



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

7 (93) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (93)

2026

Июль

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.71 - 006.04 - 001.4 - 06- 07 - 089

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ

С.К. Насиров¹ <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>
М.А. Гафур-Ахунوف² <https://orcid.org/0009-0005-8453-4425>
Х.Г. Абдикаримов³ <https://orcid.org/0009-0008-6490-8831>
Д.Н. Журабоев² <https://orcid.org/0009-0002-1746-8710>

¹Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан, ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, город Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Паркентская, 51 Телефон: +998 (71) 268-17-44 E-mail: info@tipme.ru

³Республика специализированной онкологии и радиологии
Научно-практический медицинский центр Узбекистан г. Ташкент, ул. Фароби, 383 +998(71) 246-05-13 Эл. почта: info@cancercenter.uz

✓ Резюме

Патологические переломы при злокачественных поражениях костей представляют собой тяжелое осложнение первичных опухолей и метастатического процесса, сопровождающееся выраженным болевым синдромом, нарушением опорной функции конечности, ограничением двигательной активности и значительным снижением качества жизни пациентов. В статье представлены данные патогенеза, клинических проявлений, классификации патологических переломов при злокачественных новообразованиях костной системы. Рассмотрены механизмы взаимодействия опухолевых клеток с костным микроокружением, роль дисбаланса костной резорбции и костеобразования, системы RANK/RANKL/OPG, цитокинов, факторов роста и биомаркеров костного ремоделирования в развитии опухолевой остеодеструкции. Перспективными направлениями являются внедрение биомаркеров костного ремоделирования определения генетических маркеров при патологических переломах. Комплексный мультидисциплинарный подход позволяет снизить частоту скелет-ассоциированных осложнений, восстановить функцию конечности и улучшить качество жизни пациентов, при патологических переломах трубчатых костей.

Ключевые слова: патологический перелом, злокачественные новообразования, метастазы в кости, костная резорбция, биомаркеры костного ремоделирования, остеодеструкция, молекулярно-генетические маркеры, клиническая картина и течение, классификация.

PATHOLOGICAL BONE FRACTURES: CLINICAL ASPECTS, ETIOPATHOGENESIS, AND CLASSIFICATION

S.K. Nasirov¹ <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>
M.A. Gafur-Akhunov² <https://orcid.org/0009-0005-8453-4425>
Kh.G. Abdikarimov³ <https://orcid.org/0009-0008-6490-8831>
D.N. Zhuraboev² <https://orcid.org/0009-0002-1746-8710>

¹Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan, st. Farobi, 2, Tel.: +998781507825
Email: info@tdmu.uz

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Mirzo Ulugbek District, Parkentskaya Street, 51 Phone: +998 (71) 268-17-44 Email: info@tipme.ru

³Republic of Specialized Oncology and Radiology
Scientific and Practical Medical Center of Uzbekistan, Tashkent, Farobi Street, 383 +998 (71) 246-05-13 Email: info@cancercenter.uz

✓ **Resume**

Pathological fractures associated with malignant bone lesions are a severe complication of both primary bone tumors and metastatic disease. They are characterized by severe pain, impaired weight-bearing function of the affected limb, reduced mobility, and a significant deterioration in patients' quality of life. This review presents current data on the pathogenesis, clinical manifestations, and classification of pathological fractures associated with malignant bone neoplasms. The mechanisms underlying the interaction between tumor cells and the bone microenvironment are discussed, with particular emphasis on the imbalance between bone resorption and bone formation, the RANK/RANKL/OPG signaling pathway, cytokines, growth factors, and biomarkers of bone remodeling involved in tumor-induced osteolysis. Promising research directions include the implementation of bone remodeling biomarkers and the identification of genetic markers for the diagnosis and prognosis of pathological fractures. A comprehensive multidisciplinary approach can reduce the incidence of skeletal-related events, restore limb function, and improve the quality of life of patients with pathological fractures of long bones.

Keywords: pathological fracture; malignant neoplasms; bone metastases; bone resorption; bone remodeling biomarkers; osteolysis; molecular genetic markers; clinical presentation and disease course; classification.

PATOLOGIK SUYAK SINDIQLARI: KLINIK JIHATLAR, ETIOPATOGENEZ VA TASNIFI

S.K. Nasirov¹ <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>
M.A. G'afur-Akhunov² <https://orcid.org/0009-0005-8453-4425>
X.G. Abdikarimov³ <https://orcid.org/0009-0008-6490-8831>
D.N. Zhuraboev² <https://orcid.org/0009-0002-1746-8710>

¹Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, 100109, Toshkent, O'zbekiston, ko'ch. Farobi, 2, Tel.: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

²O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, Toshkent, Mirzo Ulug'bek tumani, Parkent ko'chasi, 51 Telefon: +998 (71) 268-17-44 E-mail: info@tipme.ru

³Ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya respublikasi O'zbekiston ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, Farobi ko'chasi, 383 +998 (71) 246-05-13 E-mail: info@cancercenter.uz

✓ **Rezyume**

Suyaklarning xavfli o'smalari bilan bog'liq patologik sinishlar birlamchi o'smalar va metastatik jarayonning og'ir asoratlaridan biri bo'lib, kuchli og'riq sindromi, zararlangan oyoq-qo'lning tayanch funksiyasi buzilishi, harakat faolligining cheklanishi hamda bemorlar hayot sifatining sezilarli darajada pasayishi bilan kechadi. Ushbu maqolada suyak tizimining xavfli o'smalarida kuzatiladigan patologik sinishlarning patogenezi, klinik namoyon bo'lishi va tasnifi bo'yicha zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. O'sma hujayralari va suyak mikroatrofi o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlari, suyak rezorbsiyasi va suyak hosil bo'lishi o'rtasidagi muvozanatning buzilishi, RANK/RANKL/OPG tizimi, sitokinlar, o'sish omillari hamda suyak remodelatsiyasi biomarkerlari o'sma bilan bog'liq osteodestruksiya rivojlanishidagi o'rni tahlil qilingan. Istiqbolli yo'nalishlar qatoriga patologik sinishlarni aniqlash va prognozlashda suyak remodelatsiyasi biomarkerlarini amaliyotga joriy etish hamda genetik markerlarni aniqlash kiradi. Kompleks multidissiplinar yondashuv skelet bilan bog'liq asoratlar (skeletal-related events) rivojlanish chastotasini kamaytirish, zararlangan oyoq-qo'l funksiyasini tiklash va uzun naysimon suyaklarning patologik sinishlari bo'lgan bemorlarning hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: patologik sinish, xavfli o'smalar, suyak metastazlari, suyak rezorbsiyasi, suyak remodelatsiyasi biomarkerlari, osteodestruksiya, molekulyar-genetik markerlar, klinik ko'rinishi va kechishi, tasnif.

Актуальность

Патологический перелом представляет собой нарушение целостности кости, возникающее в участке, структурно измененном опухолевым, метастатическим, метаболическим или иным патологическим процессом, при воздействии обычной физиологической нагрузки либо минимальной травмы. В онкологической практике наибольшее клиническое значение имеют

переломы, развивающиеся на фоне метастатического поражения скелета и первичных злокачественных опухолей костей [2,7,8]. По данным современных исследований, костные метастазы возникают приблизительно у 50–70 % больных с распространенными формами рака, а патологические переломы являются одним из основных проявлений прогрессирования метастатической костной болезни [2,8].

Наиболее часто патологические переломы онкологического происхождения развиваются в позвоночнике и длинных трубчатых костях. В пределах периферического скелета особое значение имеют поражения проксимального отдела бедренной кости и плечевой кости. Поражение проксимального отдела бедренной кости особенно опасно вследствие высокого риска потери самостоятельной ходьбы, тогда как патологические переломы плечевой кости существенно ограничивают самообслуживание и функцию верхней конечности [1,3,33]. Формирование патологического перелома является результатом комплексного взаимодействия опухолевых клеток, костного микроокружения и биомеханических факторов. Активация остеокластов, подавление нормального костеобразования, разрушение кортикального слоя и нарушение трабекулярной архитектоники приводят к прогрессирующему снижению несущей способности кости [3,7].

Развитие перелома существенно усложняет течение основного заболевания. После нарушения целостности кости пациенту чаще требуется неотложное хирургическое вмешательство, увеличивается риск тромбоэмболических, инфекционных и послеоперационных осложнений, удлинняется госпитализация и откладывается проведение системной противоопухолевой терапии [1,2]. Одной из основных нерешенных проблем остается своевременная оценка риска перелома. В клинической практике широко применяется шкала Mirels, основанная на локализации очага, характере костной деструкции, выраженности боли и объеме поражения кости. Однако ее прогностическая точность ограничена субъективностью отдельных критериев и возможностью как гипердиагностики, так и недооценки риска [1,4,7].

Перспективными направлениями являются использование количественной компьютерной томографии, анализа осевого вовлечения кортикального слоя, компьютерного моделирования прочности кости, метода конечных элементов и биохимических маркеров костного ремоделирования. Установлено, что протяженность поражения кортикального слоя бедренной кости не менее 30 мм ассоциируется с существенно повышенным риском патологического перелома, включая пациентов, получающих лучевую терапию и костно-модифицирующие препараты [2,5,7].

В онкологической практике подавляющее большинство таких переломов связано не с первичными опухолями костей, а с метастатическим поражением скелета. Метастатические опухоли составляют до 96% всех новообразований костной системы и у 70% пациентов с распространенными онкологическими заболеваниями [6]. Наиболее высокая вероятность костного метастазирования характерна для рака предстательной железы — 54–85%, рака молочной железы — 47–85%, рака щитовидной железы — 28–60%, рака легкого и почки — 32–40%, а также рака мочевого пузыря — 40–42% [34,37,47].

Наиболее часто метастатические очаги локализуются в позвоночнике, костях таза, ребрах, черепе, проксимальном отделе плечевой кости и длинных костях нижних конечностей. В структуре хирургических вмешательств при метастатической костной болезни операции на позвоночнике составляют около 68%, на нижних конечностях — около 25%, а на верхних конечностях — приблизительно 8,7% [54]. Особенно высокий риск патологического перелома отмечается при метастатическом поражении бедренной кости. Частота переломов после паллиативной лучевой терапии составляла от 5 до 40% [2]. После применения костно-модифицирующих препаратов патологические переломы возникли у 26,2% пациентов, получавших бисфосфонаты или деносумаб, и у 36,0% пациентов, не получавших такую терапию; статистически значимого различия между группами выявлено не было. При аксиальном вовлечении кортикального слоя на протяжении не менее 30 мм частота переломов достигала 40,5%, тогда как при меньшей протяженности поражения она составляла 18,8% [2].

Остеолитические очаги, типичные для рака почки, легкого, щитовидной железы, молочной железы и множественной миеломы, сопровождаются более выраженным разрушением

костного матрикса и более высоким риском перелома. Остеобластические метастазы, чаще наблюдаемые при раке предстательной железы, могут сохранять рентгенологически повышенную плотность, однако сформированная патологическая кость нередко имеет нарушенную микроархитектуру и также не обладает нормальной механической прочностью [2].

Стандартная рентгенография позволяет диагностировать метастатическое поражение преимущественно после утраты примерно 30–40% минерального компонента костной ткани. Поэтому у части больных первым клиническим проявлением метастатического поражения скелета становится уже возникший патологический перелом [47]. Его возникновение увеличивает вероятность последующих осложнений, включая повторные переломы, необходимость лучевой терапии или хирургического лечения, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга. У пациентов ухудшается качество жизни, снижается функциональная независимость и уменьшается общая выживаемость [8, 47].

Этиология и факторы риска патологических переломов.

В онкологической практике основными этиологическими факторами являются метастатическое поражение костей, первичные злокачественные опухоли скелета, множественная миелома и значительно реже доброкачественные опухоли с агрессивным течением [5,8]. Ключевым патогенетическим механизмом формирования патологического перелома является нарушение процессов костного ремоделирования. Опухолевые клетки взаимодействуют с клетками костного микроокружения, активируют остеокласты посредством системы RANK/RANKL/OPG, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая PTHrP, IL-1, IL-6, TNF- α и TGF- β . Усиленная костная резорбция сопровождается разрушением трабекулярной сети и истончением кортикального слоя, вследствие чего несущая способность кости постепенно снижается до критического уровня [9,10,48,55].

Одним из наиболее важных факторов риска является степень разрушения кортикального слоя. Современные исследования показывают, что вероятность патологического перелома значительно возрастает при вовлечении более 50% диаметра кости, разрушении более половины кортикального слоя или наличии протяженного аксиального дефекта. Клиническими предикторами патологического перелома являются выраженный болевой синдром, прогрессирующее ограничение функции конечности, увеличение размеров опухолевого очага и наличие остеолитического характера поражения [2]. Риск патологического перелома возрастает под влиянием индивидуальных факторов пациента. К ним относятся пожилой возраст, остеопороз, снижение минеральной плотности костной ткани, саркопения, гиповитаминоз D, длительная гормональная терапия, применение ингибиторов ароматазы, хроническая почечная недостаточность и ограничение физической активности. Эти состояния уменьшают механическую прочность скелета и способствуют более быстрому развитию перелома при опухолевой деструкции [8]. Дополнительными факторами риска являются высокая метаболическая активность опухоли, большой объем костного поражения, множественные метастазы, отсутствие своевременной костно-модифицирующей терапии и поздняя диагностика угрожающих поражений. Несмотря на применение бисфосфонатов и деносумаба, пациенты с выраженным разрушением кортикального слоя сохраняют высокий риск патологического перелома, что свидетельствует о необходимости комплексной оценки не только биологической активности опухоли, но и биомеханической прочности пораженной кости [2,5]. В последние годы особое внимание уделяется роли биохимических маркеров костного ремоделирования в прогнозировании патологических переломов. Повышение уровней С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX), N-концевого телопептида (NTX), тартратрезистентной кислой фосфатазы (TRACP-5b) и других маркеров костной резорбции отражает интенсивность опухоль-индуцированного разрушения костной ткани и ассоциируется с повышенной вероятностью развития скелет-ассоциированных осложнений [9,47].

Патогенез патологических переломов при злокачественных поражениях костей

Формирование патологического перелома начинается с проникновения опухолевых клеток в костный мозг гематогенным путем. Благодаря особенностям сосудистой сети костного мозга, высокой экспрессии молекул адгезии и продукции хемокина CXCL12 опухолевые клетки мигрируют в костную ткань, где взаимодействуют с остеобластами, остеокластами, остеоцитами, клетками костномозговой стромы и иммунными клетками. Именно микроокружение костной ткани создает условия для дальнейшего роста опухоли и формирования метастатического очага [11,12,15].

При метастатическом поражении опухолевые клетки начинают секретировать паратиреоидный гормон-подобный белок (PTHrP), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-11), фактор некроза опухоли α (TNF- α), простагландин E₂ и другие медиаторы воспаления, которые стимулируют экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL) остеобластами и клетками стромы костного мозга. В результате резко возрастает дифференцировка и функциональная активность остеокластов [9,16,48].

Ключевым патогенетическим механизмом является нарушение системы **RANK/RANKL/OPG**. Повышенная экспрессия RANKL и относительное снижение продукции остеопротегерина (OPG) приводят к активации зрелых остеокластов, которые начинают интенсивно разрушать минеральный и органический компоненты костной ткани. Усиленная костная резорбция сопровождается истончением кортикального слоя, разрушением трабекулярной сети и прогрессирующим снижением механической прочности кости [9,10,12,17].

Разрушение костного матрикса сопровождается высвобождением депонированных факторов роста, включая трансформирующий фактор роста β (TGF- β), инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и костные морфогенетические белки (BMP). Эти молекулы стимулируют дальнейшую пролиферацию опухолевых клеток, усиливают синтез PTHrP и других остеолитических факторов, что приводит к формированию так называемого «порочного круга» костного метастазирования [12,13,14]. Существенную роль в патогенезе играет активация сигнального пути TGF- β /Smad. Высвобождающийся при резорбции кости TGF- β активирует внутриклеточные сигнальные каскады Smad2/3, PI3K/AKT, MAPK и NF- κ B, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу опухолевых клеток, усилению их инвазивности и устойчивости к апоптозу. Одновременно происходит увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что стимулирует ангиогенез и обеспечивает дальнейший рост метастатического очага [15,17]. Дополнительный вклад в патогенез вносят матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9, MMP-13), которые разрушают внеклеточный матрикс, облегчают инвазию опухолевых клеток и способствуют дальнейшему высвобождению факторов роста. Важную роль играют также гипоксия, активация HIF-1 α , усиление ангиогенеза и опухолевые экзосомы, содержащие микроРНК и другие регуляторные молекулы, изменяющие активность клеток костного микроокружения [10,15,17].

Таким образом, патогенез патологических переломов представляет собой сложный каскад взаимосвязанных молекулярных, клеточных и биомеханических процессов, включающих нарушение системы RANK/RANKL/OPG, активацию сигнальных путей TGF- β , Wnt, PI3K/AKT и NF- κ B, усиление остеокластической резорбции, подавление нормального остеогенеза и прогрессирующее снижение механической прочности кости. Совокупность этих изменений приводит к утрате опороспособности пораженного сегмента и развитию патологического перелома, который является конечным проявлением прогрессирования метастатического процесса [2,9,10,12,17].

Генетические особенности и молекулярные механизмы патологических переломов.

Генетическая основа метастатического поражения костей определяется клональной эволюцией первичной опухоли. В процессе прогрессирования формируются субклоны, обладающие повышенной способностью к инвазии, циркуляции в кровотоке, адгезии к эндотелию костного мозга и выживанию в костной метастатической нише. Геномная нестабильность, мутации генов-супрессоров опухолевого роста, активация онкогенных сигнальных путей и эпигенетическое перепрограммирование способствуют формированию

фенотипа, ориентированного на костное метастазирование. При этом метастатические очаги могут иметь генетический профиль, отличающийся от первичной опухоли, что обуславливает внутриопухолевую гетерогенность, различную скорость костной деструкции и неодинаковую чувствительность отдельных очагов к системной терапии [15]. При раке молочной железы увеличение числа копий участка 16q23, содержащего ген MAF, ассоциируется с повышенной вероятностью метастазирования в кости. Транскрипционный фактор MAF способен активировать промотор гена PTHrP и тем самым усиливать остеокласт-зависимое разрушение костной ткани. Высокая экспрессия ZNF217 связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, нарушением регуляции генов костного ремоделирования и активацией сигнального пути BMP/Smad. Эпигенетический регулятор EZH2 повышает экспрессию интегрин $\beta 1$, активирует фокальную адгезионную киназу и сигнальный путь TGF- β /Smad, усиливая инвазивность, стволовые свойства и костный тропизм опухолевых клеток [15]. Способность к костному метастазированию также связана с изменениями генов, регулирующих клеточную пролиферацию, апоптоз, репарацию ДНК и взаимодействие опухоли со стромой. При раке молочной железы значимыми могут быть нарушения TP53, PIK3CA, ERBB2, а также изменения гормон-рецепторного статуса. При раке предстательной железы прогрессирование костного поражения ассоциируется с изменениями андроген-рецепторного пути, утратой PTEN, инактивацией TP53 и RB1. При почечно-клеточном раке важную роль играют потеря функции VHL, стабилизация HIF и активация гипоксия-зависимых механизмов. Однако ни одна отдельная мутация не может рассматриваться как универсальный генетический предиктор патологического перелома, поскольку непосредственная прочность кости определяется не только генотипом опухоли, но и объемом кортикальной деструкции, типом ремоделирования и биомеханической нагрузкой [16,17].

Центральным молекулярным механизмом опухоль-индуцированной костной резорбции является нарушение системы RANK/RANKL/OPG. RANKL, экспрессируемый остеобластами, остеоцитами и стромальными клетками костного мозга, связывается с рецептором RANK на предшественниках остеокластов и активирует их дифференцировку, созревание и резорбтивную функцию. Остеопротегерин выполняет роль растворимого рецептора-ловушки, связывая RANKL и препятствуя его взаимодействию с RANK. Опухолевые клетки повышают экспрессию RANKL и одновременно могут уменьшать продукцию OPG, в результате чего соотношение RANKL/OPG смещается в сторону остеокластогенеза. Усиленная активность остеокластов приводит к разрушению трабекулярного и кортикального компонентов кости, формированию локальных зон концентрации напряжения и постепенному снижению порога механической нагрузки, необходимой для возникновения перелома [16,17].

Одним из основных стимуляторов данной системы является паратиреоидный гормон-подобный белок PTHrP, секретируемый опухолевыми клетками. PTHrP воздействует преимущественно на клетки остеобластического ряда, усиливая экспрессию RANKL и подавляя OPG. В результате активируется образование остеокластов и ускоряется резорбция костного матрикса. Из разрушенной кости высвобождаются TGF- β , IGF-1, кальций и другие биологически активные компоненты, которые дополнительно стимулируют пролиферацию опухолевых клеток и экспрессию PTHrP. Так формируется самоподдерживающийся «порочный круг» костного метастаза: опухоль усиливает резорбцию, а продукты резорбции, в свою очередь, стимулируют рост опухоли и последующее разрушение кости [14,16]. Важное место в этом процессе занимает сигнальный путь TGF- β /Smad. Активный TGF- β связывается с рецептором второго типа, который активирует рецептор первого типа и фосфорилирует внутриклеточные белки Smad. В опухолевых клетках это приводит к усилению транскрипции PTHrP, миграции, инвазии и адаптации к костному микроокружению. Помимо канонического Smad-зависимого пути, TGF- β активирует p38 MAPK, PI3K/AKT и NF- κ B, поддерживая воспалительное и иммуносупрессивное состояние метастатической ниши. Остеобласт-продуцируемый TGF- β также способен усиливать миграцию опухолевых клеток через активацию интегринов $\beta 1$ и $\beta 3$ [15].

Система Wnt/ β -catenin и костные морфогенетические белки имеют особое значение в формировании остеобластических и смешанных метастазов. Активация Wnt-сигналинга стимулирует дифференцировку остеобластов и синтез костного матрикса, тогда как его

ингибиторы, включая DKK1 и склеростин, могут подавлять нормальное костеобразование. В зависимости от типа опухоли и стадии заболевания Wnt-сигналинг способен поддерживать как остеолитический, так и остеобластический фенотип. BMP стимулируют дифференцировку клеток остеобластического ряда и образование новой кости, однако формирующаяся ткань часто представлена дезорганизованной незрелой костью. Поэтому увеличение рентгенологической плотности не всегда сопровождается восстановлением механической прочности пораженного сегмента [16,17]. Значительное участие в разрушении костной ткани принимают матричные металлопротеиназы, прежде всего MMP-2, MMP-9 и MMP-14. Эти ферменты расщепляют компоненты внеклеточного матрикса, облегчают инвазию опухолевых клеток, способствуют высвобождению связанных с матриксом факторов роста и повышают активность остеокластов. MMP также способны изменять баланс RANKL/OPG в проостеокластическом направлении. Высокая активность металлопротеиназ ассоциируется с более интенсивной костной деструкцией, нарушением кортикальной непрерывности и потенциальным повышением риска патологического перелома [14,17].

Органотропизм опухолевых клеток к костному мозгу во многом регулируется осью CXCL12/CXCR4. CXCL12 синтезируется стромальными и эндотелиальными клетками костного мозга, тогда как CXCR4 экспрессируется на поверхности ряда опухолевых клеток. Градиент CXCL12 направляет их миграцию в костную ткань, способствует адгезии, выживанию и переходу в состояние длительной клеточной дормантности (покоя). Последующая реактивация диссеминированных опухолевых клеток может происходить под влиянием воспаления, гипоксии и изменения активности остеокластов. Этим частично объясняется развитие костных метастазов и патологических переломов спустя многие годы после лечения первичной опухоли [14]. Гипоксия является еще одним фактором молекулярной перестройки костной метастатической ниши. Стабилизация HIF-1 α и HIF-2 α усиливает экспрессию VEGF, CXCR4 и ферментов метаболической адаптации, стимулирует ангиогенез и облегчает выживание опухолевых клеток в условиях низкого содержания кислорода. Одновременно гипоксия способствует дифференцировке остеокластов и подавляет функциональную активность остеобластов, что дополнительно смещает ремоделирование в сторону разрушения костной ткани [14]. В формировании преметастатической ниши участвуют опухолевые экзосомы, микроРНК и длинные некодирующие РНК. Экзосомы переносят белки, липиды и регуляторные РНК, которые изменяют экспрессию генов в остеобластах, остеокластах, фибробластах и иммунных клетках костного мозга. Именно сочетание генетической гетерогенности и эпигенетической пластичности обуславливает различия в скорости прогрессирования очагов и риске перелома у пациентов с одинаковым типом первичной опухоли [14].

Иммунные клетки также являются активными участниками опухоль-индуцированного остеолитического процесса. Макрофаги, миелоидные супрессорные клетки и регуляторные Т-лимфоциты формируют иммуносупрессивную среду, тогда как IL-6, IL-8, IL-11, TNF- α , CCL2 и CSF-1 поддерживают дифференцировку остеокластов и рост опухоли [17].

Классификация патологических переломов при злокачественных новообразованиях трубчатых костей.

В зависимости от характера злокачественного процесса патологические переломы подразделяют на переломы при первичных злокачественных опухолях костей, метастатическом поражении скелета и гемобластозах [18].

Патологические переломы при первичных злокачественных опухолях костей развиваются при остеосаркоме, саркоме Юинга, хондросаркоме, недифференцированной плеоморфной саркоме кости, фибросаркоме и других новообразованиях. Возникновение перелома в данной группе нередко свидетельствует о значительной местной распространенности опухоли и может осложнять проведение органосохраняющего лечения [19, 20].

Патологические переломы при метастатическом поражении костей являются наиболее распространенным вариантом. Чаще всего метастазы в трубчатые кости наблюдаются при раке молочной железы, предстательной железы, легкого, почки и щитовидной железы. Риск перелома зависит от гистологического типа первичной опухоли, выраженности остеолитического поражения, размеров очага и локализации поражения [12, 27,49].

Патологические переломы при гемабластозах злокачественных заболеваниях возникают преимущественно при множественной миеломе, лимфомах и лейкозах, сопровождающихся диффузным снижением прочности костной ткани или формированием множественных остеолитических очагов [21,50,51].

Классификация по локализации.

По анатомической локализации патологические переломы подразделяют на поражения костей верхней и нижней конечностей. В области верхней конечности наиболее часто поражается плечевая кость, особенно ее проксимальная и диафизарная части. Реже патологические переломы возникают в костях предплечья. В области нижней конечности наибольшее клиническое значение имеют переломы бедренной кости [25,28]. Особо опасными считаются поражения проксимального отдела бедра, включая шейку, вертельную и подвертельную области, поскольку данные сегменты испытывают высокие статические и динамические нагрузки. Патологические переломы диафиза бедра и большеберцовой кости также сопровождаются выраженным нарушением опороспособности конечности [24,52].

По отношению к суставу выделяют: эпифизарные; метафизарные; диафизарные; метadiaфизарные патологические переломы.

Локализация поражения непосредственно влияет на выбор способа фиксации. При эпифизарном или суставном разрушении чаще требуется эндопротезирование, тогда как при диафизарных поражениях возможно применение интрамедуллярного остеосинтеза [28,52,53].

Классификация по рентгенологическому типу костного поражения.

В зависимости от характера нарушения костного ремоделирования опухолевые поражения подразделяют на остеолитические, остеобластические и смешанные [27,38].

Остеолитический тип характеризуется преобладанием костной резорбции над костеобразованием. При этом наблюдаются истончение кортикального слоя, разрушение трабекулярной структуры и снижение механической прочности кости. Остеолитические очаги наиболее часто выявляются при метастазах рака почки, щитовидной железы, легкого, а также при множественной миеломе. Данный тип поражения связан с наиболее высоким риском патологического перелома [39, 49].

Остеобластический тип сопровождается усиленным образованием патологической, структурно неполноценной костной ткани. На рентгенограммах определяются участки повышенной плотности. Типичным примером являются метастазы рака предстательной железы. Несмотря на увеличение минеральной плотности, сформированная костная ткань не обладает нормальными биомеханическими свойствами, поэтому риск перелома полностью не исключается. Смешанный тип сочетает признаки остеолитической деструкции и патологического остеосклероза. Такой вариант часто наблюдается при раке молочной железы и некоторых других солидных опухолях [12,40].

Классификация по степени нарушения целостности кости.

По степени структурного повреждения выделяют угрожающий и завершённый патологический перелом [4, 29].

Угрожающий патологический перелом представляет собой опухолевое поражение кости с высоким риском нарушения ее целостности, но без полного перелома на момент обследования. Клинически он проявляется локальной болью, усиливающейся при нагрузке, снижением функции конечности и прогрессирующим разрушением кортикального слоя. Выявление угрожающего перелома имеет важное значение, поскольку профилактическая стабилизация обычно сопровождается меньшим количеством осложнений, меньшей кровопотерей и более быстрым восстановлением функции по сравнению с операцией после состоявшегося перелома [4, 32, 35].

Завершённый патологический перелом характеризуется полным или частичным нарушением целостности кости в области опухолевого очага. Он может возникать после минимальной травмы, физиологической нагрузки или спонтанно. Завершённые переломы сопровождаются

интенсивной болью, деформацией, патологической подвижностью и полной либо значительной потерей функции конечности [36,41].

Дополнительно патологические переломы могут быть полными и неполными. К неполным относят трещины и частичные повреждения кортикального слоя, тогда как полный перелом сопровождается нарушением непрерывности всей поперечной структуры кости.

Классификация по морфологии перелома.

По направлению линии перелома выделяют: поперечные; косые; спиральные; оскольчатые; вколоченные; компрессионные патологические переломы.

При опухолевом поражении чаще встречаются поперечные и оскольчатые переломы, обусловленные выраженным локальным снижением прочности костной ткани. Морфологическая характеристика перелома может осуществляться с использованием системы АО/ОТА, однако данная классификация описывает преимущественно анатомию и конфигурацию перелома и не учитывает биологические особенности опухоли, распространенность костной деструкции и онкологический прогноз пациента [26,27,29].

Классификация по распространенности опухолевого поражения.

По распространенности в пределах пораженной кости выделяют: солитарное локальное поражение; множественные очаги в одной кости; множественное поражение нескольких костей; диффузное поражение скелета.

При солитарном очаге и благоприятном онкологическом прогнозе возможно выполнение расширенной резекции опухоли с реконструкцией костного дефекта. При множественных поражениях основной целью хирургического вмешательства является восстановление механической стабильности, уменьшение боли и обеспечение ранней активизации пациента [24,42,52].

Классификация по характеру поражения кортикального слоя.

По степени вовлечения кортикальной кости можно выделить: поражение без выраженного разрушения кортикального слоя; локальное истончение кортикального слоя; разрушение одной кортикальной стенки; поражение более 50% окружности кортикального слоя; циркулярное разрушение кортикальной кости; состоявшийся патологический перелом со смещением или без смещения.

Протяженность кортикального дефекта является одним из основных биомеханических показателей вероятности перелома. Особенно опасным считается разрушение более половины диаметра или окружности кости, а также поражение значительной длины кортикального слоя [29,30,32].

Классификация риска патологического перелома по шкале Mirels.

Для оценки риска перелома при метастатическом поражении длинных трубчатых костей наиболее широко используется шкала Mirels. Она включает четыре параметра: локализацию очага, характер боли, рентгенологический тип поражения и размер опухолевого очага относительно диаметра кости. Каждый параметр оценивается от 1 до 3 баллов [4]. Суммарная оценка составляет от 4 до 12 баллов: 7 баллов и менее — относительно низкий риск перелома; обычно возможно динамическое наблюдение, системное лечение и лучевая терапия; 8 баллов — пограничный риск, требующий индивидуального решения; 9 баллов и более — высокий риск патологического перелома, при котором рекомендуется рассмотреть профилактическую хирургическую стабилизацию [4,43].

Классификация по клинико-функциональному состоянию.

По степени нарушения функции конечности патологические переломы могут быть условно разделены на: компенсированные — боль возникает преимущественно при значительной физической нагрузке, функция конечности сохранена; субкомпенсированные — боль появляется при обычной нагрузке, имеются хромота и ограничение движений;

декомпенсированные — выраженная постоянная боль, невозможность опоры или использования конечности, наличие завершённого перелома [45; 52].

Функциональная классификация имеет практическое значение при определении срочности операции и планировании послеоперационной реабилитации.

Классификация по лечебной тактике.

С клинической точки зрения опухолевые поражения трубчатых костей целесообразно подразделять на четыре группы: Поражения с низким риском перелома, при которых возможно проведение системной противоопухолевой терапии, лучевой терапии, назначения костномодифицирующих препаратов и динамического наблюдения. Поражения с высоким риском перелома, требующие профилактической стабилизации до возникновения полного нарушения целостности кости. Завершённые патологические переломы, требующие хирургической фиксации или эндопротезирования с последующим комплексным онкологическим лечением. Обширные деструктивные поражения, при которых стандартный остеосинтез не обеспечивает надёжной стабильности и необходимо выполнение сегментарной резекции, эндопротезирования либо реконструктивного вмешательства [28,42,52].

Клиническая картина и течение патологических переломов при злокачественных поражениях костей.

Клиническая картина патологических переломов при злокачественных поражениях костей определяется сочетанием симптомов основного опухолевого процесса, локального разрушения костной ткани и нарушения биомеханической функции поражённого сегмента. В отличие от травматических переломов клинические проявления развиваются постепенно и, как правило, предшествуют самому перелому, что позволяет своевременно выявить пациентов с высоким риском нарушения целостности кости [3,4,12].

Наиболее ранним и постоянным симптомом является боль, которая наблюдается практически у всех пациентов с метастатическим поражением костей. На начальных этапах заболевания болевой синдром возникает преимущественно при физической нагрузке и связан с увеличением механического напряжения в зоне опухолевой деструкции. По мере прогрессирования процесса боль становится постоянной, появляется в покое и в ночное время, постепенно приобретая интенсивный характер. Развитие ночной боли считается одним из наиболее характерных признаков опухолевого поражения костей и отражает активное разрушение костного матрикса, воспалительную реакцию и повышение внутрикостного давления [12,44,48].

По мере разрушения костной ткани развивается нарушение функции поражённой конечности. Пациенты отмечают снижение переносимости нагрузки, появление хромоты, невозможность длительной ходьбы, ограничение объема движений в прилежащих суставах и постепенную утрату способности к самообслуживанию. При поражении нижних конечностей наиболее выраженные функциональные нарушения наблюдаются при локализации метастазов в проксимальном отделе бедренной кости, где даже относительно небольшие очаги деструкции значительно уменьшают механическую устойчивость сегмента. При поражении плечевой кости снижается функция верхней конечности, затрудняется выполнение бытовых действий, нарушается возможность самостоятельного одевания и приема пищи [1, 2].

Клиническая картина значительно изменяется после возникновения полного патологического перелома. Характерно внезапное резкое усиление боли, возникающее во время обычной физической активности либо при минимальной травме. Пациенты часто описывают появление ощущения «хруста» или «щелчка», после чего становится невозможной опора на конечность или выполнение активных движений. Развиваются выраженная деформация сегмента, патологическая подвижность, укорочение конечности, крепитация костных отломков и быстро прогрессирующее нарушение функции. В отличие от травматических переломов для возникновения патологического перелома не требуется воздействие значительной механической силы [4,12]. При локализации процесса в бедренной кости пациенты практически полностью утрачивают способность к самостоятельной ходьбе. Переломы проксимального отдела бедренной кости сопровождаются выраженным болевым синдромом, наружной ротацией и укорочением конечности. Патологические переломы диафиза бедренной кости сопровождаются значительным смещением костных отломков вследствие действия мышечной тяги и требуют неотложного хирургического лечения [2].

Клинические проявления во многом зависят от характера метастатического поражения. При остеолитических метастазах преобладают интенсивный болевой синдром, быстрое прогрессирование механической нестабильности и высокий риск патологического перелома. Остеобластические метастазы, характерные преимущественно для рака предстательной железы, чаще сопровождаются менее выраженной локальной деструкцией, однако вследствие формирования механически неполноценной костной ткани также могут приводить к нарушению целостности кости. При смешанных метастазах клиническая картина определяется соотношением процессов резорбции и патологического костеобразования [12, 16].

Таким образом, клиническая картина патологических переломов развивается постепенно и отражает последовательное нарушение механической прочности пораженной кости. Доминирующими проявлениями являются прогрессирующий болевой синдром, ограничение функции конечности, механическая нестабильность и последующая утрата опороспособности после возникновения полного перелома. Выявление продромальных симптомов имеет принципиальное значение для ранней диагностики угрожающего перелома и выбора оптимальной тактики хирургического лечения, позволяющей предотвратить тяжелые функциональные осложнения [2,4,12].

Клиническое течение патологических переломов при злокачественных поражениях костей характеризуется постепенным прогрессированием локального опухолевого процесса, последовательным снижением механической прочности кости и развитием скелет-ассоциированных осложнений. В большинстве случаев патологический перелом не является внезапным событием, а представляет собой закономерный этап прогрессирования метастатического поражения скелета, которому предшествует длительный период структурной перестройки костной ткани и формирования механической нестабильности [4,12].

На ранней стадии заболевание нередко протекает бессимптомно или сопровождается умеренной локальной болью, возникающей только при физической нагрузке. В этот период опухолевая деструкция ограничена преимущественно трабекулярной костью и не вызывает существенного нарушения опорной функции конечности. По мере увеличения размеров метастатического очага и вовлечения кортикального слоя интенсивность боли постепенно возрастает, появляются ограничения функции конечности, уменьшается толерантность к физической нагрузке и ухудшается качество жизни пациента [12,44].

Следующим этапом клинического течения является развитие угрожающего патологического перелома. Для этой стадии характерно появление постоянной боли, сохраняющейся в покое и усиливающейся при минимальной нагрузке. Пациенты отмечают постепенное снижение способности к самостоятельному передвижению, возникновение хромоты, чувство нестабильности конечности и необходимость использования дополнительных средств опоры. Именно на данном этапе профилактическая хирургическая стабилизация позволяет предупредить развитие полного перелома и сохранить функциональную активность пациента [2,4,5].

Клиническое течение во многом зависит от характера метастатического поражения кости. При остеолитических метастазах заболевание обычно прогрессирует быстрее вследствие высокой активности остеокластической резорбции и быстрого разрушения кортикального слоя. Остеобластические метастазы, напротив, характеризуются более медленным течением, однако формирование патологически измененной, механически неполноценной костной ткани также приводит к развитию переломов. Наиболее неблагоприятное течение наблюдается при смешанных метастазах, сочетающих выраженную резорбцию и патологическое костеобразование [12,16].

Особенности клинического течения также зависят от локализации поражения. Метастазы проксимального отдела бедренной кости чаще сопровождаются быстрым нарушением опорной функции и высокой вероятностью патологического перелома вследствие значительной механической нагрузки на данный сегмент. При поражении плечевой кости течение заболевания характеризуется преимущественно прогрессирующим ограничением функции верхней конечности, тогда как переломы позвоночника могут осложняться компрессией спинного мозга и развитием неврологических нарушений [1,2].

Современные методы системной терапии, включая бисфосфонаты, деносумаб, таргетную и иммунотерапию, способны замедлять прогрессирование костной деструкции и уменьшать частоту скелет-ассоциированных событий. Тем не менее даже на фоне применения костномодифицирующих препаратов риск патологического перелома сохраняется у пациентов с выраженным разрушением кортикального слоя, большими остеолитическими очагами и значительной биомеханической нестабильностью пораженной кости [2,9,31].

Таким образом, клиническое течение патологических переломов при злокачественных поражениях костей представляет собой последовательный процесс, включающий бессимптомную стадию, развитие локального болевого синдрома, формирование угрожающего патологического перелома, нарушение механической стабильности и возникновение полного перелома с последующей потерей функции конечности. Своевременная диагностика угрожающего перелома и выполнение профилактической хирургической стабилизации позволяют существенно улучшить функциональные результаты лечения, снизить частоту осложнений и сохранить качество жизни онкологических пациентов [12,46].

Заключение

Проведенный анализ современной литературы показывает, что возникновение патологических переломов является результатом сложного взаимодействия опухолевых клеток, костного микроокружения и процессов ремоделирования костной ткани. Ключевую роль в развитии костной деструкции играют нарушение баланса между костной резорбцией и костеобразованием, активация системы RANK/RANKL/OPG, усиление остеокластогенеза и влияние многочисленных цитокинов, факторов роста и молекулярных сигнальных путей. Особо важную роль играют показатели биомаркеров С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX), N-концевого телопептида (NTX), тартратрезистентной кислой фосфатазы (TRACP-5b) и других маркеров костной резорбции. Понимание этих механизмов стало основой для внедрения современных костно-модифицирующих препаратов, направленных на снижение риска скелет-ассоциированных осложнений.

Патологические переломы при злокачественных поражениях костей представляют собой одно из наиболее тяжелых и социально значимых осложнений онкологических заболеваний, существенно ухудшающее функциональное состояние, качество жизни и прогноз пациентов. Развитие патологического перелома свидетельствует о выраженной потере механической прочности костной ткани вследствие опухолевой деструкции и сопровождается интенсивным болевым синдромом, нарушением опороспособности конечности, ограничением двигательной активности и снижением самостоятельности больных. В условиях увеличения продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями благодаря развитию современных методов лекарственного лечения проблема профилактики, своевременной диагностики и рационального лечения патологических переломов приобретает все большую клиническую актуальность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Weschenfelder W, Weschenfelder F, Spiegel C, Schrenk KG, Hofmann GO. Are we underestimating pathological fracture risk in malignant bone lesions of the proximal humerus? *Skeletal Radiol.* 2025;54:1653-1660. doi:10.1007/s00256-025-04875-9.
2. Makita K, Hojo H, Oyoshi H, Fujisawa T, Nakamura M, Uchida G, et al. High fracture risk of femoral bone metastasis treated with palliative radiotherapy in recent years. *Curr Oncol.* 2024;31(12):7437-7444. doi:10.3390/curroncol31120549.
3. Bailey S, Hackney D, Vashishth D, Alkalay RN. The effects of metastatic lesion on the structural determinants of bone: current clinical and experimental approaches. *Bone.* 2020;138:115159. doi:10.1016/j.bone.2019.115159.
4. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(249):256-264.
5. Benca E, Patsch JM, Mayr W, Pahr DH, Windhager R. The insufficiencies of risk analysis of impending pathological fractures in patients with femoral metastases: a literature review. *Bone Rep.* 2016;5:51-56. doi:10.1016/j.bonr.2016.02.003.
6. Бухаров АВ, Державин ВА, Ядрина АВ, Ерин ЕА, Елхов ДО, Алиев МД, и др. Хирургическое лечение пациентов с метастазами в кости. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022;10(3):100-107. doi:10.33029/2308-1198-2022-10-3-100-107.
7. Altsitzoglou P, Tsukamoto S, Errani C, Tanaka Y, Mavrogenis AF. Predicting the risk for pathological fracture in bone metastases. *Curr Oncol.* 2025;32(6):309. doi:10.3390/curroncol32060309.
8. Голоунина ОО, Белая ЖЕ. Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021;(7):120-132. doi:10.21518/2079-701X-2021-7-120-132.

9. Brieger J. Phosphoproteome profiling reveals multifunctional protein NPM1 as part of the irradiation response of tumor cells. *Transl Oncol.* 2019;12(2):308-319. doi:10.1016/j.tranon.2018.10.015.
10. Borucki K, Jantz-Naeem N, Böttcher-Loschinski R, Mitchell-Flack M, Böttcher M, Schraven B, et al. TIGIT signaling and its influence on T cell metabolism and immune cell function in the tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2023;13:1060112. doi:10.3389/fonc.2023.1060112.
11. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet.* 1889;133(3421):571-573. doi:10.1016/S0140-6736(00)49915-0.
12. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243S-6249S. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931.
13. Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer.* 1997;80(Suppl 8):1572-1580.
14. Coughlin TR, Romero-Moreno R, Mason DE, et al. Bone: a fertile soil for cancer metastasis. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1281-1295. doi:10.2174/1389450117666161220110404.
15. Wang J, Ni XZ, Yang ML, Huang X, Hou SM, Peng C, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of spinal osteosarcoma: Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1083776. doi:10.3389/fonc.2023.1083776.
16. Elshimy Y, Alkhatib AR, Atassi B, Mohammad KS. Biomarker-driven approaches to bone metastases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Biomedicines.* 2025;13(5):1160. doi:10.3390/biomedicines13051160.
17. Bruschi A, Sambri A, Fiore M, Bubbico E, Scollo C, Pace A, et al. Inside a metastatic fracture: molecular bases and new potential therapeutic targets. *Cancer Med.* 2025;14(9):e70901. doi:10.1002/cam4.70901.
18. Пташников ДА, Усиков ВД, Засульский ФЮ. Патологические переломы костей. *Практическая онкология.* 2006;7(2):117-125.
19. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv79-iv95. doi:10.1093/annonc/mdy310.
20. Brown HK, Tellez-Gabriel M, Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Lett.* 2017;386:189-195. doi:10.1016/j.canlet.2016.11.019.
21. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548-567. doi:10.1002/ajh.25791.
22. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
23. Gonzalez A, Mahajan A, Weber KL. Surgical treatment of metastatic bone disease: current concepts. *J Orthop Surg Res.* 2022;17:509. (DOI рекомендуется проверить; обычно у статьи имеется DOI.)
24. Schneiderbauer MM, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS, Sim FH, Scully SP. Patient survival after surgery for osseous metastases of the femur and humerus. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(8):1684-1689. doi:10.2106/00004623-200408000-00011.
25. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, Schwartz HS, Yaszemski MJ. Metastatic bone disease: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(6):1518-1530. doi:10.2106/JBJS.H.01417.
26. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:83. doi:10.1038/s41572-020-00216-3.
27. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev.* 2016;1(5):136-145. doi:10.1302/2058-5241.1.000008.
28. Damron TA, Mann KA. Fracture risk assessment and clinical decision making for patients with metastatic bone disease. *J Orthop Res.* 2020;38(6):1175-1190. doi:10.1002/jor.24642.
29. van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86-B(4):566-573. doi:10.1302/0301-620X.86B4.14713.
30. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(8):1665-1676.
31. Fidler M. Prophylactic internal fixation of secondary neoplastic deposits in long bones. *Br Med J.* 1973;1(5849):341-343. doi:10.1136/bmj.1.5849.341.

32. Bremner RA, Jelliffe AM. The management of pathological fracture of the major long bones from metastatic cancer. *J Bone Joint Surg Br.* 1958;40-B(4):652-659.
33. Galasko CSB. Pathological fractures secondary to metastatic cancer. *J R Coll Surg Edinb.* 1974;19(6):351-362.
34. Dijkstra PDS, Wiggers T, van Geel BN, Boxma H. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones: a retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Acta Orthop Scand.* 1994;65(5):547-551. doi:10.3109/17453679408995493.
35. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: surgical management. *Cancer.* 2000;88(Suppl 12):2940-2951.
36. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, et al. The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register: survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(Suppl 311):11-15.
37. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1655-1664. doi:10.1056/NEJMr030831.
38. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):584-593. doi:10.1038/nrc867.
39. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(6):411-425. doi:10.1038/nrc3055.
40. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2001;72(302):1-29. doi:10.1080/000164702760300302.
41. Ehne J, Tsagozis P. Current concepts in the surgical treatment of skeletal metastases. *World J Orthop.* 2020;11(7):319-327. doi:10.5312/wjo.v11.i7.319.
42. Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(415 Suppl):S201-S207. doi:10.1097/01.blo.0000093845.19371.7d.
43. Chow E, Meyer RM, Chen BE, van der Linden Y, Roos D, Hartsell WF, et al. Impact of reirradiation of painful osseous metastases on quality of life and function: a secondary analysis of the NCIC CTG SC.20 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3867-3873. doi:10.1200/JCO.2014.57.6264.
44. Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer.* 2008;16(8):879-889. doi:10.1007/s00520-008-0418-0.
45. Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Costa L, Coleman RE. Prognostic factors for skeletal complications from metastatic bone disease in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):767-779. doi:10.1007/s10549-010-0981-1
46. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры костного метаболизма при злокачественных новообразованиях с метастатическим поражением костей. *Сибирский онкологический журнал.* 2015;(5):86-95.
47. Arora M, Weeraratna AT. Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Treat Res.* 2010;151:221-247.
48. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1):321. doi:10.4081/oncol.2017.321.
49. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302-e312. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
50. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e119-e130. doi:10.1016/S1470-2045(20)30559-3.
51. Bickels J, Dadia S, Lidar Z. Surgical management of metastatic bone disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(6):1503-1516. doi:10.2106/JBJS.H.00175.
52. Kaupp SM, Mann KA, Miller MA, Damron TA. Predicting fracture risk in patients with metastatic bone disease of the femur: a pictorial review using three different techniques. *Adv Orthop.* 2021;2021:5591715. doi:10.1155/2021/5591715.
53. Ван Цзюнь, Иванов СА, Жаворонков ЛП. Оценка риска переломов при метастазировании в длинную кость. В: Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2022». Санкт-Петербург; 2022. С. 422-423.

Поступила 20.06.2026