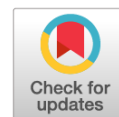


DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER646532>

Роль реабилитации, направленной на улучшение функции костей у онкологических больных с поражением костной ткани: описательный обзор литературы

А.Х. Исламгулов¹, М.В. Перваков², О.О. Фомина³, Е.С. Рябчинская⁴,
Д.М. Таймасханова⁵, А.А. Ковалёва⁶, А.А. Ерусенко⁴, А.С. Гелина⁴, С.А. Хачатурян⁴,
П.А. Шиян⁷, А.Х. Замайханов⁴, К.А. Кирхлярова⁴, А.А. Саидов¹, Т.В. Комышева¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия;

⁶ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия;

⁷ Российский университет медицины, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

По данным ВОЗ, за 2016 год смертность, связанная с онкологической патологией, занимает лидирующее место в мире. Онкологические заболевания зачастую приводят к повреждениям и изменениям костной системы, снижая качество жизни и подвергая пациентов повышенному риску развития осложнений, связанных с костями. Метастазирование в костную ткань — распространённое осложнение при солидных опухолях, наиболее часто встречающееся при злокачественных новообразованиях простаты (85%), молочной железы (70%), лёгких (40%) и почек (40%). Цель обзора — обобщить современные литературные данные о роли нефармакологических и фармакологических методов лечения в улучшении функции костей у пациентов с метастатическим поражением костной ткани, а также выявить пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований. Метастазы в костях представляют собой серьёзную проблему в лечении онкологических заболеваний, зачастую вызывая выраженную боль. Костные метастазы могут значительно нарушить структурную целостность костей, приводя к целому ряду последствий. Реабилитационные программы, включающие выполнение физических упражнений, продемонстрировали высокую эффективность у лиц с костными метастазами. Данные программы не только способствуют сохранению и улучшению здоровья костей, но и повышают качество жизни пациентов. Отказ от курения и снижение употребления алкоголя — важнейшие компоненты управления здоровьем, особенно для лиц с риском развития остеопороза и переломов. Пациенты должны получать достаточное количество питательных веществ для поддержания нормального уровня ионизированного кальция. Данный обзор свидетельствует о положительном влиянии физических упражнений, применения кальция и витамина D, отказа от курения и употребления алкоголя на показатели двигательной активности пациентов. На основании имеющихся на сегодняшний день данных было доказано, что правильное выполнение физических упражнений, назначенных специалистами, с соблюдением мер безопасности не влечёт за собой негативных последствий для пациентов с онкопатологией и костными метастазами, остеопорозом/остеопенией или подверженных риску потери костной массы.

Ключевые слова: реабилитация онкологических пациентов; злокачественные новообразования; метастазирование в костную ткань; реабилитация; физические упражнения; лечение онкологических пациентов.

Как цитировать:

Исламгулов А.Х., Перваков М.В., Фомина О.О., Рябчинская Е.С., Таймасханова Д.М., Ковалёва А.А., Ерусенко А.А., Гелина А.С., Хачатурян С.А., Шиян П.А., Замайханов А.Х., Кирхлярова К.А., Саидов А.А., Комышева Т.В. Роль реабилитации, направленной на улучшение функции костей у онкологических больных с поражением костной ткани: описательный обзор литературы // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2024. Т. 27, № 3. С. 163–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER646532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER646532>

The role of rehabilitation aimed at improving bone function in cancer patients with bone tissue damage

Almaz Kh. Islamgulov¹, Mark V. Pervakov², Olga O. Fominova³, Ekaterina S. Ryabchinskaya⁴, Dzhavgarat M. Taimaskhanova⁵, Andreina A. Kovaleva⁶, Anastasia A. Erusenko⁴, Anastasia S. Gelina⁴, Svetlana A. Khachatryan⁴, Polina A. Shiyan⁷, Abdul Kh. Zamaykhanov⁴, Karema A. Kirkhlyarova⁴, Akbar A. Saidov¹, Tatyana V. Komysheva¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵ Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁶ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁷ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

According to WHO data for 2016, cancer-related mortality occupies a leading place in the world. Oncological diseases often lead to damage and changes in the bone system, reducing the quality of life and exposing patients to an increased risk of developing bone-related complications. Bone metastasis is a common complication in solid tumors, most common in cases of prostate cancer (85%), breast (70%), lung (40%), and kidney (40%). The purpose of the review is to summarize current literature data on the role of non-pharmacological and pharmacological treatment methods in improving bone function in patients with metastatic bone damage, as well as to identify knowledge gaps that require further research. Bone metastases are a serious problem in the treatment of cancer, often causing severe pain. Bone metastases can significantly disrupt the structural integrity of bones, leading to a number of consequences. Rehabilitation programs involving physical exercises have demonstrated high effectiveness in patients with bone metastases. These programs not only contribute to the preservation and improvement of bone health, but also improve the quality of life of patients. Quitting smoking and reducing alcohol consumption are essential components of health management, especially for patients at risk of developing osteoporosis and fractures. Patients should receive sufficient amounts of these nutrients to maintain normal levels of ionized calcium. This review indicates the positive effect of physical exercise, the use of calcium and vitamin D, smoking cessation and alcohol consumption on the physical activity of patients. Based on the data available to date, it has been proven that proper exercise prescribed by specialists in compliance with safety measures does not have negative consequences for patients with cancer and bone metastases, osteoporosis/osteopenia, or those at risk of bone loss.

Keywords: rehabilitation of cancer patients; malignant neoplasms; metastasis to bone tissue; rehabilitation; physical exercises; treatment of cancer patients.

To cite this article:

Islamgulov AKh, Pervakov MV, Fominova OO, Ryabchinskaya ES, Taimaskhanova DM, Kovaleva AA, Erusenko AA, Gelina AS, Khachatryan SA, Shiyan PA, Zamaykhanov AKh, Kirkhlyarova KA, Saidov AA, Komysheva TV. The role of rehabilitation aimed at improving bone function in cancer patients with bone tissue damage. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2024;27(3):163–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER646532>

Received: 23.01.2025

Accepted: 06.02.2025

Published online: 08.02.2025

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2022 году было зарегистрировано около 20 млн случаев заболевания онкопатологией, а смертность от заболеваний данной группы составила 9,7 млн, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2]. Примерно каждый пятый мужчина или женщина заболевает раком в течение жизни. Наиболее распространённым видом онкологического заболевания был признан рак лёгких, на долю которого пришлось почти 2,5 млн случаев (12,4%), за ним следуют рак молочной железы (11,6%), рак толстой кишки (9,6%), рак предстательной железы (7,3%) и рак желудка (4,9%). Среди причин смерти от онкологических заболеваний лидируют рак лёгкого — 1,8 млн смертей (18,7%), рак толстой кишки (9,3%), печени (7,8%), молочной железы (6,9%) и желудка (6,8%). Рак молочной железы и рак лёгкого были самыми частыми видами рака у женщин и мужчин соответственно. Уровень заболеваемости варьировал в зависимости от региона и пола: от 507,9 на 100 тыс. населения в Австралии/Новой Зеландии до 97,1 на 100 тыс. в Западной Африке среди лиц мужского пола и от 410,5 на 100 тыс. в Австралии/Новой Зеландии до 103,3 на 100 тыс. в Юго-Центральной Азии среди женщин [1]. В Российской Федерации ежегодно выявляется более 600 тысяч новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), а доля смертности от них занимает второе место в общей структуре (15,9%), уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (48,8%) [3].

Онкологические заболевания зачастую приводят к повреждению и изменениям костной системы, снижая качество жизни и подвергая пациентов повышенному риску развития осложнений, связанных со скелетом (skeletal related events, SRE) [4]. Метастазирование в костную ткань — распространённое осложнение при солидных опухолях, наиболее часто встречающееся при ЗНО простаты (85%), молочной железы (70%), лёгких (40%) и почек (40%) [4]. Осевого скелет, включающий позвоночник, рёбра и череп, является наиболее частым местом метастазирования ЗНО, что обусловлено уникальностью венозного оттока, осуществляемого через сплетение Бэтсона (позвоночное венозное сплетение), которое не имеет клапанов и сопряжено с такими органами, как молочная железа, простата и лёгкие [5]. Данная анатомическая особенность может объяснить, почему ЗНО, возникающие в этих органах, часто метастазируют в позвоночник и другие кости осевого скелета. Также стоит отметить большой объём красного костного мозга с повышенным содержанием факторов роста и стромальных клеток, вырабатывающих хемокины и способствующих распространению раковых клеток (гипотеза «семян и почвы», впервые предложенная Пиджетом в 1889 году), что способствует метастазированию в кости осевого скелета [5, 6].

В настоящее время признано, что физические упражнения могут облегчить течение и сузить широкий спектр симптомов у пациентов с онкопатологией. Однако стоит отметить, что большинство имеющихся данных получены на ранних стадиях заболевания, в то время как самому метастазированию уделено недостаточное внимание. Лишь небольшая часть исследований проведена на пациентах с метастатическим поражением. Большая часть научных работ освещала роль комбинированных аэробных и силовых нагрузок, проводимых под наблюдением специалистов или с использованием домашних программ [7–10]. Предварительные данные, полученные в результате этих исследований, содержат неоднозначные результаты относительно влияния физических нагрузок на качество жизни [7–10].

Несмотря на сообщения о безопасности физических упражнений у пациентов с метастазами, соблюдение программ реабилитации и приверженность им по-прежнему может вызывать трудности, связанные со специфическими для заболевания симптомами или отсутствием времени и интереса со стороны исследуемых [11–13]. Большинство пациентов предпочитают программу реабилитации под наблюдением специалистов: 25% желают заниматься по индивидуальной программе дома, 25% — по индивидуальной программе в спортивном зале с персональным тренером, а 40% — по групповой программе под наблюдением врача-кинезиолога [14]. Таким образом, можно предположить, что внедрение большего количества способов выполнения упражнений может способствовать повышению комплаентности пациентов к реабилитации.

Цель обзора — обобщить современные литературные данные о роли нефармакологических и фармакологических методов лечения в улучшении функции костей у пациентов с метастатическим поражением костной ткани, а также выявить пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам на русском и английском языках: «реабилитация онкологических пациентов», «злокачественные новообразования», «метастазирование в костную ткань», «реабилитация», «физические упражнения», «rehabilitation of cancer patients», «malignant neoplasms», «metastasis to bone tissue». Все работы были опубликованы в период с 1940 по 2024 год. При необходимости авторы проводили дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся клинико-прогностического значения реабилитации при ЗНО.

Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований. В процессе подготовки обзора был использован следующий алгоритм для отбора

источников: до начала скрининга исключались дубликаты; в процессе скрининга авторы анализировали названия и аннотации отобранных статей, проверяя их соответствие теме обзора и наличие полного текста, на данном этапе исключали тезисы, статьи и работы, не имеющие полного текста; полнотекстовые рукописи прошли оценку на соответствие критериям включения. Критериями включения были: публикация на русском или английском языке; возраст пациентов, включённых в исследование, старше 18 лет; оценка результатов ВМС/BMD с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; период интеграции физических упражнений дольше 4 недель; опубликованные в рецензируемых научных журналах оригинальные статьи, содержащие вышеуказанные ключевые слова. В конечном итоге в настоящий обзор было включено 88 источников. Алгоритм отбора продемонстрирован на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности костного метастазирования злокачественных новообразований

Костные метастазы можно классифицировать на остеобластические, остеолитические и смешанные. Первые, развивающиеся за счёт стимуляции пролиферации

и дифференцировки остеобластов, связаны с формированием новой костной ткани и обычно наблюдаются при раке предстательной железы [15, 16]. Остеолитические метастазы, часто возникающие при раке молочной железы, лёгких и почек, характеризуются активацией остеоцитов, приводящей к разрушению нормальной костной ткани. В некоторых случаях костные метастазы могут быть смешанными, то есть иметь как остеобластические, так и остеолитические проявления [15, 16]. Костные метастазы ассоциированы с риском возникновения патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии, необходимостью проведения лучевой терапии и/или хирургического вмешательства. Поражение костной системы отмечается при раке лёгкого (53,4%), простаты (45,9%) и молочной железы (43,6%) и чаще встречается у пациентов с остеолитическими поражениями [17, 18]. Основные варианты лечения включают лучевую терапию, хирургические вмешательства, приём препаратов, влияющих на костный метаболизм (бисфосфонаты и деносумаб), а также системное лечение онкологического заболевания. Тем не менее данные подходы играют важную роль только в предотвращении прогрессирования заболевания и облегчении симптомов [19].

У пациентов на ранних стадиях ЗНО может наблюдаться снижение минеральной плотности костной ткани,

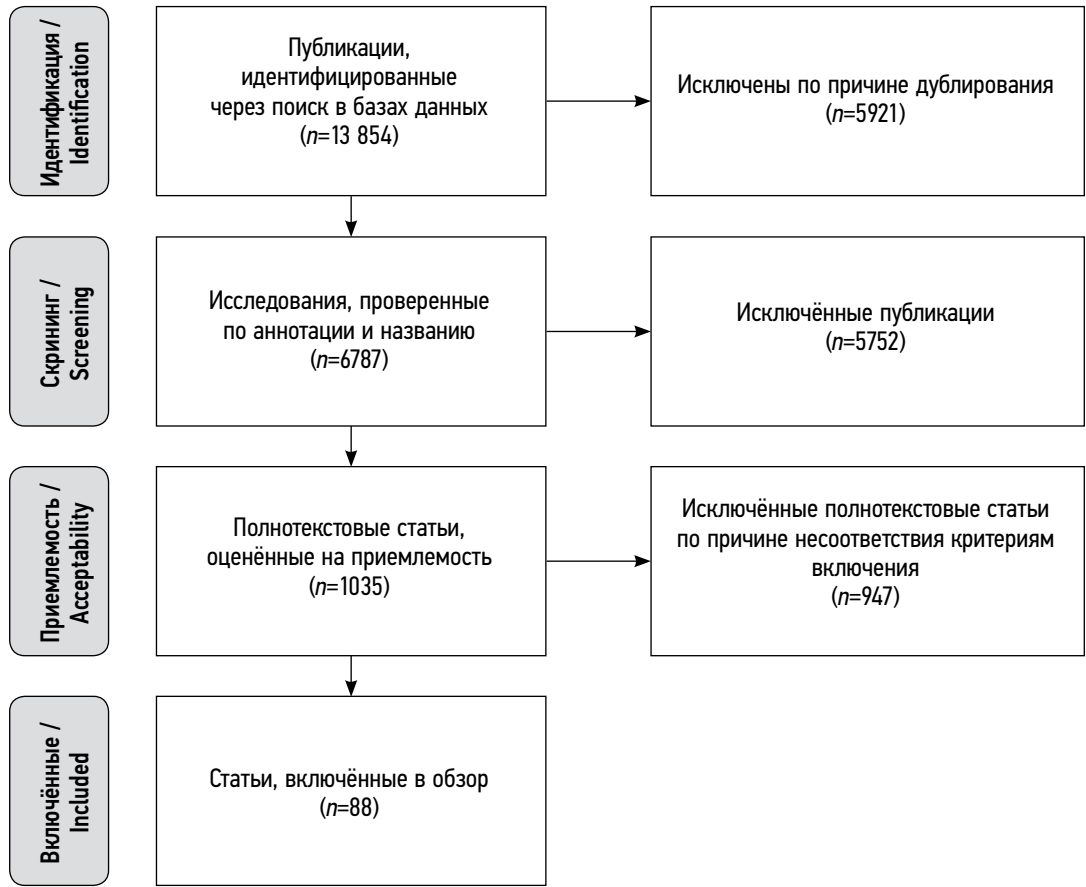


Рис. 1. Алгоритм отбора первоисточников.

Fig. 1. The algorithm for selecting primary sources.

приводящее к развитию остеопороза. В исследовании с участием 1041 пациента было выявлено, что распространённость остеопороза и остеопении среди лиц с онкологическими заболеваниями составляет 16 и 44% соответственно [20]. Максимальный объём костной массы, обычно достигаемый к 30 годам, является основным фактором, определяющим индивидуальную плотность костной ткани, которая в результате эндокринологических изменений начинает снижаться с возрастом [21]. Также на потерю костной массы могут влиять генетическая предрасположенность, табакокурение, употребление алкоголя, гиподинамия, низкая масса тела, дефицит питательных веществ (например, кальция) и низкая физическая активность [22]. Кроме того, глюкокортикостероиды (ГКС), различные противоопухолевые средства, включая агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH), ингибиторы ароматазы (Aromatase inhibitors, AIs) и андроген-депривационные препараты, способны снижать минеральную плотность костной ткани [23]. Например, у пациентов с метастатическим раком предстательной железы, получающих андрогенную депривационную терапию (Androgen deprivation therapy, ADT), наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани от 2,29 до 5,5% в течение первого года лечения [24]. Аналогично у лиц в постменопаузе, получающих AIs, отмечается снижение костной массы на 2–3% в год, в то время как среди женщин, не достигших менопаузы, потеря костной ткани составляет 7,7% при использовании агонистов GnRH [25]. Несмотря на то, что препараты, влияющие на костный метаболизм, а также изменение образа жизни способствуют замедлению потери костной массы, пациенты, получающие вышеупомянутые противоопухолевые препараты, имеют повышенный риск развития SRE [23–26].

Неблагоприятные явления, связанные с лечением онкологических заболеваний

Глюкокортикостероиды являются одним из наиболее распространённых методов лечения онкологических заболеваний. Однако применение этих препаратов может быть ассоциировано с развитием глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (Glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) за счёт подавления Wnt — сигнального пути, отвечающего за дифференцировку и функционирование остеобластов, достигаемые посредством увеличения экспрессии таких ингибиторов Wnt, как склеростин и Dkk-1, что приводит к снижению формирования костной ткани [27]. Кроме того, было показано, что ГКС вызывают апоптоз остеобластов и остеоцитов через различные механизмы и усиливают остеокластогенез, изменяя систему RANK/RANKL/OPG. Повышая экспрессию RANKL и снижая выработку OPG, препараты данной группы смещают баланс в сторону повышения резорбции костной ткани. Также стоит отметить, что ГКС могут напрямую увеличивать продолжительность жизни зрелых остеокластов, способствуя потере костной

массы. Так, у женщин, принимающих глюкокортикоиды, было выявлено снижение плотности костной ткани на 10–15% по сравнению с контрольной группой [28].

Химиотерапия является эффективным методом лечения многих онкологических заболеваний, однако зачастую сопряжена с повышенным риском развития остеопороза и переломов. Ключевым механизмом воздействия химиотерапевтических средств на кости является их влияние на функционирование половых желёз. В одном из исследований было показано, что более 68% женщин в пременопаузе, получавших адъювантную химиотерапию, столкнулись с аменореей [29]. C.L. Shapiro и соавт. выявили, что более 60% лиц женского пола после химиотерапии рака молочной железы столкнулись с недостаточностью яичников, снижением выработки эстрогенов, что в конечном итоге являлось причиной потери костной массы до 9,5% в поясничном отделе позвоночника в течение 2 лет [30]. Многие химиотерапевтические препараты вызывают прямое повреждение костных клеток. Например, метотрексат увеличивает апоптоз остеоцитов и количество остеокластов, а также оказывает непосредственное влияние на экспрессию таких воспалительных цитокинов, как IL-6 и IL-11, что может привести к значительной потере костной ткани в области трабекул [31, 32]. Иматиниб влияет на костную ткань через модуляцию сигнальных путей факторов роста, важных для гомеостаза кости, а приём таксанов может быть связан с развитием миелосупрессии [32].

Влияние химиотерапии на функцию половых желёз вызывает серьёзную обеспокоенность, особенно в отношении высокодозных химиотерапевтических схем. Данные методы лечения могут приводить к гипогонадизму за счёт прямого токсического воздействия на гонады, однако было отмечено, что это явление дозозависимо [33, 34]. N.S. Stuart и соавт. продемонстрировали повышенный уровень лютеинизирующего гормона у 16 и фолликулостимулирующего гормона у 18 из 24 пациентов в группе вмешательства (67 и 75% соответственно) при низком или нормальном уровне тестостерона. Такой гормональный профиль свидетельствует о повреждении гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на уровне яичек или яичников. Гипогонадизм, независимо от его причины, значительно ухудшает качество жизни людей. Он ассоциируется с широким спектром симптомов, включая снижение аппетита, усталость, бессонницу, понижение либидо, сексуальную дисфункцию, депрессивные расстройства, саркопению, слабость и снижение минеральной плотности костей (Bone mineral density, BMD) [35].

Гормоны щитовидной железы играют важнейшую роль в метаболизме костной ткани и развитии опорно-двигательного аппарата (ОДА). Исследования показали, что тиреоидные гормоны действуют непосредственно на клетки костной ткани через рецепторы тиреоидных гормонов, регулируя образование и резорбцию костей через Wnt- и IGF-1-сигнальные пути [35, 36]. Гипотиреоз приводит

к снижению обмена веществ в костной ткани, затяжному ремоделированию костей вследствие снижения их остеокластической резорбции в сочетании со снижением остеобластической активности. И наоборот, гипертиреоз приводит к росту обмена веществ, замедляя процесс ремоделирования и способствуя потере костной массы [36, 37]. Особенно отчётливо влияние тиреоидных гормонов на костный метаболизм проявляется у детей с гипотиреозом. Тяжёлый гипотиреоз без лечения может привести к задержке развития скелета, дефектам эндохондрального окостенения, дефициту роста и эпифизарной дисгенезии. Тиреоидный гормон играет важную роль в росте и дифференцировке хрящевой ткани, а также способствует повышению активности гормона роста, что подчёркивает его значимость в развитии ОДА [38].

ADT является основным методом лечения рака предстательной железы и, как известно, приводит к ухудшению состояния костной ткани из-за подавления тестостерона. Тестостерон стимулирует пролиферацию остеобластов и ингибирует их апоптоз, а также подавляет резорбцию костей, опосредованную остеокластами. Снижение уровня тестостерона в процессе ADT приводит к увеличению скорости обмена костной ткани и потере костной массы. Исследования показали, что риск переломов, связанных с ADT, составляет 19,4%, в то время как у лиц, не получавших лечение, данный показатель равен 12,6% ($p < 0,001$) [39]. Пациенты могут испытывать целый ряд побочных эффектов, влияющих на различные физиологические функции, включая снижение либидо, эректильную дисфункцию, усталость, изменение плотности костной ткани, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, а также возможное снижение когнитивных способностей [40].

Эстрогензависимые раковые заболевания, включая рак молочной железы, яичников и матки, требуют индивидуального подхода к лечению в зависимости от менопаузального статуса пациентов. Для женщин в менопаузе с эстроген-рецептор-положительным (ER-положительным) раком молочной железы основной целью является подавление выработки эстрадиола яичниками посредством использования агонистов GnRH. В постменопаузе акцент переносится на снижение выработки эстрадиола периферическими тканями посредством использования Als и тамоксифена (TAM) [41]. Als действуют путём ингибирования фермента ароматазы, который отвечает за превращение андрогенов в эстрогены. Эти препараты могут значительно снизить уровень эстрадиола у женщин в постменопаузе или с индуцированной менопаузой [42]. В одном из исследований было показано, что Als могут достигать 98% ингибирования ароматазы у женщин в постменопаузе, что приводит к значительному подавлению эстрогенов [43]. TAM — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, обладающие антагонистическими свойствами в отношении ER-положительной опухолевой ткани. Отмечается, что применение данных препаратов ассоциировано

со снижением BMD, развитием остеопороза и повышением риска переломов. Также в метаанализе было показано, что применение Als связано с увеличением риска переломов на 47% по сравнению с TAM [44].

Особенности оценки костной системы у пациентов с онкологической патологией

Костные метастазы представляют собой серьёзную проблему в лечении онкологических заболеваний, зачастую вызывая выраженную боль. Болевой синдром в костях, вызванный онкопатологией (mCIBP), возникает у 50% пациентов, а его сложность обусловлена многогранной природой, включающей как ноцицептивную боль, вызванную воспалением и ремоделированием костей, так и нейропатическую боль, возникающую в результате повреждения или дисфункции нервов, вызванных метастазами [45]. Стоит отметить, что болевые ощущения могут проявляться в различных формах, включая фоновую (тоническую) боль и боль, связанную с движением (инцизионную). Постоянная стимуляция нервных клеток или их повреждение в результате метастазирования может привести к периферической или центральной сенситизации, что ещё больше усложняет лечение боли [46]. Исследования показали, что боль при онкологических заболеваниях ассоциируется с ухудшением качества жизни, связанным со здоровьем (Health-related quality of life, HRQOL), что подчёркивает важность разработки и внедрения эффективных стратегий лечения боли для улучшения общего состояния пациента [47].

Гиперкальциемия — распространённый паранеопластический синдром, связанный с различными ЗНО, в частности плоскоклеточным раком лёгкого, раком молочной железы и почек, а также некоторыми гематологическими патологиями, такими как миелома и лимфома. Данное состояние наступает в результате разрушения костной ткани, а метастазы могут возникать примерно в 80% случаев [48]. Гиперкальциемия возникает вследствие стимуляции активности и пролиферации остеокластов опухолевыми клетками, секретирующими гуморальные и паракринные факторы, приводя к усилению резорбции костной ткани. Подтверждением начала данного процесса является выраженное повышение уровня маркеров костного обмена, в том числе уровня белка, ассоциированного с пептидом, связанным с паратиреоидным гормоном (Parathyroid hormone-related protein, PTHrP) [48]. Почки также играют важную роль в развитии гиперкальциемии. Истощение объёма и действие PTHrP увеличивают почечную канальцевую реабсорбцию кальция, что ещё больше повышает его уровень в сыворотке крови. К наиболее частым симптомам данного состояния относятся усталость, потеря массы тела и запоры. Стоит отметить, что при отсутствии лечения прогрессирующее повышение уровня кальция в сыворотке крови может привести к почечной недостаточности и нарушениям функционирования проводящей системы сердца [48].

Костные метастазы могут значительно нарушить структурную целостность костей, приводя к целому ряду последствий. Процесс начинается с деструкции костной ткани метастатическими клетками и нарушения опорной функции кости и проявляется в виде переломов, которые зачастую являются основным источником боли у пациентов данной группы [46]. По мере прогрессирования заболевания могут возникать более существенные переломы, наиболее часто встречающиеся в рёбрах и позвонках. Однако именно переломы длинных костей или эпидуральное распространение опухолей в позвоночник приводят к наиболее тяжёлой инвалидизации. Данные осложнения могут существенно повлиять на подвижность пациента, качество его жизни и общий прогноз заболевания [46]. Компрессионные переломы позвоночника — состояние, требующее немедленного вмешательства во избежание необратимых неврологических последствий. Данный тип переломов сопровождается потерей высоты тела позвонка на 15% и более, являясь распространённым осложнением, связанным с метастазированием ЗНО в костную ткань [49]. К наиболее распространённым симптомам при компрессионном переломе позвоночника относится локализованная боль, усиливающаяся при повышении внутригрудного давления (например, при кашле или чихании) и движении. У пациентов может развиваться нарушение двигательной активности или чувствительности дистальнее уровня поражения [45, 46]. Нестабильность позвоночника способна существенно повлиять на качество жизни пациента и потребовать проведения хирургического лечения. Отмечается, что оперативное вмешательство способствует облегчению боли и восстановлению функции, однако тесно сопряжено с развитием осложнений и смертностью у лиц с онкопатологией [49].

Комплексный подход к лечению пациентов онкологического профиля требует тщательного учёта индивидуальных историй болезни и возможных осложнений, связанных с лечением. Медицинские работники должны оценить повреждения ОДА и нервов, возникших в результате лечения, независимо от периода его проведения. Специалисты по физической культуре должны поддерживать связь с медицинскими работниками с целью улучшения процесса реабилитации и более детального понимания задач и рисков, сопряжённых с лечением. Однако обязательное прохождение медицинского обследования всеми пациентами может непреднамеренно создать барьеры для занятий [50].

Инструмент оценки риска переломов (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) — шкала, оценивающая вероятность возникновения перелома в течение десяти лет у пациентов старше 40 лет, разработанная Университетом Шеффилда. FRAX учитывает различные факторы, включая возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела, расу, наличие переломов в анамнезе, ревматоидный артрит, курение и употребление алкоголя, использование пероральных ГКС [51]. При оценке длинных трубчатых костей

используется система Мирелса, применяемая для определения потенциальной необходимости профилактического хирургического вмешательства с целью снижения риска предстоящего перелома, однако не рассматривающая способность кости выдерживать нагрузку, связанную с физическими упражнениями. Оценка включает результаты визуализации и данные пациента, использует 12-балльную шкалу для принятия клинических решений. При оценке 9 и более баллов рекомендуется профилактическое вмешательство, 7 и менее баллов — лучевая терапия или наблюдение. Данный подход позволяет медицинским работникам адаптировать используемые рекомендации, уравнивая известные преимущества физической активности и необходимость безопасного выполнения упражнений [52, 53].

Методы визуализации костей со временем претерпели значительные изменения, и каждый из них предлагает уникальные возможности для изучения состояния скелета. Ультразвуковое исследование может применяться для выявления локальных рецидивов опухолей костей и ЗНО в мягких тканях [54]. Рентгеновские снимки, несмотря на широкое распространение, имеют существенные недостатки, связанные с невозможностью выявления некоторых повреждений и потери костной массы на ранних стадиях патологии [55]. Компьютерная томография (КТ) даёт детальное представление о структуре кости, что особенно важно для оценки определения свойств и особенностей опухоли и планирования хирургического вмешательства. Данный метод позволяет выявить тонкие изменения плотности и целостности костей, которые могут быть пропущены при рентгеновском исследовании [56, 57]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает лучшую визуализацию мягких тканей, степень их вовлечения в патологический процесс, поражение нервно-сосудистого пучка, суставной поверхности, оценку протяжённости опухоли в костномозговом канале [57]. Интересно, что КТ и МРТ нижней части спины, часто выполняемые для оценки болевого синдрома, показали свою эффективность в выявлении рисков развития остеопороза даже в случаях, когда это не являлось основной целью проведения диагностики.

Оценка плотности костной ткани является важнейшим методом оценки состояния здоровья у лиц, подверженных риску развития остеопороза. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) — метод исследования, направленный на определение изменений в позвоночнике и бедренных костях, позволяющий диагностировать остеопороз и определить вероятность возникновения переломов. Кроме того, DEXA даёт возможность оценивать динамические данные и эффективность проводимого лечения, а также благодаря точным измерениям минеральной плотности костной ткани принимать наиболее обоснованные решения о профилактических мерах и терапевтических вмешательствах [58, 59].

Роль физических упражнений в реабилитации пациентов с метастатическим поражением костной ткани

Реабилитационные программы, включающие выполнение физических упражнений, продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с костными метастазами. Данные программы не только способствуют сохранению и улучшению здоровья костей, но и повышают качество жизни пациентов. Метастатические изменения костной ткани, боль и снижение работоспособности оказывают существенное влияние на качество жизни лиц с онкологической патологией и костными метастазами. Отмечается, что переломы длинных трубчатых костей и эпидуральное распространение опухолей позвоночника напрямую связаны с высоким уровнем инвалидизации. Реабилитационное лечение, включающее выполнение аэробных и силовых упражнений, продемонстрировало положительные результаты, а также было связано с низкой частотой неблагоприятных событий. Эти данные подчёркивают важность включения реабилитационных мероприятий в комплексное лечение пациентов данной группы. Силовые упражнения создают механическую нагрузку за счёт сокращения мышц, запуская процесс костного ремоделирования, тем самым вызывая деформацию остеоцитов, процессы их взаимодействия с остеобластами и остеокластами, что способствует ремоделированию костной ткани [60]. Исследования женщин в постменопаузе продемонстрировали безопасность и эффективность силовых упражнений, направленных на увеличение или поддержание ВМС, а их сочетание с аэробными нагрузками выявило повышение ВМС [61, 62]. Так, в сыворотке крови пациентов были выявлены изменения метаболитов костной ткани — увеличение соотношения N-терминального пропептида проколлагена I типа и продуктов распада коллагена I типа, что свидетельствует о стимуляции остеогенеза ($p=0,09$) [61]. D.A. Vemben и соавт. в исследовании влияния 40-недельных физических упражнений на лиц пожилого возраста определили, что выполнение как низкоинтенсивных, так и высокоинтенсивных нагрузок способствует увеличению BMD [63].

Физические упражнения могут создавать необходимую нагрузку, способную усиливать остеогенез. Однако не все стимулы, создаваемые физическими упражнениями, одинаковы и оказывают схожее влияние на метаболизм костной ткани [64]. Например, занятия с низкой/отсутствующей механической нагрузкой, такие как плавание и езда на велосипеде, не способны генерировать адекватный сигнал для смещения баланса в сторону формирования костной ткани [64]. Напротив, тренировки с отягощениями, такие как ходьба, подъём по лестнице и бег трусцой, имеют большую степень нагрузки и способны индуцировать остеогенез. Изменения в костной ткани зависят от конкретного участка, а не от системы, другими словами, анаболический ответ лучше проявляется в тех участках скелета,

которые подвергаются большей нагрузке [64]. Кроме того, существуют данные о том, что механическая нагрузка на кость более эффективна в динамическом аспекте, нежели в статическом. Скорость приложения напряжения влияет на остеогенез: чем выше данный показатель, тем более выражен ответ со стороны костной ткани. На практике для укрепления костей следует отдавать предпочтение упражнениям с высокой нагрузкой, уделяя должное внимание их правильному выполнению и безопасности. Отмечается, что остеоциты теряют чувствительность к механической нагрузке сразу после нескольких повторений, что обуславливает необходимость использования периодов отдыха между упражнениями [64].

В 2019 году Американский колледж спортивной медицины (ACSM) обновил рекомендации по физическим упражнениям для лиц с онкологическими заболеваниями [65]. Согласно этим данным, пациенты должны заниматься аэробной активностью умеренной интенсивности не менее 30 минут за занятие и тренировками на сопротивление два раза в неделю с выполнением двух подходов по 8–15 повторений при умеренной интенсивности [65]. В дополнение к этим рекомендациям лица с остеопорозом должны проводить занятия, направленные на улучшение контроля равновесия, тем самым осуществляя профилактику падений и переломов [66]. Стоит отметить, что данные рекомендации носят общий характер, подбор упражнений должен быть индивидуален. Например, тренировки на беговой дорожке дают больший костный анаболический эффект по сравнению с ездой на велосипеде, однако сопряжены с большим риском падений. Тренировки со свободными весами или высокоударные тренировки (например, прыжки) могут быть более эффективны для остеогенеза по сравнению с изотоническими тренажёрами или упражнениями с использованием эластических лент, однако также связаны с большим риском травматизации. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по упражнениям при костных метастазах, назначением и проведением занятий должны заниматься специалисты, имеющие высшее образование и необходимую квалификацию, а также соответствующий опыт работы [67, 68]. Такие специалисты обладают профессиональным опытом и способны адекватно оценить соотношение риска и пользы от проведения программ с учётом состояния пациента, уделяя должное внимание правильной технике выполнения упражнений, проводя мониторинг необходимых показателей и оценивая изменения в динамике [67, 68].

В исследованиях S. Park и соавт. и J. Yee и соавт. сообщается о значительном улучшении показателя теста 6-минутной ходьбы в группе вмешательства после 12-недельного (исходный уровень — $384,2 \pm 74,6$ м, после вмешательства — $447,4 \pm 50,4$ м; $p < 0,001$) [69] и 8-недельного курса занятий (исходный уровень — $531,4 \pm 136,2$ м, после вмешательства — 40 ± 23 м) [70]. Было выявлено, что домашняя программа упражнений, выполняемая

в течение 8 недель (средняя разница — $4,88 \pm 4,66$ балла; $p=0,002$) [71], и реабилитационное вмешательство с использованием телемедицинских технологий, включавшее комбинированную домашнюю программу упражнений и амбулаторное лечение у физиотерапевта (исходный уровень — $60,2 \pm 3,7$ балла, разница между группами после вмешательства — 1,3 балла; $p=0,03$), эффективно улучшают показатели мобильности пациентов по шкале AM-PAC [72].

Было обнаружено, что физические упражнения способны улучшить состояние кардиореспираторной системы и некоторые показатели, связанные с качеством жизни. Проанализированные систематические обзоры и мета-анализы, посвящённые изучению влияния физических упражнений на кардиореспираторную подготовленность, показали противоречивые результаты [9, 73]. Например, в исследовании с участием пациентов с метастазированием онкопатологии сообщалось, что 12-недельная комбинированная программа аэробных тренировок и тренировок на сопротивление значительно улучшила кардиореспираторные показатели, силу и качество жизни [9]. Эти результаты могут иметь особо важное клиническое значение, так как функциональность кардиореспираторной системы является прогностическим фактором при онкологических заболеваниях [74].

Меры профилактики и лечения остеопороза и злокачественных новообразований с метастазированием в костную ткань

Отказ от курения и снижение употребления алкоголя — важнейшие компоненты управления здоровьем, особенно для пациентов с риском развития остеопороза и переломов. Исследования показали, что курение сигарет снижает BMD, тем самым повышая риск остеопоротических переломов [75]. Кроме того, оно оказывает негативное влияние на уровень витамина D, уменьшает всасывание кальция в кишечнике и повышает концентрацию кортизола. Также курение ассоциируется со снижением уровня эстрадиола за счёт ингибирования ароматазы и подавления выработки эстрогенов [76]. Никотин — основной компонент сигаретного дыма, который оказывает ингибирующее действие на остеогенез и ангиогенез, а также способствует усилению окислительного стресса в организме, что приводит к ускоренной резорбции костной ткани [75]. Алкоголь снижает активность остеобластов и повышает резорбцию остеокластов, приводя к нарушению формирования и минерализации костной ткани [77, 78]. Учитывая эти негативные факторы, медицинские работники должны настойчиво и последовательно разъяснять пациентам важность отказа от курения и употребления алкоголя. Предложение комплексных мер по отказу от курения, включая фармакологические вмешательства и работу со специалистами, имеет решающее значение для помощи пациентам в преодолении данных пагубных привычек.

Кальций и витамин D играют важнейшую роль в поддержании здоровья костей. Пациенты должны получать достаточное количество данных питательных веществ для поддержания нормального уровня ионизированного кальция. При снижении уровня циркулирующего кальция повышается секреция паратиреоидного гормона (ПТГ). Длительное повышение ПТГ, известное как вторичный гиперпаратиреоз, приводит к ускоренному ремоделированию костей, значительной потере костной массы и повышению риска переломов. Использование добавок с витамином D в сочетании с кальцием может способствовать уменьшению проявлений вторичного гиперпаратиреоза, связанного с нарушением питания [79]. Кроме того, повышенное потребление натрия приводит к увеличению почечной экскреции кальция (в среднем теряется 1 ммоль кальция на 100 ммоль натрия). Нарушение или снижение всасывания кальция, не компенсирующее потери, связанные с потреблением натрия, могут привести к снижению костной массы. Исследования показали, что повышенное потребление соли коррелирует с повышением уровня ПТГ и увеличением скорости резорбции костной ткани у женщин в постменопаузе и мужчин, что ещё больше подчёркивает важность соблюдения сбалансированного питания [80].

Использование физических методов играет важную роль в лечении боли в костях, связанной с метастазированием. Различные нефармакологические подходы могут способствовать облегчению дискомфорта и улучшить качество жизни пациентов. Тепловая терапия, лечение холодом и чрескожная электростимуляция нервов показали свою эффективность в снижении интенсивности боли в костях. Кроме того, использование вспомогательных устройств и правильная техника позиционирования во время функциональной деятельности могут значительно уменьшить боль и улучшить подвижность [81]. Фармакологическое лечение боли в костях, вызванной раком (CIBP), часто начинается с неопиоидных анальгетиков. Нестероидные противовоспалительные препараты (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) часто используются в качестве терапии первой линии при слабо-выраженном умеренном болевом синдроме. Однако их эффективность именно при CIBP не доказана, а длительное использование средств данной группы ассоциировано с риском сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений. Важно отметить, что NSAIDs могут влиять на функцию тромбоцитов и маскировать лихорадку, что способно осложнить лечение пациентов, проходящих химиотерапию или иммунотерапию [82, 83]. При умеренной и тяжёлой CIBP опиоидные анальгетики, в том числе морфин, оксикодон, фентанил и бупренорфин, являются основным методом лечения.

Бисфосфонаты и ингибитор лиганда RANK деносумаб признаны эффективными средствами лечения потери костной массы. Данные препараты действуют путём снижения активности остеокластов, тем самым увеличивая

прочность костей и снижая риск патологических переломов [84]. Для лечения костных заболеваний у лиц, перенёвших рак, одобрены такие бисфосфонаты, как ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислота и ризедронат. Наиболее используемым средством из данной группы считается золедроновая кислота, что обусловлено её высокой эффективностью в снижении количества SRE у лиц с онкологической патологией и заболеваниями костной системы. Было показано, что бисфосфонаты оказывают анальгезирующее действие, а также эффективно снижают количество патологических переломов, улучшая качество жизни пациентов [85]. Деносумаб — моноклональное антитело, одобренное Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения таких состояний, как нерезектабельная гигантоклеточная опухоль кости, высокий риск переломов вследствие ADT или адъювантной терапии Als, а также для профилактики SRE у лиц с костными метастазами [86]. Хотя и бисфосфонаты, и деносумаб эффективны в отношении снижения костных заболеваний, они также могут вызывать побочные эффекты, включая гипокальциемию, атипичные переломы бедренной кости и остеонекроз челюсти [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль реабилитации в оптимизации здоровья костной системы у онкологических пациентов является важнейшим компонентом комплексного подхода к лечению. В рамках данного подхода установлено, что управление здоровьем костей — лишь часть сложного лечения, однако именно она оказывает значительное влияние на функциональность, самостоятельность и качество жизни пациента на протяжении всего курса терапии.

Данный обзор свидетельствует о положительном влиянии физических упражнений, применения кальция и витамина D, отказа от курения и употребления алкоголя на показатели двигательной активности пациентов. На основании имеющихся на сегодняшний день данных было доказано, что правильное выполнение физических упражнений, назначенных специалистами с соблюдением мер безопасности, не влечёт за собой негативных последствий для пациентов с онкопатологией и костными метастазами, остеопорозом/остеопенией или подверженных риску потери костной массы. Более того, физические упражнения могут способствовать улучшению здоровья костей, двигательной функции и качества жизни. Пациентам необходимо поддерживать достаточную физическую активность и включать в свой распорядок дня те виды нагрузок, которые могут стимулировать анаболический ответ костной ткани. Тем не менее назначение и проведение физических упражнений должно осуществляться соответствующими специалистами, имеющими специальную подготовку. Стоит отметить, что включённые в анализ исследования проводились в основном в странах с высоким уровнем дохода и не всегда могут быть применимы в других условиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Х. Исламгулов — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; М.В. Перваков — научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; О.О. Фомина — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.С. Рябчинская — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Д.М. Таймасханова — поиск и анализ литературы, написание текста статьи; А.А. Ковалёва — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; А.А. Ерусенко — сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; А.С. Гелина — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; С.А. Хачатурян — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; П.А. Шиян — сбор и анализ данных, написание текста рукописи; А.Х. Замайханов — сбор и анализ данных, написание текста рукописи; К.А. Кирхлярова — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; А.А. Саидов — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; Т.В. Комышева — сбор и анализ данных, редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы и гарантировали, что вопросы, связанные с точностью или добросовестностью любой части работы, будут должным образом рассмотрены и решены.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.Kh. Islamgulov — concept and research design, article editing; M.V. Pervakov — scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text; O.O. Fominova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text; E.S. Ryabchinskaya — literature review, collection and analysis of literary sources, text writing and article editing; D.M. Taimaskhanova — literature search and analysis, article text writing; A.A. Kovaleva — data collection and analysis, manuscript editing; A.A. Erusenko — data collection and analysis, participation in drafting the manuscript; A.S. Gelina — data collection and analysis, manuscript editing; S.A. Khachaturyan — data collection and analysis, manuscript editing; P.A. Shiyani — data collection and analysis, writing of the manuscript text; A.Kh. Zamaikhanov — data collection and analysis, writing of the manuscript text; K.A. Kirkhlyarova — data collection and analysis, manuscript editing; A.A. Saidov — data collection and analysis, manuscript editing; T.V. Komysheva — data collection and analysis,

manuscript editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Galieva GA, Mirsaeva GK, Fazlyeva RM, et al. Comparative study of myocardial damage in hantavirus and new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet.* 2023;(6):44–50. doi: 10.21518/ms2023-055
3. Merabishvili VM. Patterns of dynamics of mortality rates of the Russian population by age from malignant neoplasms. *Advances in Gerontology.* 2019;32(3):301–310. EDN: TWYXTD
4. Coleman RE, Croucher PJ, Padhani AR, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):83. doi: 10.1038/s41572-020-00216-3
5. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138–149. doi: 10.1097/00000658-194007000-00016
6. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(6):411–425. doi: 10.1038/nrc3055
7. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(3):393–399. doi: 10.1249/MSS.0000000000001454
8. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(2):615–624. doi: 10.1007/s00520-017-3875-5
9. Gil Herrero L, McNeely ML, Courneya KS, et al. Safety, feasibility, and effectiveness of implementing supervised exercise into the clinical care of individuals with advanced cancer. *Clin Rehabil.* 2022;36(12):1666–1678. doi: 10.1177/02692155221114556
10. Hanson ED, Alzer M, Carver J, et al. Feasibility of home-based exercise training in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(2):302–308. doi: 10.1038/s41391-022-00523-8
11. Scott JM, Iyengar NM, Nilsen TS, et al. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer.* 2018;124(12):2552–2560. doi: 10.1002/cncr.31368
12. Avancini A, Benato G, Borsati A, et al. Exercise and Bone Health in Cancer: Enemy or Ally? *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6078. doi: 10.3390/cancers14246078
13. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamkhanova MM. Early postoperative rehabilitation and its remote functional results in patients with tumors of the axial skeleton. *Malignant tumors.* 2018;8(3s1):12–16. (In Russ.).
14. Avancini A, Pala V, Trestini I, et al. Exercise Levels and Preferences in Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5351. doi: 10.3390/ijerph17155351
15. Bukharov A, Derzhavin V, Kaprin A, et al. Study of the mechanisms of metastasis of malignant tumors to bones. *Issues of oncology.* 2022;68(4):393–402. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-393-402
16. Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/ar2169
17. Hong S, Youk T, Lee SJ, Kim KM, Vajdic CM. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One.* 2020;15(7):e0234927. doi: 10.1371/journal.pone.0234927
18. Miyashita H, Cruz C, Smith C. Risk factors of skeletal-related events in patients with bone metastasis from non-small cell lung cancer undergoing treatment with zoledronate—a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2021;29(3):1629–1633. doi: 10.1007/s00520-020-05665-w
19. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650–1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
20. Reuss-Borst M, Hartmann U, Scheede C, Weiß J. Prevalence of osteoporosis among cancer patients in Germany: prospective data from an oncological rehabilitation clinic. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1437–1444. doi: 10.1007/s00198-011-1724-9
21. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2 Suppl):S3–S11. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.047
22. Galchenko AV. Influence of lifestyle factors on bone metabolism and the risk of osteoporosis. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):96–107. doi: 10.17116/profmed20222506196
23. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2916–2946. doi: 10.1200/JCO.19.01696
24. Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol.* 2006;175(5):1679–1683. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00999-7
25. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3094. doi: 10.3390/cancers12113094
26. Yuan F, Wang Y, Xiao X, et al. A systematic review evaluating the effectiveness of exercise training on physical condition in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Transl Androl Urol.* 2023;12(8):1336–1350. doi: 10.21037/tau-23-272
27. Komori T. Glucocorticoid Signaling and Bone Biology. *Horm Metab Res.* 2016;48(11):755–763. doi: 10.1055/s-0042-110571
28. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2
29. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2
30. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with

- early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3306–3311. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3306
31. Wang T, Yu X, He C. Pro-inflammatory Cytokines: Cellular and Molecular Drug Targets for Glucocorticoid-induced-osteoporosis via Osteocyte. *Curr Drug Targets*. 2019;20(1):1–15. doi: 10.2174/1389450119666180405094046
32. Wang T, Yu X, He C. Pro-inflammatory Cytokines: Cellular and Molecular Drug Targets for Glucocorticoid-induced-osteoporosis via Osteocyte. *Curr Drug Targets*. 2019;20(1):1–15. doi: 10.2174/1389450119666180405094046
33. Yumura Y, Takeshima T, Komeya M, et al. Long-Term Fertility Function Sequelae in Young Male Cancer Survivors. *World J Mens Health*. 2023;41(2):255–271. doi: 10.5534/wjmh.220102
34. Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):957. doi: 10.3390/ijms20040957
35. Stuart NS, Woodroffe CM, Grundy R, Cullen MH. Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer — the cost of cure. *Br J Cancer*. 1990;61(3):479–484. doi: 10.1038/bjc.1990.106
36. Duncan Bassett JH, Williams GR. Analysis of Physiological Responses to Thyroid Hormones and Their Receptors in Bone. *Methods Mol Biol*. 2018;1801:123–154. doi: 10.1007/978-1-4939-7902-8_12
37. Chernykh TM, Volynkina AP, Gorshkov IP, Zakharchenko AV. Bone metabolism disorders in patients with thyroid dysfunction. *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(2):59–60. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2016259-60
38. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020;9(4):1034. doi: 10.3390/jcm9041034
39. Nishimoto H, Inui A, Mifune Y, et al. Treatment of Osteoporosis in Men on Androgen Deprivation Therapy in Japan. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(4):551. doi: 10.3390/medicina60040551
40. Gong J, Payne D, Caron J, et al. Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):553–563. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.08.011
41. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1051–1057. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0726
42. Malagrino M, Zavatta G. Review of bone health in women with estrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057221149493. doi: 10.1177/17455057221149493
43. Zhu Y, Koleck TA, Bender CM, Conley YP. Genetic Underpinnings of Musculoskeletal Pain During Treatment With Aromatase Inhibitors for Breast Cancer: A Biological Pathway Analysis. *Biol Res Nurs*. 2020;22(2):263–276. doi: 10.1177/1099800419895114
44. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299–1309. doi: 10.1093/jnci/djr242
45. Yoneda T, Hiasa M, Okui T, Hata K. Cancer-nerve interplay in cancer progression and cancer-induced bone pain. *J Bone Miner Metab*. 2023;41(3):415–427. doi: 10.1007/s00774-023-01401-6
46. Yang Y, Yang W, Zhang R, Wang Y. Peripheral Mechanism of Cancer-Induced Bone Pain. *Neurosci Bull*. 2024;40(6):815–830. doi: 10.1007/s12264-023-01126-6
47. Rajeswaran T, Wong HCY, Zhang E, et al. Quality of life issues in patients with bone metastases: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2023;32(1):18. doi: 10.1007/s00520-023-08241-0
48. Vakiti A, Anastasopoulou C, Mewawalla P. *Malignancy-Related Hypercalcemia*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
49. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7(2):221–227. doi: 10.1002/jbmr.5650070214
50. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116
51. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395–2411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z
52. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(10):2825–2827. doi: 10.1007/s11999-010-1326-4
53. Desai VS, Amendola RL, Mann KA, Damron TA. Internal validation of modified Mirels' scoring system for pathologic femur fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):719. doi: 10.1186/s12891-024-07836-w
54. Wang Y, Yu P, Liu F, Wang Y, Zhu J. Clinical value of ultrasound for the evaluation of local recurrence of primary bone tumors. *Front Oncol*. 2022;12:902317. doi: 10.3389/fonc.2022.902317
55. Löffler MT, Sollmann N, Mei K, et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):233–250. doi: 10.1007/s00198-019-05212-2
56. Bansal A, Dhamija E, Chandrashekhara SH, Sahoo RK. Role of CT in the detection and management of cancer related complications: a study of 599 patients. *Ecancermedicalscience*. 2023;17:1529. doi: 10.3332/ecancer.2023.1529
57. Valeev AI, Malov AA. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of malignant bone neoplasms. Current state of an issue. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(4):77–81. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-77-81
58. Sangondimath G, Sen RK, T FR. DEXA and Imaging in Osteoporosis. *Indian J Orthop*. 2023;57(1):82–93. doi: 10.1007/s43465-023-01059-2
59. Petraikin AV, Artyukova ZR, Kudryavtsev ND, et al. Analysis of Age Distribution of Bone Mineral Density by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2023;104(1):21–29. doi: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-21-29
60. Peppone LJ, Mustian KM, Janelins MC, et al. Effects of a structured weight-bearing exercise program on bone metabolism among breast cancer survivors: a feasibility trial. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(3):224–229. doi: 10.3816/CBC.2010.n.030
61. Mosti MP, Kaehler N, Stunes AK, Hoff J, Syversen U. Maximal strength training in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia. *J Strength Cond Res*. 2013;27(10):2879–2886. doi: 10.1519/JSC.0b013e318280d4e2
62. Singh B, Toohey K. The effect of exercise for improving bone health in cancer survivors — A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2022;25(1):31–40. doi: 10.1016/j.jsams.2021.08.008

63. Bemben DA, Bemben MG. Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):179–186. doi: 10.1007/s00198-010-1182-9
64. Robling AG, Daly R, Fuchs RK, Burr DB. *Basic and Applied Bone Biology*. Elsevier. Mechanical adaptation; 2019;203–233.
65. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116
66. Beck BR, Daly RM, Singh MA, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport*. 2017;20(5):438–445. doi: 10.1016/j.jsams.2016.10.001
67. Campbell KL, Cormie P, Weller S, et al. Exercise Recommendation for People with Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(5):e697–e709. doi: 10.1200/OP.21.00454
68. Hart NH, Poprawski DM, Ashbury F, et al. Exercise for people with bone metastases: MASCC endorsed clinical recommendations developed by the International Bone Metastases Exercise Working Group. *Support Care Cancer*. 2022;30(9):7061–7065. doi: 10.1007/s00520-022-07212-1
69. Park S, Kim JY, Lee JC, et al. Mobile Phone App-Based Pulmonary Rehabilitation for Chemotherapy-Treated Patients With Advanced Lung Cancer: Pilot Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(2):e11094. doi: 10.2196/11094
70. Yee J, Davis GM, Hackett D, et al. Physical Activity for Symptom Management in Women With Metastatic Breast Cancer: A Randomized Feasibility Trial on Physical Activity and Breast Metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(6):929–939. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.07.022
71. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(5):811–821. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.05.006
72. Cheville AL, Moynihan T, Herrin J, Loprinzi C, Kroenke K. Effect of Collaborative Telerehabilitation on Functional Impairment and Pain Among Patients With Advanced-Stage Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):644–652. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0011
73. De Lazzari N, Niels T, Tewes M, Götte M. A Systematic Review of the Safety, Feasibility and Benefits of Exercise for Patients with Advanced Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4478. doi: 10.3390/cancers13174478
74. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(4):315–322. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa015
75. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, et al. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos*. 2018;2018:1206235. doi: 10.1155/2018/1206235
76. Pompe E, Bartstra J, Verhaar HJ, et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol*. 2017;89:177–181. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.011
77. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(3):190–194.
78. Goryachev DN, Mukhamedzhanov LR. Mechanisms of development of alcohol-dependent osteoporosis. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(1):120–121. EDN: OWGNJZ
79. US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592–1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185
80. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789
81. Harrington M, Cashman KD. High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. *Nutr Rev*. 2003;61(5 Pt 1):179–183. doi: 10.1301/nr.2003.may.179-183
82. Jing D, Zhao Q, Zhao Y, et al. Management of pain in patients with bone metastases. *Front Oncol*. 2023;13:1156618. doi: 10.3389/fonc.2023.1156618
83. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2020;34(4):444–453. doi: 10.1177/0269216319896955
84. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone*. 2011;49(1):71–76. doi: 10.1016/j.bone.2011.02.003
85. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735–1744. doi: 10.1002/cncr.11701
86. Dhabhar B. Cancer Treatment-Induced Bone Loss: Role of Denosumab in Non-Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2022;14:163–173. doi: 10.2147/BCTT.S353332
87. Alonso-Rodríguez E, González-Martín-Moro J, Cebrián-Carretero JL, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis. Application of adipose-derived stem cells in an experimental murine model. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(4):e529–e536. doi: 10.4317/medoral.22959

ОБ АВТОРАХ

* **Исламгулов Алмаз Ханифович**, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии;
адрес: Россия, 450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47;
ORCID: 0000-0003-0567-7515;
eLibrary SPIN: 8701-3486;
e-mail: aslmaz2000@rambler.ru

AUTHORS INFO

* **Almaz Kh. Islamgulov**, assistant of the department of microbiology, virology;
address: 47 Zaki Validi str., Ufa, Russia, 450008;
ORCID: 0000-0003-0567-7515;
eLibrary SPIN: 8701-3486;
e-mail: aslmaz2000@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Перваков Марк Витальевич, студент;
ORCID: 0009-0004-1577-2430;
e-mail: mark_p@bk.ru

Фомина Ольга Олеговна, студент;
ORCID: 0000-0002-7644-5271;
e-mail: olya_bubu_00@bk.ru

Рябчинская Екатерина Сергеевна, студент;
ORCID: 0009-0009-2249-4180;
e-mail: Progesteroni@yandex.ru

Таймасханова Джавгарат Магомедалиевна, студент;
ORCID: 0009-0007-4360-0654;
e-mail: djavgarat221101@gmail.com

Ковалёва Андреина Андрониковна, студент;
ORCID: 0009-0009-2790-5639;
e-mail: andreina.kovaleva.03@bk.ru

Ерусенко Анастасия Андреевна, студент;
ORCID: 0009-0000-1288-9239;
e-mail: erusenkon18@mail.ru

Гелина Анастасия Сергеевна, студент;
ORCID: 0009-0005-1856-8715;
e-mail: nastyagelina17021610@gmail.com

Хачатурян Светлана Артуровна, студент;
ORCID: 0009-0001-0425-5655;
e-mail: khachaturyansv@yandex.ru

Шиян Полина Андреевна, студент;
ORCID: 0009-0008-5352-236X;
e-mail: Shiyan_polina17@mail.ru

Замайханов Абдул Хабибулаевич, студент;
ORCID: 0009-0002-7250-8228;
e-mail: zamayhanov_1@mail.ru

Кирхлярова Карема Абдулбасировна, студент;
ORCID: 0009-0001-6915-0790;
e-mail: karema.kirhlyarova@gmail.com

Саидов Акбар Абдурахмонович, студент;
ORCID: 0009-0007-3156-8271;
e-mail: akbarsaidov2002@gmail.com

Комышева Татьяна Владимировна, студент;
ORCID: 0009-0007-0605-4770;
e-mail: komyshevav2020@gmail.com

Mark V. Pervakov, student;
ORCID: 0009-0004-1577-2430;
e-mail: mark_p@bk.ru

Olga O. Fominova, student;
ORCID: 0000-0002-7644-5271;
e-mail: olya_bubu_00@bk.ru

Ekaterina S. Ryabchinskaya, student;
ORCID: 0009-0009-2249-4180;
e-mail: Progesteroni@yandex.ru

Dzhavgarat M. Taimaskhanova, student;
ORCID: 0009-0007-4360-0654;
e-mail: djavgarat221101@gmail.com

Andreina A. Kovaleva, student;
ORCID: 0009-0009-2790-5639;
e-mail: andreina.kovaleva.03@bk.ru

Anastasia A. Erusenko, student;
ORCID: 0009-0000-1288-9239;
e-mail: erusenkon18@mail.ru

Anastasia S. Gelina, student;
ORCID: 0009-0005-1856-8715;
e-mail: nastyagelina17021610@gmail.com

Svetlana A. Khachaturyan, student;
ORCID: 0009-0001-0425-5655;
e-mail: khachaturyansv@yandex.ru

Polina A. Shiyan, student;
ORCID: 0009-0008-5352-236X;
e-mail: Shiyan_polina17@mail.ru

Abdul Kh. Zamaykhanov, student;
ORCID: 0009-0002-7250-8228;
e-mail: zamayhanov_1@mail.ru

Karema A. Kirkhlyarova, student;
ORCID: 0009-0001-6915-0790;
e-mail: karema.kirhlyarova@gmail.com

Akbar A. Saidov, student;
ORCID: 0009-0007-3156-8271;
e-mail: akbarsaidov2002@gmail.com

Tatyana V. Komysheva, student;
ORCID: 0009-0007-0605-4770;
e-mail: komyshevav2020@gmail.com