 65–71.

80. Жуковская, Е.В. Предпосылки изучения содержания микроэлементов в биосубстратах у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в период реабилитации / Е.В. Жуковская, В.П. Бондаренко, А.Ф. Карелин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 9. – С. 365–368.

81. Цейтлин, Г.Я. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями / Г.Я. Цейтлин, Н.Н. Володин, А.Г. Румянцев // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 5. – С. 2–9.

82. Davis, E.E. Development of cognitive and motor function following cerebellar tumour injury sustained in early childhood / E.E. Davis, N.J. Pitchford, T. Jaspan, D. McArthur & D. Walker // Cortex. – 2010. – Vol. 46 (7). – P. 919–932.

83. De Ruiter, M.A. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a metaanalysis / M.A. De Ruiter et al. // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2013. – Vol. 55 (5). – P. 408–417.

84. Kinahan, K.E. Scarring, Disfigurement, and Quality of Life in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study / K.E. Kinahan, L.K. Sharp, K. Seidel et al. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30(20). – P. 2466–2474. doi: 10.1200/JCO.2011.39.3611.

85. Киргизов, К.И. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы) / К.И.

Киргизов // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2017. – Т. 4 – № 2. – С. 29–39. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39.

86. Ткаченко, И.В. Состояние здоровья детей и подростков, излеченных от онкогематологических заболеваний: автореф. дис. докт. мед. наук: 2009 / Ткаченко Ирина Владимировна. – М., 2009. – 43 с.

87. Пospelова, Т.И. Обоснование реабилитации больных гемобластозами в отдаленном периоде полихимиотерапии / Т.И. Пospelова, Г.С. Солдатова, Л.А. Пуртова, Т.А. Агеева, Л.М. Маслова, М.И. Лосева // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. – 2015. – Т. 57. – № 3. – С.73–74.

88. Спичак, И.И. Частота стероидного диабета на программной полихимиотерапии у детей с лимфобластным лейкозом / И.И. Спичак, М.В. Богачева, Д.И. Билялутдинова и др. // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2014. – № 1. – С. 30-33.

89. Скворцова, Ю.В. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан А.А., В.М. Делягин и др. // Российский журнал детской онкологии и гематологии. – 2014. – № 2. – С. 13–18.

90. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. Лесняк О.М. — М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. - 64 с.

91. Ткаченко, И.В. Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии длительной ремиссии / И.В. Ткаченко, Б.В. Тесленко, А.Г. Румянцев // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 42–51.

92. Wilson, C.L. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer / C.L. Wilson, K.K. Ness // Curr Osteoporos Rep. – 2013 – Vol. 11 (4). – P. 329–337. doi: 10.1007/s11914-013-0165-0.

93. Wasilewski-Masker, K. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature / K. Wasilewski-Masker, S.C. Kaste, M.M. Hudson et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121

(3). – P. 705-713. doi: 10.1542/peds.2007-1396.

94. Kaste, S.C. Osteonecrosis in Children After Therapy for Malignancy / S.C. Kaste, E.J. Karimova, M.D. Neel // *AJR Am J Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196 (5). – P. 1011–1018. doi: 10.2214/AJR.10.6073.

95. Li, X. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents / X. Li, R. Brazauskas, Z. Wang et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20. – P. 587–592. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.567.

96. Gawade, P.L. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer / P.L. Gawade, M.M. Hudson, S.C. Kaste, J.P. Neglia // *Curr Pediatr Rev.* – 2015. – Vol. 10 (4). – P. 249–262.

97. Min, J.K. Bone mineral density deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening, and management / J.K. Min // *Korean J Pediatr.* – 2013 – Vol. 56 (2). – P. 60–67. doi: 10.3345/kjp.2013.56.2.60.

98. Halton, J.M. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia / J.M. Halton, S.A. Atkinson, L. Fraher et al. // *J of Bone and Mineral Res.* – 1996. – Vol. 11. – P. 1774–1783. doi: 10.1002/jbmr.5650111122.

99. Драгунова, Н.В. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме / Н.В. Драгунова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская // *Остеопороз и остеопатии.* – 2012. – № 3. – С. 18–24.

100. Радулеску, Г.Г. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте / Г.Г. Радулеску, Н.В. Матченкова, М.Б. Белогурова // *Педиатр.* – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 120–128.

101. Borgmann, A. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood / A. Borgmann, C. Zinn, R. Hartmann, R. Herold, P. Kaatsch, G. Escherich et al. // *Eur j Cancer.* – 2008. – Vol. 44 (2). – P. 257–68.

102. Haddy, N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood / N. Haddy, M.C. Le Deley, A. Samand, I. Diallo, S. Guerin, C. Guibout et al. // *Eur j Cancer*. – 2006. – Vol. 42 (16). – P. 2757-2764.)

103. Васильева, Л.В. Применение количественной ультрасонометрии (кус) в амбулаторных условиях у пациентов псориатическим артритом, принимающих кортикостероидную терапию. / Л.В. Васильева, Е.Ф. Евстратова, Т.Л. Курбатова // *Остеопороз и остеопатии*. – 2016. – № 2. С. 53–54.

104. Ness, K.K. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses / K.K. Ness, M.M. Hudson, C.H. Pui et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118 (3). – P. 828–838. doi: 10.1002/cncr.26337.

105. Hartman, A. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer / A. Hartman, C. van den Bos, T. Stijnen, R. Pieters // *Pediatr Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50 (4). – P. 833–837. doi: 10.1002/pbc.21325.

106. Greenfield, D.M. High incidence of late effects found in Hodgkin's lymphoma survivors, following recall for breast cancer screening / D.M. Greenfield, J. Wright, J.E. Brown, B.W. Hancock, H.A. Davies, L. O'Toole et al. // *Br j Cancer*. – 2006. – Vol. 94 (4). – P. 469–72.

107. Howell, S. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage / S. Howell, C. Searle, V. Goode, T. Gardener, K. Linton, R.A. Cowan et al. // *Br j Cancer*. – 2009. – Vol. 101 (4) – P. 582–588.

108. Cohen, L.E. Bone density in post-pubertal adolescent survivors of childhood brain tumors / L.E. Cohen, J.H. Gordon, E.Y. Popovsky, N.N. Sainath, H.A. Feldman, M.W. Kieran et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2012. – Vol. 58. – P. 959–963.

109. Laughton, S.J. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-

dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJBM-96 trial / S.J. Laughton, T.E. Merchant, C.A. Sklar et al. // *J of Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1112–1118. doi: 10.1200/JCO.2008.13.5293.

110. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. – 2008. URL: <http://www.survivorshipguidelines>. (дата обращения 16.01.2018).

111. Kang, M.J. Risk factors for osteoporosis in long-term survivors of intracranial germ cell tumors / M.J. Kang, S.M. Kim, Y.A. Lee, C.H. Shin, S.W. Yang, J.S. Lim // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1921–1929. doi: 10.1007/s00198-011-1821-9.

112. Svahn-Tapper, G. Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the five Nordic countries / G. Svahn-Tapper, S. Garwicz, H. Anderson, A. Shamsaldin, F. et al. // *Acta Oncol.* – 2006. – Vol. 45 (4). – P. 438-48.

113. Nguyen, F. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields / F. Nguyen, C. Rubino, S. Guerin, I. Diallo, A. Samand, M. Hawkins et al. // *Int j Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 70 (3) – P. 908–915.

114. Constine, L.S. Subsequent Malignancies in Children Treated for Hodgkin's Disease: Associations With Gender and Radiation Dose / L.S. Constine, N. Tarbell, M.M. Hudson, C. Schwartz, S.G. Fisher, A.G. Muhs et al. // *Int j Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 72 (1). – P. 24–33.

115. Henderson, T.O. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / T.O. Henderson, J. Whitton, M. Stovall, A.C. Mertens, P. Mitby, D. Friedman et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99 (4). – P. 300–308.

116. Taylor, A.J. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study / A.J. Taylor, M.P.

Little, D.L. Winter, E. Sugden, D.W. Ellison, C.A. Stiller et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (36). – P. 5287–93.

117. Armstrong, G.T. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study / G.T. Armstrong, Q. Liu, Y. Yasui, J.P. Neglia, W. Leisenring, L.L. Robison et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (14). – P. 2328–2338.].

118. Chow, E.J. Decreased Adult Height in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study / E.J. Chow, D.L. Friedman, Y. Yasui et al. // *J Pediatr.* – 2007. – Vol. 150 (4). – P. 370–375.

119. Caiozzo, V.J. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress / V.J. Caiozzo, E. Giedzinski, M. Baker et al. // *Radiat Res.* – 2010. – Vol. 174 (5). – P. 582–589. doi: 10.1667/RR2190.1.

120. Leyko, W. Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia / W. Leyko, G. Bartosz // *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* – 1986. – Vol. 49 (5) – P. 743–770.

121. Gawade, PL. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer / Prasad L. Gawade, Melissa M. Hudson, Sue C. Kaste, Joseph P. Neglia, Karen Wasilewski-Masker, Louis S. Constine et al. // *Curr Pediatr Rev.* – 2015. – Vol. 10 (4). – P. 249–262.

122. Van Dijk, I.W. Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors / I.W. Van Dijk, F. Oldenburger, M.C. Cardous-Ubbink et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 78 (2). – P. 370–378.

123. Green, D.M. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors / D.M. Green, L.E. Kun, K.K. Matthay et al. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60 (7). – P. 1-23. doi: 10.1002/pbc.24487.

124. Petryk, A. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of young age at transplant / A. Petryk, L.E. Polgreen, L. Zhang et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49. – P. 258– 263.

125. Greer, F.R. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents / F.R. Greer, N.F. Krebs // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117. – P. 578–585.

126. Metzger, M.L. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications / M.L. Metzger, L.R. Meacham, B. Patterson et al. // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1239–1247.

127. Benmiloud, S. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood / S. Benmiloud, M. Steffens, V. Beauloye, A. de Wandeleer, J.P. Devogelaer, B. Brichard et al. // *Horm Res Paediatr*. – 2010. – Vol. 74. – P. 241–250.

128. Shamberger, R.C. Cooperative group trials in pediatric oncology: The surgeon's role / R.C. Shamberger // *J Pediatr Surg*. – 2013. – Vol. 48 (1). – P. 1–13.

129. Holick, M.F. VitaminD: extraskeletal health / M.F. Holick // *Rheum. Dis. Clin. NorthAm*. – 2012. – Vol. 5. – P. 95–105.

130. Ward, L.M. Vitamin D deficiency rickets among children in Canada / L.M. Ward, I. Gaboury, M. Ladhan, [et al.] // *CMAJ*. – 2007. – Vol. 177 (2). – P. 161–166.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**25(OH)D** - 25-оксихолекальциферол, кальцидиол

**Ca** – кальций

**P** - фосфор

**SOS - Speed of sound** — скорость прохождения ультразвуковой волны

**ЗНО** – злокачественное новообразование

**КУС** – количественное ультразвуковое исследование

**ОЛЛ** – острый лимфобластный лейкоз

**ФР** – физическое развитие

**ЩФ** – щелочная фосфатаза

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение 1****ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА  
МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО****ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ  
НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

Я, \_\_\_\_\_  
(Ф.И.О. гражданина)

"\_\_" \_\_\_\_\_ г. рождения,  
зарегистрированный по адресу: \_\_\_\_\_

(адрес места жительства гражданина либо  
законного представителя)

даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. N 390н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 мая 2012 г. N 24082) (далее – Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи / получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть) в

\_\_\_\_\_.  
(полное наименование медицинской организации)

Медицинским работником \_\_\_\_\_  
(должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2012, N 26, ст. 3442, 3446).

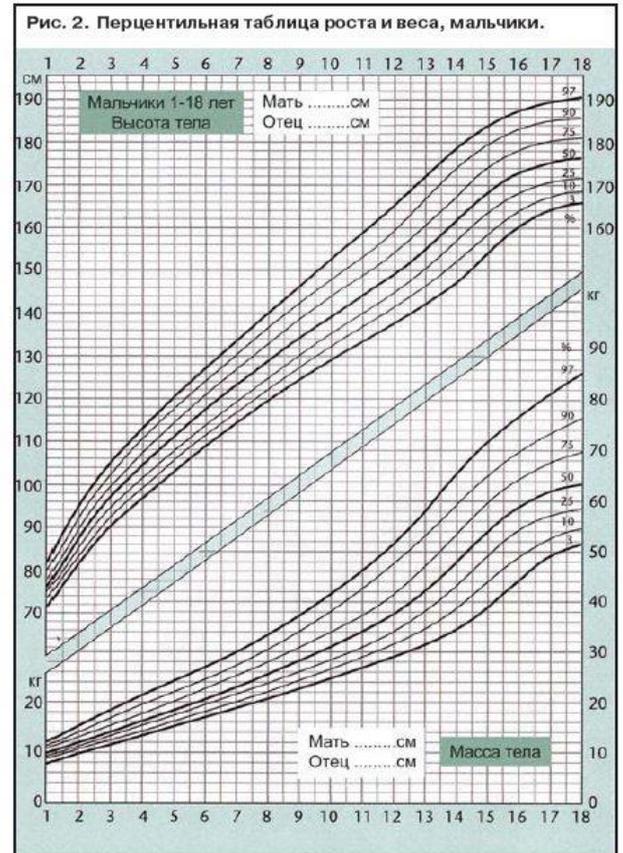
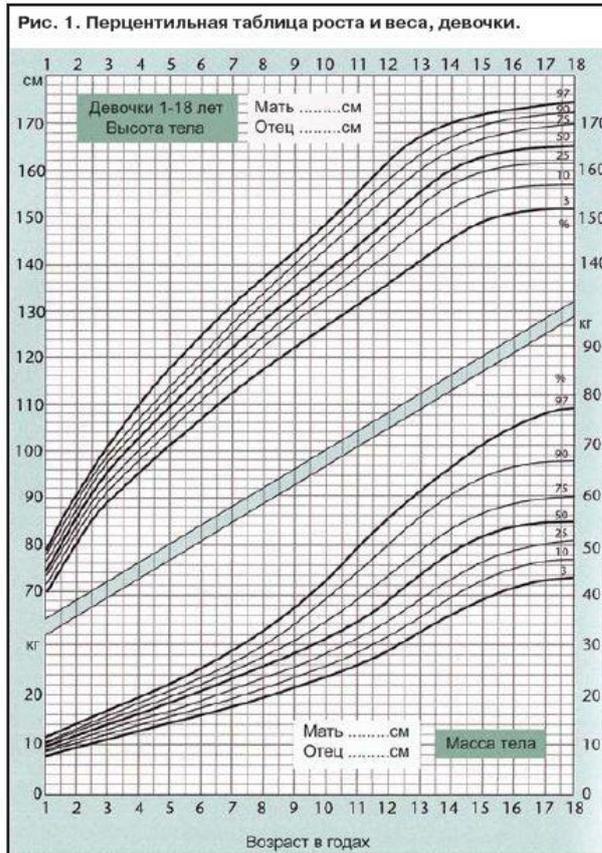
Сведения о выбранных мною лицах, которым в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть)

\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА №		
1. ФИО		
2. пол	3. возраст	
4. город, регион		
5. рост	6. вес	
7. доношенный		
8. диагноз		
9. год установления осн. DS		
10. год последнего курса лечения (пхт)		
11. пхт		
12. стандарт	13. Сколько блоков/курсов	
14. мурашки, покалывание в ногах		
15. операция, год		
16. облучение		
17. рецидив		
18. минеральные ЛС (Ca)		
19. название, какой курс		
20. sos рука	21. sos нога	
22. z-score рука	23. z-score нога	
24. Ca общий	25. Ca ионизир	
26. P	27. ЩФ	28. 25(OH)D
28. остеокальцин		29. b-Crosslaps

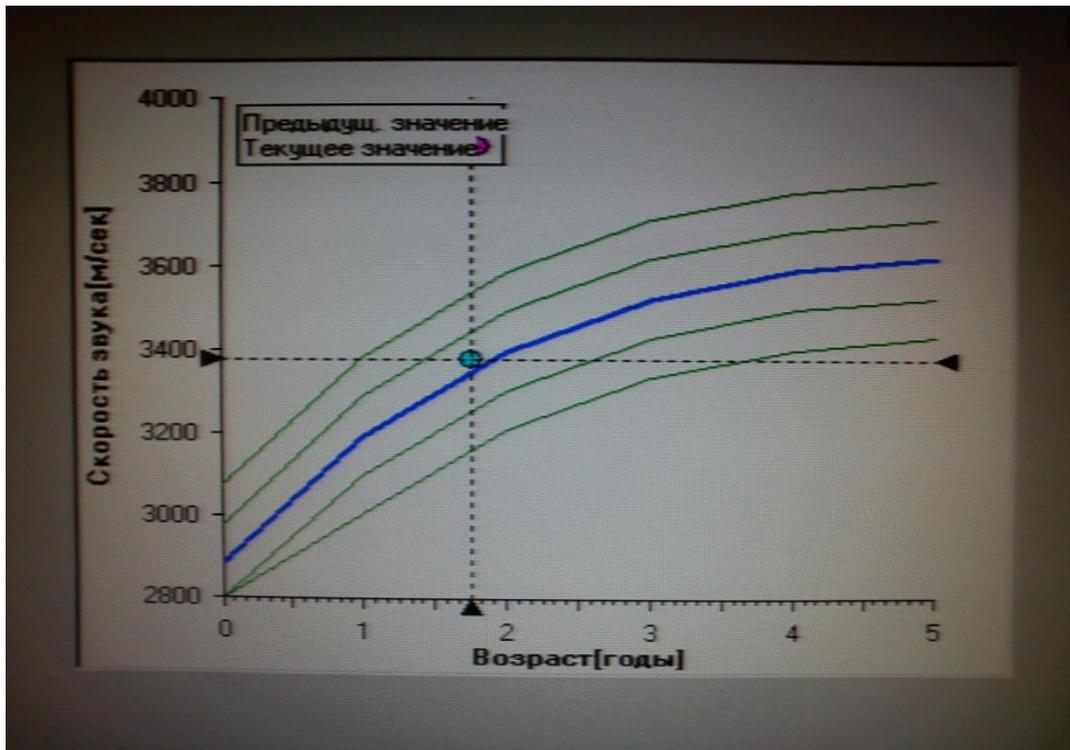
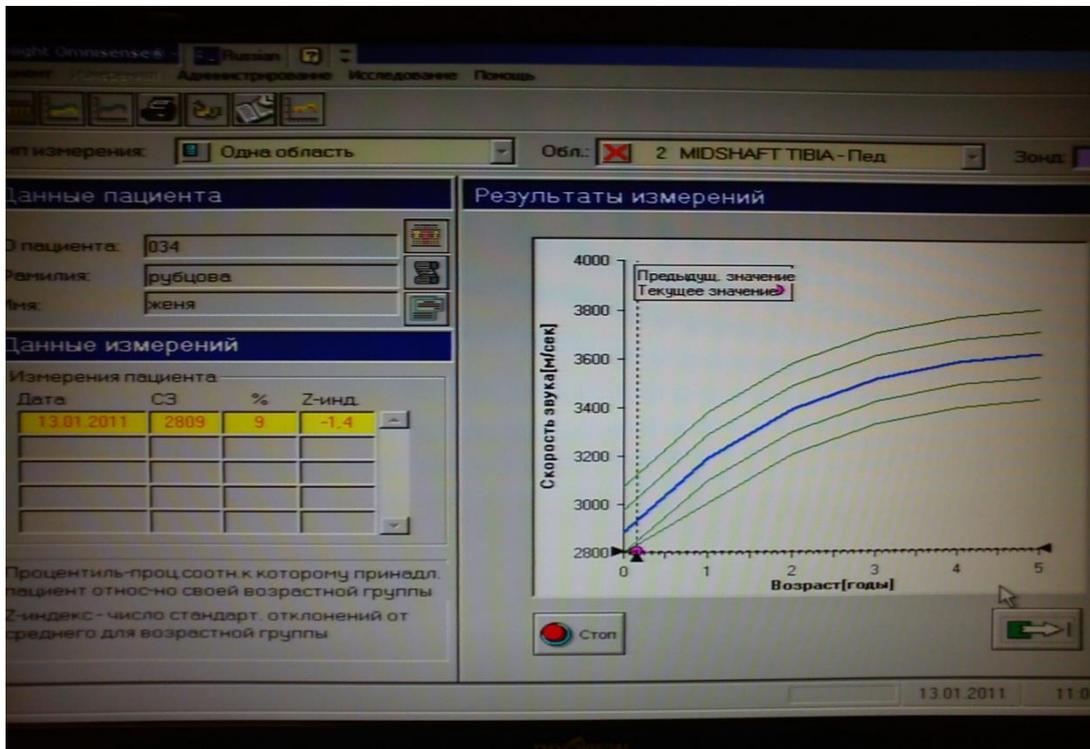
**ПЕРЦЕНТИЛЬНЫЕ ГРАФИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ,  
РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВОЗ ДЛЯ ДЕТЕЙ (2006)**



**ПРИБОР «OMNISENSE MINI OMNI» («SUNLIGHT MEDICAL LTD»,  
ИЗРАИЛЬ)**



**СКРИНШОТЫ С ЭКРАНА ПРИБОРА «OMNISENSE MINI OMNI»  
 (“SUNLIGHT MEDICAL LTD”, ИЗРАИЛЬ)**



**ПЕРЦЕНТИЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКОРОСТИ  
ЗВУКА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ПОЛА И ВОЗРАСТА**

<b>Перцентильное распределение SOS лучевой кости (мальчики)</b>							
<b>Возраст, годы</b>	<b>Перцентили (%)</b>						
	3	10	25	50	75	90	97
3	3438	3465	3507	3607	3669	3723	3782
4	3429	3543	3582	3662	3743	3803	3845
5	3535	3591	3627	3677	3746	3823	3882
6	3546	3605	3665	3723	3780	3867	3909
7	3608	3620	3654	3732	3796	3842	3877
8	3605	3632	3670	3729	3780	3830	3875
9	3570	3597	3674	3747	3802	3886	3909
10	3569	3625	3682	3729	3827	3882	3989
11	3565	3644	3673	3748	3778	3838	3901
12	3559	3619	3710	3787	3837	3915	3991
13	3557	3579	3698	3764	3823	3873	3913
14	3548	3594	3673	3720	3782	3878	3922
15	3574	3622	3666	3736	3778	3847	3908
16	3600	3625	3716	3815	3863	3947	3997

<b>Перцентильное распределение SOS лучевой кости (девочки)</b>							
<b>Возраст, годы</b>	<b>Перцентили (%)</b>						
	3	10	25	50	75	90	97
3	3297	3372	3470	3535	3635	3760	3857
4	3368	3450	3573	3638	3725	3760	3805
5	3531	3577	3618	3688	3746	3804	3827
6	3570	3607	3663	3700	3747	3822	3853
7	3562	3603	3658	3704	3769	3822	3828
8	3560	3588	3648	3717	3795	3895	3959
9	3543	3609	3694	3737	3780	3850	3910
10	3559	3659	3705	3745	3810	3900	3957
11	3572	3612	3659	3745	3820	3874	3917
12	3601	3627	3680	3760	3816	3908	3929
13	3582	3641	3729	3803	3856	3895	3967
14	3695	3726	3797	3859	3920	3974	4022
15	3746	3781	3834	3882	3956	3995	4063
16	3834	3875	3931	3972	4014	4034	4105

<b>Перцентильное распределение SOS большеберцовой кости (мальчики)</b>							
<b>Возраст, годы</b>	<b>Перцентили (%)</b>						
	3	10	25	50	75	90	97
3	3354	3443	3480	3556	3625	3655	3719
4	3366	3458	3517	3608	3663	3756	3809
5	3397	3471	3540	3594	3678	3779	3799
6	3367	3413	3517	3598	3636	3693	3722
7	3395	3462	3526	3604	3652	3700	3726
8	3431	3503	3530	3602	3659	3702	3722
9	3391	3454	3503	3560	3600	3657	3757
10	3484	3512	3534	3596	3658	3734	3787
11	3414	3475	3523	3600	3646	3722	3741
12	3380	3443	3520	3599	3683	3748	3812
13	3360	3460	3506	3614	3688	3720	3795
14	3454	3509	3569	3633	3703	3769	3802
15	3517	3530	3591	3632	3784	3856	3878
16	3402	3575	3637	3745	3856	3906	3935

<b>Перцентильное распределение SOS большеберцовой кости (девочки)</b>							
<b>Возраст, годы</b>	<b>Перцентили (%)</b>						
	3	10	25	50	75	90	97
3	3342	3427	3461	3525	3610	3644	3667
4	3356	3456	3507	3559	3619	3670	3769
5	3367	3411	3493	3557	3654	3696	3763
6	3439	3471	3501	3574	3655	3701	3759
7	3413	3453	3490	3546	3598	3638	3728
8	3343	3430	3493	3548	3640	3710	3776
9	3329	3429	3490	3552	3647	3714	3747
10	3426	3473	3540	3612	3684	3733	3744
11	3443	3486	3540	3609	3689	3754	3805
12	3416	3458	3544	3629	3692	3776	3808
13	3449	3548	3620	3700	3765	3816	3854
14	3483	3605	3665	3736	3829	3929	3950
15	3548	3643	3725	3793	3884	3946	3988
16	3525	3639	3744	3865	3909	3977	3987