

# Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей

Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Среди множества отдаленных эффектов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) нередкой проблемой является патология костного минерального обмена. Остеопения и остеопороз – многофакторные, прогрессирующие и длительные нарушения, которые приводят к переломам костей и инвалидизации, существенно снижают качество жизни пациентов. Своевременная диагностика остеопении и остеопороза, правильный и индивидуализированный подход к терапии позволяют улучшить прогноз заболевания. В статье описаны патогенез, диагностика и современные подходы к лечению патологии костного обмена после алло-ТГСК. Отдельно освещены особенности данных нарушений в детской популяции.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения, остеопения, остеопороз.

## Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна, врач-гематолог, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заместитель заведующего отделением ТГСК № 2 НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: 8 (915) 069-3743  
E-mail: yuscvo@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-98-106

## Osteopenia and osteoporosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, features of bone mineral turnover pathology in children

Y.V. Skvortsova, D.N. Balashov, A.A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Among the numerous late effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) the bone turnover pathology remains one of the frequent. Osteopenia and osteoporosis are multifactorial, progressive and long-term disturbances. They can lead to bone fractures and disability and significantly reduce the quality of life. In-time diagnostic of osteopenia and osteoporosis, appropriate and individualized therapeutic approach allow to improve the prognosis of patients. This article describes pathogenesis, diagnostic and recent treatment options of bone mineral pathology after allogeneic HSCT. Peculiarities of these complications in children population are reviewed separately.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, late effects, osteopenia, osteoporosis.

## Correspondence:

Dr. Y. Skvortsova, MD, hematologist of HSCT Department #2, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
Tel.: +7 (915) 069-3743  
E-mail: yuscvo@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет вылечить множество злокачественных и незлокачественных заболеваний. Однако параллельно с ростом количества выживших пациентов в последние годы увеличивается и число поздних осложнений ТГСК, требующих особых знаний для своевременных диагностики и лечения. Среди множества отдаленных эффектов алло-ТГСК часто наблюдается патология костного обмена с преобладанием остеопении и остеопороза с высоким риском переломов [1]. Ассоциированная с трансплантацией потеря костной плотности

– мультифакторное, быстро прогрессирующее и длительно протекающее нарушение [2]. Снижение костной плотности диагностируется у 24–50% пациентов между 2 и 12 месяцами после алло-ТГСК [3–5].

Остеопороз – наиболее значимое обменное заболевание костей. Он характеризуется потерей костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани с последующими увеличением хрупкости костей и подверженностью переломам (Консенсус Конференции по развитию, 1993) [6]. Рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендует оценивать степень остеопороза на

основании измерения костной минеральной плотности (КМП) при выполнении двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (ДРО). В качестве характеристик используется такой показатель (*score*), как граммы минеральной плотности на 1 см<sup>2</sup>, стандартизованный по отношению к общей популяции. КМП различных участков скелета сравнивают с усредненной КМП для популяции, сходной по возрасту/полу/этнической принадлежности (*Z-score*), или со средней КМП здорового взрослого человека того же пола (*T-score*). Выраженность этих показателей меняется в зависимости от возраста и наступления менопаузы. Для мужчин и женщин старше 50 лет лучше использовать показатель *T-score*; для детей, подростков и взрослых моложе 50 лет предпочтительнее *Z-score* [7]. Оценивают стандартные отклонения: нормой для здорового взрослого человека считают *T-score*  $\geq -1,0$ ; снижением костной плотности, или остеопенией, – *T-score* от  $-1,0$  до  $-2,5$ , а остеопорозом – значение *T*-показателя менее 2,5 стандартных отклонений (SD).

У детей нормой принято считать *Z-score*  $> 2,0$ , а снижением костной плотности – *Z-score*  $\leq -2,0$ . Термин «остеопороз» применим к детям только при снижении КМП  $\leq -2,0$  и наличии истории переломов костей ног, компрессионных переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук [8]. В среднем риск переломов возрастает в два раза на каждую единицу снижения SD. Принятыми точками измерения КМП считаются шейка бедра, бедренная кость, позвоночник (оценивают минимум два позвонка в задне-передней проекции). Для диагностики остеопороза используют наименьший показатель. Лучшая локализация для предсказания риска переломов – бедренная кость. Однако в детской популяции оценку лучше производить на поясничном отделе позвоночника, реже – на костях черепа и всего скелета [9].

Определение остеопении и остеопороза основано только на измерении КМП. Однако существует оценка степени риска переломов, которая рассматривает как КМП, так и другие факторы. Переломы происходят и при нормальной КМП, а наличие остеопороза можно предположить на основании хрупкости костей безотносительно КМП. ВОЗ предлагает использовать специальный «инструмент» для подсчета риска переломов – Инструмент оценки риска переломов (*Fracture Risk Assessment Tool* – FRAX), который представляет собой подсчет 10-летнего риска переломов основных костей с учетом КМП и таких факторов риска, как возраст, пол, масса тела, рост, предшествующие переломы, переломы бедра у родителей, курение, применение глюкокортикостероидов, наличие ревматоидного артрита, вторичный остеопороз, прием алкоголя [10].

### Патогенез снижения костной плотности

Развитие остеопороза происходит в результате дисбаланса между формированием и разрушением костной ткани, приводящего к избыточной резорбции костей остеокластами и снижению работы остеобластов [11]. Механизмы данного нарушения многофакторны и до сих пор не вполне объяснимы. Основные причины снижения КМП представлены в таблице.

Таблица  
Важные механизмы потери КМП после ТГСК [11]

Фактор риска	Механизм
<b>Увеличение резорбции костей</b>	
Дисфункция почек	Снижение продукции 1,25 (ОН) <sub>2</sub> витамина Д <sub>3</sub> , вторичный гиперпаратиреозидизм
Ингибиторы кальциневрина	Снижение функции почек, активация остеокластов
Химиотерапия	Гипогонадизм, приводящий к снижению уровня эстрогенов и тестостерона
Тотальное облучение тела/краниоспинальное облучение	Гипогонадизм
Кортикостероиды	Активация остеокластов, вторичный гиперпаратиреозидизм
<b>Снижение костной продукции</b>	
Мальабсорбция (РТПХ, мукозит, др.)	Снижение поступления кальция и витамина Д в организм
Дисфункция почек	Потеря магния и кальция
Химиотерапия	Прямой подавляющий эффект на образование остеобластов и их активность
Тотальное облучение тела/краниоспинальное облучение	Прямой подавляющий эффект на образование остеобластов и их активность, снижение уровня гормона роста и продукции ИФР-1
Кортикостероиды	Апоптоз остеобластов, ингибирование остеобластогенеза; снижение уровня кальция вследствие подавления всасывания в ЖКТ и увеличения экскреции с почками

Примечание: РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ИФР – инсулиноподобный фактор роста; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Перечисленные факторы вызывают нарушение регуляции различных гормонов и цитокинов, вовлеченных в процесс костного ремоделирования (например, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , морфогенные костные белки), что приводит к повышению резорбции костной ткани. Важными медиаторами дифференцировки и функции остеокластов являются два цитокина из семейства фактора некроза опухоли (TNF) – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора-каппа В (RANK) и остеопротегерин (OPG) [12]. Лиганд RANK экспрессируется на поверхности остеобластов и

связывается с RANK на поверхности остеокластов, стимулируя их активность и дифференцировку. OPG ингибирует это взаимодействие и снижает выживаемость остеокластов. Для здоровой костной ткани необходим баланс между лигандом RANK и OPG; увеличение соотношения лиганд RANK/OPG вовлечено в процесс патогенеза остеопороза, не связанного с ТГСК. Важным фактором, модулирующим это взаимодействие, является эстроген, который ограничивает высвобождение лиганда RANK из остеобластов. Потеря эстрогена после менопаузы приводит к существенному увеличению экспрессии лиганда RANK с формированием дисбаланса соотношения лиганд RANK/OPG, стимуляции остеокластов и потере костной ткани. Механизмы посттрансплантационной потери костной ткани у детей отличаются от описанных выше, основной причиной становится снижение образования костной ткани и резорбция, приводящие к динамичному состоянию костей [13].

### Остеопороз

**Факторы риска.** К факторам риска снижения костной плотности после алло-ТГСК относятся химиопрепараты (особенно высокодозные режимы кондиционирования), ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус), гипогонадизм, возраст, а также низкий массо-ростовой индекс и быстрая потеря массы тела, пролонгированная иммобилизация [14, 15]. Наиболее важный фактор риска переломов при остеопорозе – длительное использование глюкокортикостероидов в ассоциации с острой или хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [16]. Риск остеопороз-ассоциированных переломов повышается при ежедневном приеме 5 мг преднизолона на протяжении не менее 3 месяцев. Риск переломов возрастает согласно увеличению дозы кортикостероидов, особенно это касается переломов позвоночника. Снижение риска происходит лишь через год после прекращения приема кортикостероидов. Вторичный сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, мальабсорбция (особенно при кишечной РТПХ), приводящие к дефициту витамина К, также ассоциированы со значительной потерей костной плотности после алло-ТГСК.

Считается, что причиной потери костной ткани служат быстрые и выраженные изменения уровня цитокинов после ТГСК. Высвобождение определенных цитокинов активирует остеокласты и снижает функцию предшественников остеобластов [2, 17]. Так, после алло-ТГСК отмечается усиленное высвобождение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, IL-6, IL-7 и TNF-альфа. Кроме того, в патогенезе остеопороза играет роль нарушение баланса между RANKL и OPG. К.Н. Ваек., et al. описали повышение уровней растворимого OPG и раствори-

мого RANKL в течение 3 месяцев после ТГСК [18]. Интересно, что характер снижения костной плотности после алло-ТГСК отличается от других видов остеопороза (например, от первичного остеопороза). Он более длительный и выраженный в кортикальных костях (таких, как шейка бедра), чем в трабекулярных костях (позвоночник) [19]. У пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом гораздо выше риск перелома позвоночника, чем костей бедра [20]. Прием кортикостероидов предрасполагает преимущественно к потере костной массы позвоночника и, соответственно, повышает риск переломов позвонков (даже в большей степени, чем дефицит эстрогенов).

**Диагностика.** Для постановки диагноза «остеопороз» необходимо определение костной плотности с помощью ДРО. Этот метод – точный, удобный и неинвазивный. В классическом варианте оценивают плотность шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника (L1–L4). Снижение костной плотности в данных отделах – предиктор риска переломов [21].

Измерение костной плотности должно быть рекомендовано каждому пациенту на первом году после ТГСК [22]. Для больных с такими осложнениями, как острая или хроническая РТПХ, получающих кортикостероиды, необходимо проведение ДРО сразу после начала терапии кортикостероидами, так как описано быстрое снижение костной плотности на протяжении первых месяцев от начала их приема [7, 23]. Согласно рекомендациям Европейского, Международного и Американского обществ по трансплантации костного мозга, для реципиентов алло-ТГСК рекомендован обязательный превентивный скрининг костной плотности с помощью ДРО через год после ТГСК [24].

Проведение базовой ДРО рекомендуется пациентам высокого риска – с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» (ОЛЛ), а также получавшим высокие дозы кортикостероидов перед ТГСК. Больные с Т-показателем менее 1,5 SD перед ТГСК должны постоянно наблюдаться и начать лечение как можно раньше. В дополнение к ДРО всем пациентам перед алло-ТГСК необходимо определять базовые уровни кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина Д.

Частота проведения скрининга с помощью ДРО точно не установлена; пациентам высокого риска рекомендуется выполнять исследование 1 раз в 1–2 года. Если заподозрена эндокринная причина остеопороза – первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гипогонадизм, пациента должен проконсультировать эндокринолог.

**Профилактика.** Рекомендуется следить за адекватным поступлением кальция в организм: суточная потребность составляет 800–1200 мг/день с продуктами питания или препаратами. При дефиците витамина Д необходим его прием в дозе минимум 800 МЕ/сут.

Эффективность антиостеопорозных препаратов показана только при совместном приеме препаратов кальция и витамина Д. При этом необходимо подбирать дозы витамина Д согласно его концентрации в сыворотке крови (минимум 30 нг/мл), а кальция – до достижения нормокальциемии. Все больные, получающие кортикостероиды, должны профилактически принимать 1000 МЕ витамина Д<sub>3</sub> (холекальциферола) и 1000–2000 мг кальция. Для остальных пациентов прием этих препаратов рекомендуется в ситуации дефицита кальция. Однако только приема кальция и витамина Д недостаточно для лечения остеопороза. В качестве профилактических мероприятий рекомендуют также контроль массы тела, достаточную физическую активность, здоровый образ жизни.

Несколько исследований реципиентов алло-ТГСК показали выраженное повышение костной плотности в результате использования бисфосфонатов [25–27]. Бисфосфонаты применяют также и без предварительной оценки костной плотности перед ТГСК. Исследования показывают, что эти препараты хорошо переносятся, но исследуемые популяции весьма гетерогенны.

Все пациенты, получающие кортикостероиды по поводу хронической РТПХ, имеют высокий риск развития остеопороза; им рекомендовано профилактическое применение бисфосфонатов независимо от Т-показателя на ДРО [2]. Интересно, что у пациентов после алло-ТГСК костная плотность поясничного отдела позвоночника не является абсолютным предиктором переломов – они могут произойти и при незначительном снижении КМП [28]. Кроме того, потеря

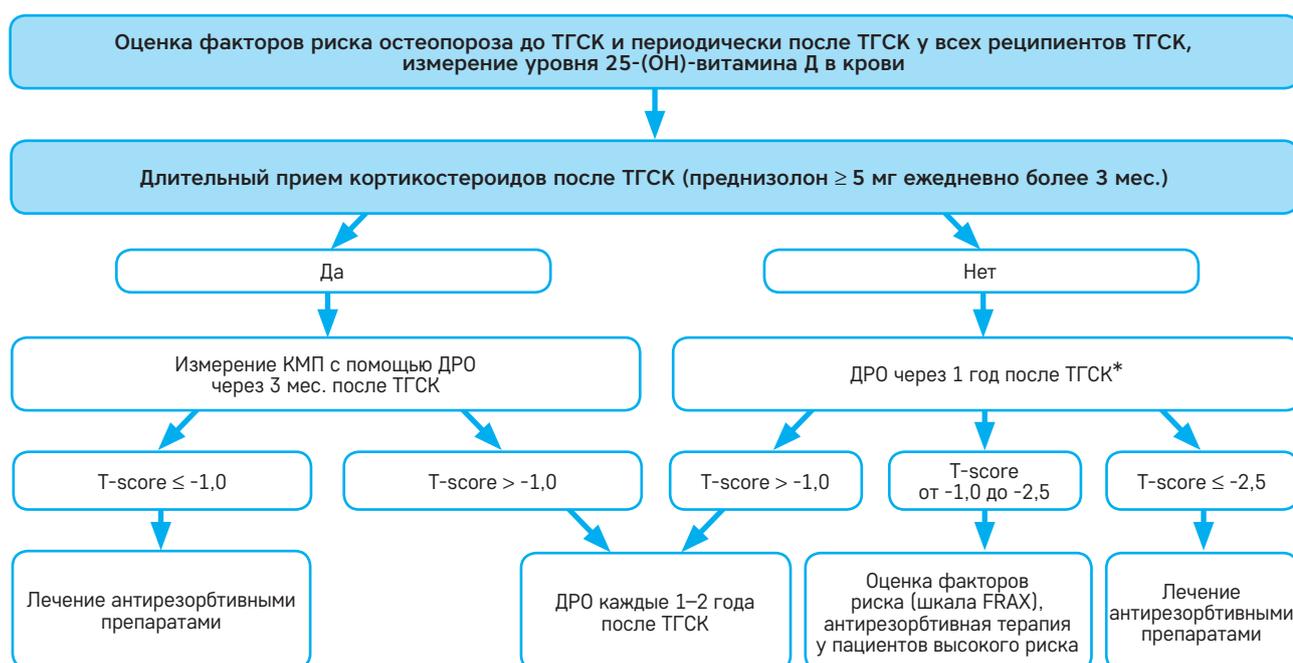
костной плотности может произойти очень быстро – в течение первых месяцев от начала приема кортикостероидов. Пока нет достоверных данных, свидетельствующих о том, что бисфосфонаты способны снизить риск переломов костей. *B.N. Savani, et al.* показали, что снижение костной плотности у реципиентов ТГСК не ассоциировано с риском переломов [16]. Рекомендации по профилактике остеопороза и переломов у пациентов после алло-ТГСК приведены на *рисунке*.

### Лечение первой линии

На основании многочисленных исследований специфическая терапия остеопении/остеопороза у пациентов после алло-ТГСК рекомендуется при снижении Т-показателя ДРО до  $-1,5$  и более или при наличии остеопорозных переломов [22]. В настоящее время лечение остеопороза первой линии включает в себя бисфосфонаты совместно с приемом витамина Д и кальция. Парентеральное введение бисфосфонатов ассоциировано с низким риском побочных эффектов, хорошей длительной переносимостью. Пероральный прием также возможен, но при отсутствии мальабсорбции и патологии ЖКТ, а также при хорошем «комплаенс» с пациентом. Пероральный прием бисфосфонатов не рекомендован иммобилизованным больным, пациентам с дисфагией, кишечной РТПХ. Золедроновая кислота противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин). Описаны такие редкие побочные эффекты бисфосфонатов, как остеонекроз челюсти,

### Рисунок

Руководство по скринингу, предупреждению и лечению остеопороза после аллогенной ТГСК [7]



\* Пациентам высокого риска остеопороза ДРО проводится раньше.

реакции острой фазы, гипокальциемия, язвенное поражение пищевода. Остеонекроз челюсти – тяжелое осложнение, которое может приводить к челюстно-лицевой мутиляции [29]. Наибольшее число случаев описано при использовании бисфосфонатов у пациентов с множественной миеломой после алло-ТГСК, которые получали большое количество бисфосфонатов до ТГСК. Встречаемость данного осложнения варьирует от 4,5 до 15% при парентеральном введении [30]. Риск развития остеонекроза челюсти повышен у пациентов со злокачественными заболеваниями после алло-ТГСК, которые получают высокие дозы внутривенных бисфосфонатов, и составляет 1–10 случаев на 100 пациентов [31].

До сих пор не вполне ясно, как часто и насколько длительно надо вводить бисфосфонаты. В среднем рекомендуют терапию золедроновой кислотой в дозе 4 мг 1 раз в 3 мес., минимум 1 год после алло-ТГСК [32]. При первичном и глюкокортикоид-индуцированном остеопорозах рекомендуется вводить золедроновую кислоту 1 раз в год в дозе 5 мг [31].

Заместительная гормональная терапия. Преждевременная овариальная недостаточность и гипогонадизм – наиболее частые осложнения молодых пациентов после алло-ТГСК. Овариальная недостаточность развивается в 70–95% случаев после алло-ТГСК [33]. Эстрогены обладают способностью подавлять активность остеокластов и ускоряют их апоптоз. Андрогены могут непосредственно влиять на дифференцировку остеобластов. Поэтому гормональный профиль (ЛГ, ФСГ, эстрадиол и прогестерон) необходимо оценивать через 3–6 мес. после алло-ТГСК. Заместительная гормональная терапия эстрогенами/прогестероном обычно рекомендована пациенткам с преждевременной овариальной недостаточностью, однако имеются противопоказания – тромбоз эмболия, повышенный риск рака молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, выраженная патология печени [2]. И все-таки изолированного применения заместительной гормональной терапии недостаточно, лечение остеопороза после алло-ТГСК многофакторно и требует комплексного подхода к терапии.

### Терапия второй линии

Кальцитонин. Средства на основе кальцитонина подавляют костную резорбцию. Кальцитонин – гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, антагонист паратиреоидного гормона, совместно с ним участвует в регулировании кальциевого обмена в организме. Чаще всего применяют синтетический кальцитонин лососа – его структура обладает большим сродством к рецепторам, за счет этого он в 40 раз активнее человеческого. Подавляя действие остеокластов за счет воздействия на специфические

рецепторы, кальцитонин лососа существенно снижает скорость обмена костной ткани до нормального уровня при состояниях с повышенной скоростью резорбции. Кроме того, препарат обладает анальгетической активностью при болях костного происхождения, которая связана с непосредственным воздействием на ЦНС. При остеопорозе препарат назначают подкожно или внутримышечно в суточной дозе 50 МЕ или 100 МЕ ежедневно или через день (одновременно с адекватными дозами препаратов кальция и витамина Д). Продолжительность лечения – минимум 3 мес.

Пептиды гормона паращитовидной железы – такие, как человеческий рекомбинантный пептид паратгормона 1-34 (терипаратид) или полноцепочечный человеческий рекомбинантный паратгормон 1-84, можно применять в качестве терапии второй линии. Терипаратид уже подтвердил свою эффективность в лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [34]. Показано, что ежедневные подкожные инъекции терипаратида повышают КМП поясничного отдела позвоночника и предупреждают развитие переломов как позвоночника, так и других костей [35]. Другой анаболический препарат – абалопаратид, синтетический аналог паратгормона 1-34, находится в процессе разработки. Вследствие различий конформаций рецептора РТН1 между терипаратидом и абалопаратидом последний демонстрирует анаболические эффекты с меньшим количеством костно-резорбтивных осложнений. Аналоги паратгормона могут быть альтернативой бисфосфонатам вследствие их анаболического и стимулирующего эффекта на остеогенез. Противопоказанием к их применению служат выраженная почечная недостаточность, гиперкальциемия, лучевая терапия на область костей, злокачественные заболевания с поражением костей. Таким образом, их нельзя применять при тотальном облучении тела в кондиционировании. Использование терипаратида ограничено двумя годами, так как при исследованиях на животных получены преклинические данные о развитии остеосаркомы и снижении последующего эффекта нарастания костной ткани. К тому же имеется незначительный опыт его использования у пациентов после алло-ТГСК. Требуются исследования эффективности аналогов паратгормона у реципиентов ТГСК, особенно учитывая, что они могут играть специфическую роль в стимуляции дифференцировки мезенхимальных клеток в остеобласты.

Селективный модулятор рецептора эстрогена – ралоксифен. Этот антиостеопорозный препарат рекомендован пациенткам с семейным раком молочной железы. Противопоказан при тромбоз эмболии, выраженной почечной и печеночной недостаточности, маточном кровотечении неизвестной этиологии. Ралоксифен одобрен при первичном остеопорозе.

**Деносуаб** – человеческие высокоаффинные моноклональные антитела к RANKL, потенциально новая терапия остеопороза [36], особенно для пациентов после алло-ТГСК, так как влияет на процессы, вызванные глюкокортикоидами, гипогонадизмом и цитокинами. Действие деносуаба описано в лечении остеопороза у женщин в постменопаузе: продемонстрировано значительное снижение риска переломов шейки бедра, позвоночника и других костей [37]. Преимущества деносуаба: быстрое начало действия, длительный эффект на протяжении нескольких месяцев после одной инъекции, хорошая переносимость (особенно у пациентов с нарушенной функцией почек) [38].

В отличие от комбинаций с бисфосфонатами совместное применение деносуаба и терипаратида показало свою эффективность в отношении воздействия на КМП [39]. Эта комбинация оказывает самый значимый эффект на предупреждение переломов. Рекомендуется начинать лечение с применения терипаратида с последующим присоединением деносуаба, тогда наблюдается наиболее выраженное увеличение КМП поясничного отдела позвоночника и проксимального отрезка бедренной кости.

**Ромозосуаб** – это антитела к склеростину, которые подавляют действие склеростина, канонического ингибитора сигнала Wnt, секретлируемого остеоцитами, таким образом, усиливая сигнальное воздействие Wnt. Ромозосуаб повышает КМП позвоночных костей и бедренной кости в течение 12 мес. и предотвращает переломы позвоночника и других костей у пациентов с остеопорозом путем усиления образования костной ткани и снижения костной резорбции [40–42]. Третья фаза клинического исследования ромозосуаба показала, что препарат достоверно повышает КМП в поясничном отделе позвоночника на 13,3%, в проксимальном отрезке бедренной кости – на 6,8% за 12 мес., а также предупреждает развитие переломов позвоночника и других клинически значимых переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузе [43].

Воздействие ромозосуаба одновременно на костную продукцию и резорбцию уникально. В исследовании 3-й фазы по сравнению с плацебо показано, что ромозосуаб снижает риск переломов позвоночника на 73% после первого года лечения (ежемесячные подкожные введения 210 мг препарата), а при последующем присоединении деносуаба на втором году риск переломов позвоночника уменьшается на 75% [43]. Препарат хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов, встречаемость местных реакций составляет 5,2%. Обеспечивая выраженную защиту от переломов уже через 12 мес. терапии, ромозосуаб является наиболее эффективным видом лечения остеопороза.

**Наблюдение.** После начала терапии бисфосфонатами костная плотность более не коррелирует с риском переломов. Тем не менее ДРО рекомендуется каждые 24 мес. До сих пор не понятно, как долго следует проводить терапию остеопороза.

#### Особенности лечения остеопороза у детей

Максимальное количество костной массы формируется к третьей декаде жизни. Пациенты, у которых не была достигнута оптимальная костная плотность в детстве, особенно в подростковом периоде, более подвержены остеопорозным переломам позже, на протяжении жизни, поэтому так важно лечить остеопороз у детей.

Измерение костной плотности у детей проблематично, так как нормы костной плотности для детского возраста плохо разработаны [44]. При выполнении ДРО у детей необходимо учитывать размер костей, зрелость костной ткани и комплекцию тела. Постановку диагноза «остеопороз» у детей нельзя выполнять только на основании денситометрии. Требуется наличие клинически значимой истории переломов и низкий уровень костной плотности (Z-показатель  $\leq -2,0$ ) в соответствии с возрастом, полом и размером тела. Значения Z-показателя от -1,0 до -2,0 определены как нижняя граница нормы [45, 46]. Выполнение ДРО у детей ограничено в силу возраста и маленького размера костей [47, 48]. Более точные измерения можно выполнить с помощью количественной компьютерной томографии [49].

Важный фактор риска остеопороза у детей – снижение функции половых желез вследствие повреждения гонад в результате химио- и лучевой терапии. Особенно страдают девочки, получившие токсичное лечение в пубертатном возрасте [44], поэтому определение костной плотности рекомендуется девочкам и пациентам высокого риска (находящимся на пролонгированной иммуносупрессивной терапии и/или с низкой костной плотностью и иммобилизацией).

До сих пор не создано консенсуса и руководства по лечению остеопороза у детей. Решение о фармакологическом вмешательстве обычно принимает детский эндокринолог. Для принятия решения должно быть проведено комплексное лабораторное обследование ребенка: общий анализ крови, уровень кальция и фосфора в крови, щелочная фосфатаза, паратгормон, 25-гидрокси-витамин Д, мочевины, креатинин, кальций в моче, клиренс креатинина, гормональный скрининг (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, тестостерон, инсулиноподобный фактор роста 1, свободный Т4, тиротропный гормон) [50].

Лечение остеопороза у детей включает в себя повышение физических нагрузок, оптимизацию поступления в организм кальция и витамина Д, лече-

ние гипогонадизма или РТПХ [51]. Суточная доза кальция для детей в возрасте 9–18 лет должна составлять 1300 мг, а витамина Д – 600 МЕ ежедневно после первого года жизни с дальнейшим увеличением дозы до достижения содержания витамина Д в сыворотке крови не менее 20 нг/мл. Чем ниже содержание витамина Д, тем тяжелее протекает заболевание. Физические нагрузки подразумевают не только активные упражнения, но и статические техники, физические методы терапии и вибрационную терапию.

Фармакологические препараты становятся необходимыми, если вышеперечисленные методы не помогают или случаются переломы под воздействием самых незначительных травм. Идеальными препаратами выглядят анаболики в виде синтетического паратгормона (терипаратид), однако их надо применять с осторожностью при открытых зонах роста. При наличии гипогонадизма обязательно проведение заместительной гормональной терапии.

Препараты кальцитонина (синтетический кальцитонин лосося) применяют у детей в интраназальной форме выпуска. Некоторые специалисты рассматривают комбинированную (препараты кальция и витамин Д) терапию кальцитонином как этап лечения остеопороза у детей, предшествующий бисфосфонатам [52]. Кальцитонин обладает хорошим уровнем безопасности, не отмечено специфических для детей побочных эффектов. Однако установлена связь с увеличением риска онкологической патологии у взрослых, что может ограничивать его применение у детей [53].

Бисфосфонаты применяют в педиатрической практике с целью лечения несовершенного остеогенеза и вторичного остеопороза уже более 30 лет. Но до сих пор не достигнуто консенсуса относительно оптимального агента, дозы и длительности терапии. Обычно их используют только при средних и тяжелых формах остеопороза у детей. В качестве критериев оценки степени тяжести остеопороза предложены наличие и выраженность болевого синдрома, количество, частота, локализация переломов, наличие и выраженность костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни [53, 54]. Многие исследователи рекомендуют применение бисфосфонатов у детей только в случае снижения костной плотности, при повторных периферических переломах и/или симптоматической компрессии тел позвонков [54]. Введение парентеральных форм бисфосфонатов осуществляют в условиях стационара под наблюдением специалиста. Наиболее широко применяют памидронат в дозе 4–9 мг/кг/год. Золедроновая кислота в 100–200 раз более эффективна, ее можно вводить быстрее,

а длительность действия у женщин с остеопорозом в менопаузе достигает 3 лет. Детям золедроновую кислоту назначают в дозе 0,1 мг/кг/год с кратностью введения 1 раз в 3 или 6 мес. [55, 56]. У детей наблюдаются минимальные побочные эффекты терапии (тошнота, лихорадка, слабость, мышечные боли). Вероятность гипокальциемии, гипомагниемии и гипофосфатемии может быть снижена путем назначения адекватных доз кальция и витамина Д. У детей не описаны атипичные переломы бедра или остеонекроз челюсти. Лечение продолжается длительно, максимальный эффект отмечен при применении памидроната на протяжении 2–4 лет с переходом на поддерживающую дозу.

Применение в педиатрии моноклональных антител денозумаба очень ограничено вследствие недостаточности клинических исследований, а ромозозумаб в детской практике еще не использовали.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Снижение костной минеральной плотности – значимое осложнение алло-ТГСК у детей, которое повышает риск возникновения атравматичных переломов. Остеопороз нарушает развитие детского организма, отражает комплекс проблем со стороны соматических органов и систем, значительно ограничивает активность и социальную адаптацию. В последние годы совершенствуются способы диагностики остеопении/остеопороза, разработано множество препаратов, воздействующих на различные механизмы формирования костной ткани. Современный консенсус предлагает руководство по скринингу, профилактике и лечению остеопороза в рутинной практике. Однако с целью оценки и выбора адекватного способа терапии требуются дополнительные клинические исследования, особенно в детской популяции. Лечение остеопении/остеопороза – сложный и длительный процесс. Необходимы четкое соблюдение схемы мониторинга, ранней диагностики для своевременного выявления нарушений, а также индивидуализированный подход к лечению с учетом анамнеза, сопутствующих проблем и соматического статуса.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Ю.В. Скворцова** <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

**А.А. Масчан** <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

## Литература

- Hautmann A.H., Elad S., Lawitschka A., et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int* 2011 Sep; 24 (9): 867–79.
- Tauchmanová L., Colao A., Lombardi G., et al. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec; 92 (12): 4536–45.
- Abou-Mourad Y.R., Lau B.C., Barnett M.J., et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010 Feb; 45 (2): 295–302.
- Yao S., McCarthy P.L., Dunford L.M., et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008 Feb; 41 (4): 393–8.
- Petropoulou A.D., Porcher R., Herr A.L., et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010 Jun 15; 89 (11): 1354–61.
- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646.
- McClune B.L., Polgreen L.E., Burmeister L.A., et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2011 Jan; 46 (1): 1–9.
- Baim S., Leonard M.B., Bianchi M.L., et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008 Jan-Mar; 11 (1): 6–21.
- Gordon C.M., Bachrach L.K., Carpenter T.O., et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008 Jan-Mar; 11 (1): 43–58.
- Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (2): 109–33.
- Weilbaecher K.N. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6 (2A): 165–74.
- Hamdy N.A. Targeting the RANK/RANKL/OPG signaling pathway: a novel approach in the management of osteoporosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2007 Apr; 8 (4): 299–303.
- Petryk A., Bergemann T.L., Polga K.M., et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Mar; 91 (3): 899–905.
- Schulte C., Beelen D.W., Schaefer U.W., Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11 (4): 344–53.
- Schimmer A.D., Minden M.D., Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6 (2A): 175–81.
- Savani B.N., Donohue T., Kozanas E., et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 May; 13 (5): 517–20.
- Lee W.Y., Baek K.H., Rhee E.J., et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 Jul; 34 (1): 89–94.
- Baek K.H., Oh K.W., Lee W.Y., et al. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism. *Bone* 2006 Dec; 39 (6): 1352–60.
- Buchs N., Helg C., Collao C., et al. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss. *Osteoporos Int* 2001; 12 (10): 880–6.
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007 Jan; 56 (1): 208–14.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008 Apr; 19 (4): 399–428. PMID: 18266020.
- Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Jul; 21 (7): 1167–87.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002 Oct; 13 (10): 777–87.
- Rizzo J.D., Wingard J.R., Tichelli A., Lee S.J., Van Lint M.T., Burns L.J., et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 Feb; 12 (2): 138–51.
- Hausmann A., Hill W., Stemmler H.J., et al. *Chemother Res Pract.* 2012; 2012: 858590. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22550587.
- Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin*

- Proc. Author manuscript; available in PMC 2009 Sep 1. Published in final edited form as: *Mayo Clin Proc* 2008 Sep; 83 (9): 1032–45.
27. D'Souza A.B., Grigg A.P., Szer J., Ebeling P.R. Zoledronic acid prevents bone loss after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2006 Sep; 36 (9): 600–3.
  28. Stern J.M., Sullivan K.M., Ott S.M., et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (5): 257–64.
  29. Ruggiero S.L., Drew S.J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007 Nov; 86 (11): 1013–21. PMID: 17959890.
  30. Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005 Jul 7; 353 (1): 99–102.
  31. Serefoglu E.C., Tandogdu Z. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010 May 25; 6: 219–23.
  32. Chae Y.S., Kim J.G., Moon J.H., et al. Pilot study on the use of zoledronic acid to prevent bone loss in allo-SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009 Jul; 44 (1): 35–41.
  33. Tauchmanová L., Selleri C., Rosa G.D., et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002 Sep 1; 95 (5): 1076–84.
  34. Adler R.A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: management update. *Curr Osteoporos Rep* 2010 Mar; 8 (1): 10–4.
  35. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 May 10; 344 (19): 1434–41.
  36. McClung M.R. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: pre-clinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep* 2006 Mar; 4 (1): 28–33.
  37. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *FREEDOM Trial. N Engl J Med* 2009 Aug 20; 361 (8): 756–65.
  38. Ebeling P.R. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 May; 94 (5): 1483–90.
  39. Tsai J.N., Uihlein A.V., Lee H., et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013 Jul 6; 382 (9886): 50–6.
  40. Minisola S. Romosozumab: from basic to clinical aspects. *Expert Opin Biol Ther* 2014 Sep; 14 (9): 1225–8.
  41. Lim S.Y., Bolster M.B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther* 2017 Apr 13; 11: 1221–31.
  42. Bandeira L., Lewiecki E.M., Bilezikian J.P. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2017 Feb; 17 (2): 255–63.
  43. Cosman F., Crittenden D.B., Adachi J.D., et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016 Oct 20; 375 (16): 1532–43.
  44. Faraci M., Békássy A.N., De Fazio V., et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Bone Marrow Transplant* 2008 Jun; 41 Suppl 2: 49–57.
  45. Shaw N.J. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec; 159 (Suppl 1): 33–9.
  46. Bachrach L.K. Osteoporosis in children: still a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jun; 92 (6): 2030–2.
  47. Klopfenstein K.J., Clayton J., Rosset R., et al. Prevalence of abnormal bone density of pediatric patients prior to blood or marrow transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Oct; 53 (4): 675–7.
  48. Daniels M.W., Wilson D.M., Paguntalan H.G., et al. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation* 2003 Aug 27; 76 (4): 673–8.
  49. Kaste S.C. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol* 2004 May; 34 (5): 373–8.
  50. Bachrach L.K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014 Dec; 21 (6): 454–60.
  51. Wasilewski-Masker K., Kaste S.C., Hudson M.M., et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008 Mar; 121 (3): 705–13.
  52. Лисицын А.О. Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом. *Вопросы современной педиатрии*, 2010; 9 (1): 116–21.
  53. Почкайло А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей. *Вопросы аттестации и повышения квалификации. Медицинские новости*, 2013; 7: 42–8.
  54. Bachrach L.K., Ward L.M. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Feb; 94 (2): 400–9.
  55. Simm P.J., Johannesen J., Briody J., et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone* 2011 Nov; 49 (5): 939–43.
  56. Ooi H.L., Briody J., Biggin A., et al. Intravenous zoledronic Acid given every 6 months in childhood osteoporosis. *Horm Res Paediatr* 2013; 80 (3): 179–84.